

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

Объект авторского права

УДК 618.11–007.6:612.62+616–006.6(476)

ГОТЬКО
Оксана Владимировна

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ДООПЕРАЦИОННОЙ ОЦЕНКЕ
РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА, ОЦЕНКЕ
РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И МОНИТОРИНГЕ
СА125-НЕГАТИВНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ**

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

Минск 2025

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Научный руководитель **Державец Лилия Александровна**, доктор биологических наук, профессор, заведующий клинико-диагностической лабораторией государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Официальные оппоненты: **Конопля Наталья Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории противоопухолевой лекарственной терапии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Мельнов Сергей Борисович, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры анатомии факультета оздоровительной физической культуры учреждения образования «Белорусский государственный университет физической культуры»

Оппонирующая организация Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий»

Защита состоится «12» марта 2025 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: N.Artemova@omr.by, тел. +375 17 389 95 61).

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

Автореферат разослан «22» января 2025 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций
доктор медицинских наук, профессор

Н.А. Артемова

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) занимает 7-е ранговое место в мире среди злокачественных новообразований у женщин [Wild C. P. et al., 2020]. В 2022 году в Республике Беларусь выявлено 1047 новых случаев заболевания [Океанов А. Е. и соавт., 2024].

Рак яичников относится к наиболее сложным для ранней диагностики локализациям, так как на ранних стадиях протекает бессимптомно, а предлагаемые диагностические тесты дают высокий процент ложноотрицательных результатов [Подзолкова Н. М. и соавт., 2020; Franier B., 2019]. Раннее выявление и повышение эффективности лечения РЯ взаимосвязаны и являются важнейшими задачами в онкогинекологии [Feng L. Y. et al., 2020]. В этой связи вопросы прогнозирования и выбора эффективных схем терапии РЯ приобретают первостепенное значение в клинической практике [Никогосян С. О. и соавт., 2017].

На результаты лечения влияют биологические особенности опухоли (степень дифференцировки, метастатический и инвазивный потенциал), определяемые гистологически. Однако попытки предсказать злокачественный потенциал опухоли и прогнозировать течение РЯ на основе клинических данных не всегда успешны. Поиск лабораторных показателей биологической активности опухоли, определяемых на дооперационном этапе, является актуальным, так как позволяет получить информацию о характере и молекулярном генезе опухоли до гистологической верификации, что может способствовать выбору адекватной тактики лечения и повышению его эффективности [Ивченко А. Л., 2009].

Карбогидратный антиген 125 (CA125) остается маркером выбора для диагностики и мониторинга терапии серозного РЯ [Charkhchi P. et al., 2020]. В комбинации с трансвагинальным УЗИ он рекомендован для первичной диагностики, однако на ранних стадиях чувствительность составляет 50% [Никогосян С. О. и соавт., 2018; Armstrong D. K. et al., 2021]. Одной из проблем является также диагностика и мониторинг терапии CA125-негативного РЯ. По данным различных авторов, примерно 15–23% РЯ не экспрессируют CA125 [Bairi K. et al., 2020], а в ряде случаев маркер теряет чувствительность после курсов химиотерапии [Wang H. et al., 2015]. Решением может стать поиск новых биомаркеров, позволяющих повысить эффективность диагностики, мониторинга и оценки прогноза РЯ.

Последние достижения биохимии и молекулярной биологии добавили в арсенал исследователей большое количество новых молекулярных маркеров [Dolscheid-Pommerich R. C. et al., 2017]. Характеризуя биологические особенности конкретной опухоли, они могут иметь значение для прогноза и помочь в выборе индивидуальных схем терапии [Kessenbrock K. et al., 2010].

Изучение опухолевых маркеров, сигнальных молекул, цитокинов, регуляторов неоангиогенеза способствует новому пониманию механизмов развития и прогрессирования заболевания.

Однако до сих пор нет маркеров, способных со 100% чувствительностью и специфичностью выявлять РЯ на ранних стадиях, оценить прогноз и эффективность противоопухолевого лечения на этапе его проведения. Поиск наиболее значимых, дополняющих друг друга, показателей, позволяющих при минимальной сложности обследования обеспечить максимальную эффективность диагностики, мониторинга и прогноза РЯ остается актуальным.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Диссертационное исследование выполнено в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в рамках научно-исследовательских работ:

1. «Изучение закономерностей содержания опухолеассоциированных факторов HE4, LPA, SCC, цитокинов и их растворимых рецепторов в крови пациенток, страдающих раком женских половых органов, в зависимости от биологической активности опухоли с целью оценки риска опухолевой прогрессии», № гос. регистрации 20111666 от 23.06.2011, 2011–2013 гг. (ГПНИ «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация», подпрограмма «Фундаментальная и прикладная медицина»);

2. «Разработать лабораторные критерии оценки реакции опухоли на проводимое лечение путем определения динамики содержания в крови опухолевого маркера HE4, фактора риска (ROMA), ростовых (VEGF) и провоспалительных цитокинов (TNF, IL-8) для индивидуализации противоопухолевого лечения пациенток, страдающих раком яичника», № гос. регистрации 20142182 от 19.09.2014, 2014–2015 гг. (ГПНИ «Медицина и фармация», подпрограмма «Фундаментальная и прикладная медицина»).

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2011–2015 гг. (Указ Президента Республики Беларусь от 22.06.2010 № 378) и приоритетным направлениям научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 гг. (Указ Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156), раздел 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства».

Цель и задачи исследования

Цель исследования – повысить эффективность оценки распространенности опухолевого процесса и риска прогрессирования РЯ и разработать дополнительные критерии для диагностики, мониторинга и прогноза СА125-негативного РЯ, основанные на показателях молекулярно-биологических особенностей опухоли.

Задачи исследования:

1. Изучить уровни опухолевых маркеров (СА125, HE4), сигнальной молекулы LPA, провоспалительных цитокинов (TNF- α , p55, IL-8), регулятора неоангиогенеза VEGF в крови и значения ROMA у пациенток, страдающих РЯ, до начала лечения. Определить их взаимосвязь с основными клинико-морфологическими характеристиками: стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли.

2. Оценить диагностическую информативность изучаемых показателей для определения распространенности РЯ. Провести многофакторный анализ для создания оптимальной совокупности диагностически значимых параметров, разработать на ее основе метод оценки распространенности РЯ и определить его эффективность.

3. Изучить уровни опухолевых маркеров, сигнальных молекул, провоспалительных цитокинов и регуляторов неоангиогенеза в крови и значения ROMA в динамике адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) и провести сравнительный анализ их изменений с результатами клинико-инструментальных методов обследования, выполненных после комбинированного лечения РЯ. Провести многофакторный анализ для формирования оптимального комплекса информативных тестов, на его основе разработать метод лабораторной оценки риска прогрессирования и определить его эффективность для прогнозирования течения заболевания.

4. Оценить исходные уровни и прогностическую значимость динамического определения изучаемых показателей путем сопоставления результатов лабораторного исследования с результатами хирургического стадирования, отдаленными результатами лечения (выживаемостью до прогрессирования, ВДП) и выявить информативные тесты для диагностики, мониторинга и прогноза СА125-негативного РЯ.

Объект исследования – образцы сыворотки и плазмы крови клинически здоровых женщин и пациенток, страдающих РЯ.

Предмет исследования – содержание опухолевых маркеров (СА125, HE4), сигнальной молекулы LPA, провоспалительных цитокинов (TNF- α , p55, IL-8), регулятора неоангиогенеза VEGF в крови, значений ROMA у клинически здоровых женщин и у пациенток, страдающих РЯ, до начала лечения и в динамике противоопухолевой терапии.

Научная новизна

Впервые дана комплексная оценка содержания в крови пациенток, страдающих РЯ, молекулярно-биологических маркеров, рассчитаны их референсные диапазоны, пограничные значения, представлены данные о диагностической чувствительности, специфичности и эффективности.

Определена диагностически значимая совокупность лабораторных показателей, и на ее основе разработан новый метод дооперационной оценки распространенности РЯ.

Впервые на основании изучения динамики исследуемых лабораторных показателей при проведении АПХТ выявлены прогностические факторы риска прогрессирования РЯ. Разработан новый метод оценки риска прогрессирования РЯ, включающий 2 альтернативные модели, что позволяет оценить эффективность лечения и прогнозировать его отдаленные результаты.

Впервые определены значимые лабораторные показатели для диагностики исходно СА125-негативного РЯ, проведена оценка эффективности использования разработанного метода оценки риска прогрессирования у исходно СА125-негативных пациенток.

Представлены новые данные о возможности использования уровней в крови HE4, LPA, p55, IL-8 и VEGF после 3 курсов АПХТ в качестве прогностических факторов выживаемости до прогрессирования у пациенток с нормализацией уровня СА125 после 3 курсов.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациенток, страдающих РЯ, повышено содержание опухолевых маркеров, сигнальных молекул, провоспалительных цитокинов и регуляторов неоангиогенеза в крови по сравнению с их уровнем у клинически здоровых женщин ($p < 0,0001$). Выявлена корреляция значений ROMA ($\tau_{\text{Kendall}} = 0,640$; $p < 0,0001$) и уровней в крови HE4 ($\tau_{\text{Kendall}} = 0,635$; $p < 0,0001$), VEGF ($\tau_{\text{Kendall}} = 0,611$; $p < 0,0001$), СА125 ($\tau_{\text{Kendall}} = 0,600$; $p < 0,0001$), LPA ($\tau_{\text{Kendall}} = 0,577$; $p < 0,0001$), IL-8 ($\tau_{\text{Kendall}} = 0,559$; $p < 0,0001$) и p55 ($\tau_{\text{Kendall}} = 0,509$; $p < 0,0001$) со стадией РЯ. Определены наиболее информативные для дооперационной оценки распространенности РЯ и минимально коррелирующие между собой показатели: онкомаркер HE4 и рецептор p55 (ДЭ – 73,0% и 72,5%, соответственно; $R = 0,290$, $p < 0,0001$). Разработанное на основе определения их уровней в крови регрессионное уравнение обладает высокой диагностической значимостью (ДЧ = 77,5%, ДС = 90,2%, ДЭ = 80,0%).

2. Прогностической значимостью для оценки риска прогрессирования РЯ обладают не абсолютные значения лабораторных показателей, а изменения их значений после 3 курсов АПХТ по сравнению со значениями до ее начала, выраженные в процентах ($\Delta\text{CA125} - \text{AUC} = 0,793$, $p = 0,003$; $\Delta\text{VEGF} -$

AUC = 0,774, $p = 0,006$; Δ ROMA – AUC = 0,872, $p < 0,001$). Разработанный метод лабораторной оценки риска прогрессирования РЯ, включающий две альтернативные модели (регрессионное уравнение Z и формулу Δ ROMA), позволяет оценить риск прогрессирования с ДЧ = 80,4%, ДС = 90,9%, ДЭ = 84,0% (по регрессионному уравнению Z) и ДЧ = 81,5%, ДС = 88,5%, ДЭ = 85,5% (по формуле Δ ROMA).

3. Дополнительными лабораторными критериями для диагностики СА125-негативного РЯ могут служить уровни в крови HE4, LPA и VEGF. Превышающие референсный диапазон уровни HE4 установлены в 79,1% случаев (74,3% – при I–II стадиях), LPA – в 88,4% случаев (85,7% – при I–II стадиях), VEGF – в 70,8% случаев (65,7% – при I–II стадиях). Применение разработанного метода лабораторной оценки риска прогрессирования, включающего две альтернативные модели (регрессионное уравнение Z и формулу Δ ROMA), позволяет оценить риск прогрессирования с ДЧ = 88,9%, ДС = 92,3% и ДЭ = 91,4% (по регрессионному уравнению Z); с ДЧ = 88,9%, ДС = 88,5% и ДЭ = 88,6% (по формуле Δ ROMA) и у пациенток с исходно СА125-негативным РЯ.

4. У пациенток с нормализацией уровня СА125 после 3 курсов АПХТ содержание в крови опухолевых маркеров, сигнальных молекул, провоспалительных цитокинов и регуляторов неоангиогенеза коррелирует с выживаемостью до прогрессирования. Низкие показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости до прогрессирования значимо связаны с высокими уровнями в крови HE4, LPA, p55, IL-8 и VEGF после 3 курсов АПХТ ($p_{\log\text{-rank}} < 0,05$).

Личный вклад соискателя ученой степени

Все основные научные результаты диссертационного исследования получены автором лично. Выполнен патентно-информационный поиск, аналитический обзор литературы по проблеме диссертационного исследования, обоснована его актуальность. Совместно с научным руководителем д.б.н., проф. Л.А. Державец и заведующим диагностической лабораторией с группой лучевой диагностики д.м.н., проф. В.И. Прохоровой определена тема, поставлены цель и задачи исследования, определен объем исследования, разработаны его этапы, осуществлен выбор объекта, предмета и методов исследования.

Соискателем лично выполнены лабораторные исследования, обработка первичной медицинской документации, формирование компьютерной базы клинико-лабораторных данных 255 пациенток, страдающих РЯ. Подготовлены, опубликованы в научных изданиях и оформлены в виде диссертационной работы результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Статистическая обработка данных проведена с консультативно-методической помощью сотрудника Л.А. Зайцевой.

Автором в соавторстве разработаны 2 инструкции по применению: «Метод оценки степени риска опухолевой прогрессии у пациенток, страдающих раком яичника, раком шейки матки, по лабораторным показателям», «Метод оценки риска прогрессирования опухолевого процесса у пациенток, страдающих злокачественными новообразованиями яичников»; осуществлено внедрение разработанных методов в практику; получены 3 патента на изобретения: «Способ определения распространенности серозной аденокарциномы яичника»; «Способ прогнозирования течения опухолевого процесса после комбинированного лечения рака яичника»; «Способ прогнозирования прогрессирования серозной аденокарциномы яичников».

Работа сотрудников, принимавших участие в исследовании, отражена в совместных публикациях [1–А, 2–А, 4–А, 6–А, 7–А, 8–А, 9–А, 10–А, 11–А, 12–А, 14–А, 15–А, 16–А, 17–А, 18–А, 19–А, 20–А, 21–А, 22–А, 23–А, 24–А, 25–А, 26–А, 27–А, 28–А, 29–А, 30–А, 31–А, 32–А, 33–А, 34–А, 35–А, 36–А, 37–А, 38–А, 39–А, 40–А].

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты исследования доложены на съездах, конгрессах и конференциях: на научной сессии УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 29 января 2013 г.); на научно-практической конференции РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова (аг. Лесной, 2 января 2014 г.); на научной сессии УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 28 января 2014 г.); на научно-практической конференции, посвященной 20-летию основания УЗ «Витебский областной диагностический центр» (Витебск, 23–24 декабря 2014 г.); на научной сессии УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 27 января 2015 г.); на 21st IFCC–EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (Париж, 21–25 июня 2015 г.); на научной сессии УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 26 января 2016 г.); на IX съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Минск, 15–17 июня 2016 г.); на научной сессии УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 24 января 2017 г.); на 22nd IFCC–EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (Афины, 11–15 июня 2017 г.); на научно-практической конференции РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова (аг. Лесной, 21 сентября 2017 г.); на 23rd International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine IFCC WordLab 2017 (Дурбан, 22–25 октября 2017 г.); на научной сессии УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 25 января 2018 г.); на X съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Сочи, 23–25 апреля 2018 г.); на научной сессии

УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 29 января 2020 г.); на IX Республиканском Конгрессе специалистов клинической лабораторной диагностики Республики Беларусь (Минск, 18–19 мая 2023 г.); на научно-практической конференции РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова (аг. Лесной, 9 ноября 2023 г.); на научной сессии УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 25 января 2024 г.).

Разработанные методы внедрены в лечебный процесс РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Могилевского областного онкологического диспансера.

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 40 научных работ, в том числе 5 научных работ (3,2 авторских листа), соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, 1 статья в рецензируемом научном журнале, 8 статей в рецензируемых сборниках научных трудов, 21 работа в материалах съездов и конференций, 2 инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь, 3 патента на изобретения Республики Беларусь.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на русском языке на 160 страницах, содержит 31 таблицу, 26 рисунков, 7 формул (уравнений), 3 приложения и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, 3 глав с описанием собственных исследований, заключения, списка использованных источников, включающего 277 литературных источников (72 – на русском языке, 205 – на иностранных языках), 40 собственных публикаций соискателя.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Обследовано 255 пациенток с впервые установленным РЯ I–IV стадий (T1a-cN0-1M0-1) в возрасте от 21 до 86 лет (средний возраст – $52,4 \pm 12,9$ года). Группу сравнения составили 64 женщины в возрасте от 22 до 80 лет (средний возраст – $48,9 \pm 12,2$ года) без онкопатологии на момент обследования и в анамнезе, сопоставимые с основной группой по возрасту ($p = 0,102$), менопаузальному статусу ($p = 0,840$) и сопутствующей патологии ($p = 0,253$).

Распространенность опухолевого процесса устанавливалась в ходе хирургического стадирования и проводилась согласно классификации Международной федерации акушеров и гинекологов FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) на основании данных лапаротомии. У 45 (17,6%) пациенток диагностирована I стадия РЯ (T1a-cN0M0), у

55 (21,6%) – II (T2a-cN0M0), у 133 (52,2%) – III (T3a-cN0-1M0-1, T1b-cN1M0, T2bN1M1) и у 22 (8,6%) – IV стадия (T2bN0-1M1, T3cN0-1M1).

Степень дифференцировки опухоли (G) определялась при морфологической верификации. У 26 (10,2%) пациенток выявлена высокая степень дифференцировки (G1), у 47 (18,4%) – средняя (G2), у 167 (65,5%) – низкая (G3). У 15 (5,9%) пациенток степень дифференцировки не установлена.

У всех пациенток до начала лечения определяли содержание в крови опухолевых маркеров СА125 и НЕ4 (с расчетом ROMA), сигнальной молекулы LPA, провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-8 и p55, регулятора неангиогенеза VEGF. Уровни СА125 и НЕ4 в крови определяли на автоматическом анализаторе Cobas e411 «Roche Diagnostics» (Германия), содержание LPA, VEGF, TNF- α , IL-8, p55 – на автоматическом анализаторе Brio «Seac» (Италия). Определение изучаемых показателей в динамике АПХТ проведено у 214 пациенток (до начала лечения, до начала АПХТ и после каждого курса).

Значимость различий в независимых выборках оценивали по критерию Манна – Уитни (для попарных сравнений использовали критерий Данна), для зависимых выборок – по критерию Вилкоксона (для попарных сравнений использовали критерий Коновер – Иман). Связь показателей с клинико-морфологическими характеристиками оценивали по величине коэффициента ранговой корреляции Кендалла, а их связь между собой – по величине коэффициента корреляции Спирмена. Для создания методов оценки распространенности РЯ и риска прогрессирования применяли метод бинарной логистической регрессии. Для оценки интегральной диагностической информативности разработанных методов применяли ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) с построением характеристических ROC-кривых и расчетом площадей под ROC-кривыми AUC (Area Under Curve). Выживаемость до прогрессирования (ВДП) рассчитывали по методу Каплана – Майера. Для сравнения ВДП в группах использовали лог-ранк тест. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ проводили с использованием программного обеспечения STATISTICA 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Значимость опухолевых маркеров, сигнальных молекул, провоспалительных цитокинов и регуляторов неангиогенеза для оценки распространенности рака яичников

Установлены значимые отличия уровней СА125, НЕ4, LPA, TNF- α , p55, IL-8, VEGF в крови и значений ROMA у пациенток, страдающих РЯ, по сравнению с их уровнем у клинически здоровых женщин ($p < 0,0001$).

Высокое содержание изучаемых показателей в крови ассоциировано с распространенностью РЯ. Выявлена корреляция значений ROMA ($\tau_{\text{Kendall}} = 0,640$; $p < 0,0001$), уровней в крови HE4 ($\tau_{\text{Kendall}} = 0,635$; $p < 0,0001$), VEGF ($\tau_{\text{Kendall}} = 0,611$; $p < 0,0001$), CA125 ($\tau_{\text{Kendall}} = 0,600$; $p < 0,0001$), LPA ($\tau_{\text{Kendall}} = 0,577$; $p < 0,0001$), IL-8 ($\tau_{\text{Kendall}} = 0,559$; $p < 0,0001$) и p55 ($\tau_{\text{Kendall}} = 0,509$; $p < 0,0001$) со стадией РЯ.

Анализ информативности изучаемых показателей для дооперационной оценки распространенности РЯ показал, что их диагностическая чувствительность (ДЧ) составляет 62,5–72,1%, диагностическая специфичность (ДС) – 60,8–82,4%, а диагностическая эффективность (ДЭ) не превышает 73,7% (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристики ROC-кривых CA125, HE4, ROMA, LPA, TNF- α , p55, IL-8, VEGF

Показатель	Пороговое значение	Статистический параметр				
		AUC \pm SE (95% ДИ)	ДЧ, % (95% ДИ)	ДС, % (95% ДИ)	ДЭ, % (95% ДИ)	P (vs AUC = 0,5)
CA125, Е/мл	209,7	0,814 \pm 0,032 (0,751 – 0,878)	71,6 (65,0 – 77,3)	76,5 (63,2 – 86,0)	72,5 (66,7 – 77,6)	< 0,001
HE4, пмоль/л	195,4	0,799 \pm 0,033 (0,735 – 0,863)	71,6 (65,0 – 77,3)	82,4 (69,8 – 90,4)	73,7 (68,0 – 78,8)	< 0,001
ROMA, %	76,3	0,817 \pm 0,034 (0,751 – 0,883)	70,1 (63,5 – 76,0)	80,4 (67,5 – 89,0)	72,2 (66,4 – 77,3)	< 0,001
LPA, мкмоль/л	0,31	0,767 \pm 0,031 (0,707 – 0,828)	71,1 (64,5 – 76,9)	72,6 (59,1 – 82,9)	71,4 (65,5 – 76,6)	< 0,001
TNF- α , пг/мл	12,4	0,662 \pm 0,039 (0,586 – 0,737)	62,5 (55,4 – 68,6)	60,8 (47,0 – 73,0)	62,0 (55,9 – 67,7)	< 0,001
p55, нг/мл	3,5	0,818 \pm 0,028 (0,762 – 0,873)	72,1 (65,5 – 77,8)	70,6 (57,0 – 81,3)	71,8 (66,0 – 76,9)	< 0,001
IL-8, пг/мл	84,2	0,784 \pm 0,028 (0,729 – 0,839)	71,1 (64,5 – 76,9)	70,6 (57,0 – 81,3)	70,9 (65,1 – 76,2)	< 0,001
VEGF, пг/мл	280,4	0,801 \pm 0,030 (0,742 – 0,860)	71,6 (65,0 – 77,3)	72,5 (59,1 – 82,9)	71,8 (66,0 – 76,9)	< 0,001

Для повышения эффективности дооперационной оценки распространенности РЯ разработано регрессионное уравнение P (формула 1), включающее минимально коррелирующие между собой показатели: маркер HE4 и рецептор p55 ($R = 0,290$; $p < 0,0001$).

$$P = \frac{\exp[-2,253 + (0,005 \times \text{HE4}) + (0,466 \times \text{p55})]}{1 + \exp[-2,253 + (0,005 \times \text{HE4}) + (0,466 \times \text{p55})]}, \quad (1)$$

где P – показатель распространенности опухолевого процесса, пограничное значение которого составляет 0,61; exp – постоянная величина, равная 2,72; -2,253 – константа; 0,005 и 0,466 – регрессионные коэффициенты.

При значении $P \geq 0,61$ с большей долей вероятности говорят о распространенном РЯ, а при $P < 0,61$ – о нераспространенном процессе.

Результаты, полученные с использованием регрессионного уравнения (при переклассификации обучающей выборки), сопоставлены с данными хирургического стадирования. Применение разработанного метода позволяет оценить распространенность РЯ еще на дооперационном этапе с ДЧ = 77,5%, ДС = 90,2%. ДЭ предложенного метода составила 80,0%.

Точность разработанного метода проверялась путем классификации экзаменационной выборки (45 пациенток с впервые установленным РЯ: 31 пациентка с распространенным, 14 – с нераспространенным РЯ). ПЦПР составила 96,3%, ПЦОР – 72,2%, ДЧ – 83,9%, ДС – 92,9%, ДЭ – 86,7%.

Опухолевые маркеры, сигнальные молекулы, провоспалительные цитокины, регуляторы неоангиогенеза и индекс ROMA в оценке риска прогрессирования рака яичников

Для оценки риска прогрессирования РЯ уровни в крови СА125, HE4, LPA, TNF- α , p55, IL-8, VEGF и значения ROMA определены в динамике АПХТ у 214 пациенток.

Известно, что оперативное вмешательство является важным этапом в комплексе лечебных мероприятий, а его объем и размер опухолевых узлов после первичной циторедукции во многом определяют прогноз и повышают шанс на успех последующей химиотерапии. В исследовании выявлено, что изменения изучаемых показателей после хирургического вмешательства носили однонаправленный характер независимо от его объема. Это позволило в дальнейшем не учитывать объем циторедукции в оценке динамических изменений исследуемых показателей при проведении АПХТ.

Установлены значимые отличия уровней всех лабораторных показателей после 3 и 6 курсов АПХТ у пациенток с прогрессированием и без прогрессирования опухолевого процесса ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$). Это позволяет предположить, что их определение в динамике АПХТ может быть информативным прогностическим критерием.

Анализ информативности изучаемых лабораторных тестов, проведенный с применением ROC-анализа, показал, что наиболее информативными для оценки риска прогрессирования РЯ показателями были СА125, HE4, LPA, VEGF и ROMA, а оптимальный срок их определения – после 3 курсов АПХТ. Однако эти показатели в разной степени коррелировали между собой, ($R_{\text{Spearman}} = 0,585 - 0,926$, $p < 0,01$), поэтому их одновременное включение в одну модель нецелесообразно.

Дальнейшее исследование показало, что диагностической значимостью для оценки риска прогрессирования РЯ обладают не абсолютные значения

отобранных лабораторных показателей, а изменения их концентраций в крови после 3 курсов АПХТ по сравнению со значениями до ее начала, выраженные в процентах (ΔCA125 , % – $\text{AUC} = 0,793$, $p = 0,003$; ΔVEGF , % – $\text{AUC} = 0,774$, $p = 0,006$; ΔROMA , % – $\text{AUC} = 0,872$, $p < 0,001$).

Для повышения эффективности лабораторной оценки риска прогрессирования РЯ с использованием бинарной логистической регрессии создана математическая модель, использующая минимально коррелирующие между собой наиболее информативные показатели (ΔCA125 , ΔVEGF , ΔROMA), включающая два альтернативных способа. Оценку риска прогрессирования РЯ можно проводить по регрессионному уравнению Z (формула 2).

$$Z = \frac{e^{(0,021 \times \Delta\text{CA125} + 0,046 \times \Delta\text{VEGF})}}{1 + e^{(0,021 \times \Delta\text{CA125} + 0,046 \times \Delta\text{VEGF})}}, \quad (2)$$

где Z – показатель вероятности прогрессирования опухолевого процесса, пограничное значение которого составляет 0,2; e – основание натурального логарифма, равное 2,72; 0,021 и 0,046 – регрессионные коэффициенты.

При значении $Z \geq 0,2$ у пациентки прогнозируют высокий риск прогрессирования, при $Z < 0,2$ – низкий риск прогрессирования.

Оценить риск прогрессирования РЯ можно по формуле ΔROMA (формула 3).

$$\Delta\text{ROMA} = \frac{\text{ROMA(после 3-го курса ХТ)} - \text{ROMA(до ХТ)}}{\text{ROMA(до ХТ)}} \times 100\% . \quad (3)$$

При значении $\Delta\text{ROMA} \geq -47,5\%$ у пациентки прогнозируют высокий риск прогрессирования, при $\Delta\text{ROMA} < -47,5\%$ – низкий риск прогрессирования.

Использование метода позволяет уже после 3 курсов АПХТ оценить риск прогрессирования РЯ с ДЧ = 80,4%, ДС = 90,9% и ДЭ = 84,0% (по регрессионному уравнению Z) и с ДЧ = 81,5%, ДС = 88,5% и ДЭ = 85,5% (по формуле ΔROMA).

Точность разработанного метода проверялась путем классификации экзаменационной выборки (45 пациенток: 20 – с прогрессированием, 25 – без прогрессирования). Использование регрессионного уравнения Z позволяет оценить риск прогрессирования РЯ с ДЧ = 80,0%, ДС = 88,0%, ДЭ = 84,4% (ПЦПР = 84,2%, ПЦОР = 84,6%). Использование формулы ΔROMA позволяет прогнозировать прогрессирование с ДЧ = 80,0%, ДС = 92,0%, ДЭ = 86,7% (ПЦПР = 88,9%, ПЦОР = 85,2%).

Опухолевые маркеры, сигнальные молекулы, провоспалительные цитокины и регуляторы неоангиогенеза в диагностике, мониторинге и оценке прогноза СА125-негативного рака яичников

Оценка значимости определения лабораторных показателей для диагностики, мониторинга и прогноза СА125-негативного РЯ проведена в двух группах: у пациенток с исходно нормальным уровнем СА125 (n = 43, группа 1) и у пациенток с нормализацией уровня СА125 после 3 курсов АПХТ (n = 150, группа 2).

Выявлено статистически значимое повышение уровней всех исследуемых показателей у пациенток в группе 1 по сравнению с их уровнями у клинически здоровых женщин ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$). Установлено, что в 79,1% случаев отмечались превышающие возрастные нормы уровни HE4 (74,3% – при I–II стадиях), в 88,4% – высокие уровни LPA (85,7% – при I–II стадиях), в 70,8% – высокие уровни VEGF (65,7% – при I–II стадиях) (рисунок 1). Эти показатели могут быть дополнительными критериями для диагностики РЯ.

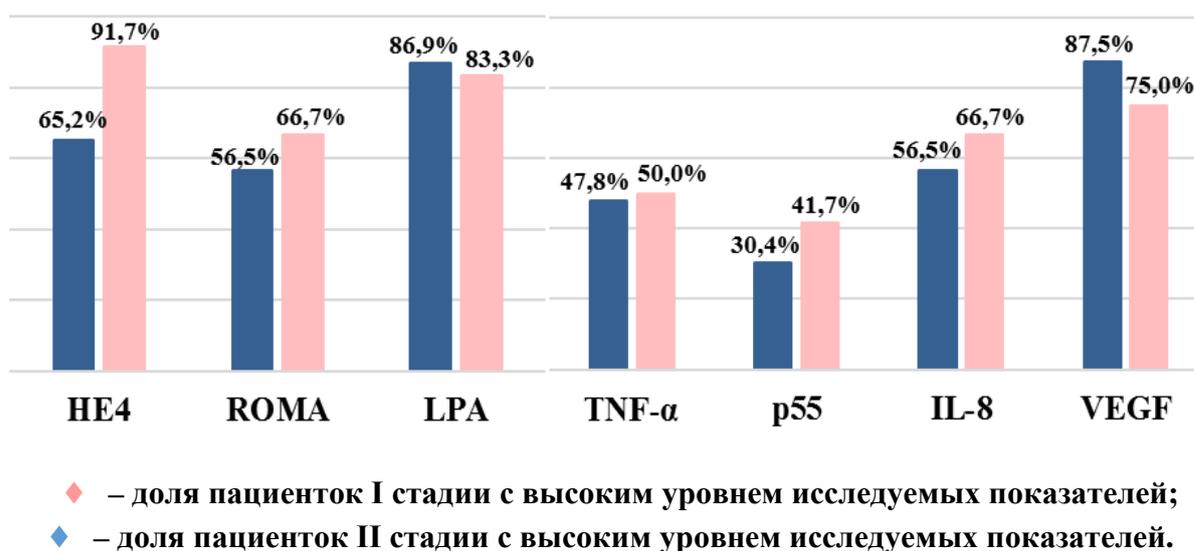


Рисунок 1 – Распределение пациенток I–II стадии с исходно СА125-негативным РЯ в зависимости от исходных уровней исследуемых показателей

Определение изучаемых показателей в динамике АПХТ выполнено у 35 (81,4%) из 43 пациенток группы 1 и проанализирована их связь с отдаленными результатами лечения. Путем переклассификации обучающей выборки установлено, что применение разработанного метода лабораторной оценки риска прогрессирования, включающего две альтернативные модели (регрессионное уравнение Z и формулу Δ ROMA), и у пациенток с исходно СА125-негативным РЯ позволяет оценить риск прогрессирования по регрессионному уравнению Z с ДЧ = 88,9%, ДС = 92,3% и ДЭ = 91,4% (ПЦПР = 80,0%, ПЦОР = 96,0%); по формуле Δ ROMA – с ДЧ = 88,9%, ДС = 88,5% и ДЭ = 88,6% (ПЦПР = 72,7%, ПЦОР = 95,8%). Это свидетельствует

о целесообразности дополнения лабораторного мониторинга динамическим определением HE4 (с определением индекса ROMA) или VEGF с расчетом их изменений и включением результатов определения в разработанные модели.

С целью оценки значимости изучаемых показателей для мониторинга и прогноза у пациенток с нормализацией СА125 после 3 курсов АПХТ (группа 2, n = 150) проведен анализ изменения их уровней в динамике.

Несмотря на снижение после 3 курсов АПХТ уровня СА125 в крови до нормальных значений у всех пациенток изучаемой группы, у 92 (61,3%) из них по данным клинично-инструментальных методов обследования выявлено прогрессирование в различные сроки. Только 57 (38,0%) из 150 пациенток находились в ремиссии 5 и более лет. Оценку различий ВДП в зависимости от уровней HE4, LPA, TNF- α , p55, IL-8 и VEGF в крови проводили с применением лог-рангового критерия (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели ВДП у пациенток с нормализацией СА125 после 3 курсов АПХТ в зависимости от значений HE4, LPA, TNF- α , p55, IL-8 и VEGF

Показатель	Уровень после 3 курсов АПХТ	ВДП			p log-rank
		1-летняя	3-летняя	5-летняя	
HE4, пмоль/л	в норме (n = 69)	100,0 \pm 0%	95,5 \pm 2,5%	81,7 \pm 5,1%	< 0,001
	выше нормы (n = 81)	61,7 \pm 5,4%	18,0 \pm 4,3%	6,0 \pm 2,9%	
LPA, мкмоль/л	в норме (n = 87)	93,8 \pm 2,5%	76,8 \pm 4,3%	60,6 \pm 5,3%	< 0,001
	выше нормы (n = 63)	52,8 \pm 6,9%	11,3 \pm 4,4%	2,8 \pm 2,6%	
TNF- α , пг/мл	в норме (n = 66)	83,3 \pm 4,6%	63,5 \pm 5,9%	44,4 \pm 6,4%	0,332
	выше нормы (n = 84)	75,9 \pm 6,9%	45,6 \pm 5,5%	38,6 \pm 5,5%	
p55, нг/мл	в норме (n = 72)	89,3 \pm 3,6%	74,5 \pm 5,1%	62,1 \pm 5,8%	< 0,001
	выше нормы (n = 78)	68,9 \pm 5,7%	32,2 \pm 5,5%	19,5 \pm 4,9%	
IL-8, пг/мл	в норме (n = 33)	94,1 \pm 4,0%	70,6 \pm 7,8%	55,7 \pm 8,5%	0,037
	выше нормы (n = 117)	74,8 \pm 4,0%	48,4 \pm 4,7%	36,4 \pm 4,7%	
VEGF, пг/мл	в норме (n=24)	91,7 \pm 5,6%	91,7 \pm 5,6%	75,8 \pm 9,6%	< 0,001
	выше нормы (n = 126)	76,8 \pm 3,8%	46,2 \pm 4,5%	34,3 \pm 4,4%	

Представленные в таблице 2 данные убедительно свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе у пациенток изучаемой группы с высокими уровнями HE4, LPA, p55, IL-8 и VEGF после 3 курсов АПХТ и их взаимосвязи с низкими показателями 1-, 3- и 5-летней ВДП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Установлено статистически значимое увеличение содержания опухолевых маркеров, сигнальных молекул, провоспалительных цитокинов, регуляторов неангиогенеза в крови и значений ROMA у пациенток,

страдающих РЯ I–IV стадий (T1a-3cN0-1M0-1), по сравнению с их уровнем у клинически здоровых женщин ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,0001$). По мере увеличения стадии заболевания величины всех исследуемых показателей возрастают. Значения индекса ROMA ($\tau_{\text{Kendall}} = 0,640$; $p < 0,0001$), уровни в крови HE4 ($\tau_{\text{Kendall}} = 0,635$; $p < 0,0001$), VEGF ($\tau_{\text{Kendall}} = 0,611$; $p < 0,0001$), CA125 ($\tau_{\text{Kendall}} = 0,600$; $p < 0,0001$), LPA ($\tau_{\text{Kendall}} = 0,577$; $p < 0,0001$), IL-8 ($\tau_{\text{Kendall}} = 0,559$; $p < 0,001$) и p55 ($\tau_{\text{Kendall}} = 0,509$; $p < 0,0001$) умеренно коррелируют с распространенностью РЯ [1–А, 2–А, 4–А, 5–А, 6–А, 7–А, 8–А, 9–А, 10–А, 13–А, 15–А, 16–А, 32–А].

2. Анализ информативности изучаемых показателей для оценки распространенности РЯ, проведенный с учетом построения ROC-кривых и определения площади под кривой AUC показал, что ДЧ тестов составляет 62,5–72,1%, ДС – 60,8–82,4%. Выявлено, что маркер HE4 и рецептор p55 являются информативными (ДЭ – 73,7% и 71,8%, соответственно) и не являются альтернативными тестами ($R_{\text{Spearman}} = 0,290$; $p < 0,0001$). На основе определения содержания в крови HE4 и p55 разработан метод оценки распространенности РЯ. При сопоставлении результатов применения разработанного метода с результатами хирургического стадирования, проведенном при переклассификации обучающей выборки, установлено, что ДЧ метода составила 77,5%, ДС – 90,2%, ДЭ – 80,0% [2–А, 5–А, 9–А, 10–А, 12–А, 16–А, 36–А, 38–А].

3. Обнаружены статистически значимые отличия уровней опухолевых маркеров, сигнальных молекул, провоспалительных цитокинов и регуляторов неоангиогенеза после 3 и 6 курсов АПХТ у пациенток с прогрессированием и без прогрессирования РЯ ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$) [3–А, 5–А, 13–А, 23–А, 25–А, 29–А, 33–А].

Анализ информативности изучаемых лабораторных тестов, проведенный с учетом построения характеристических ROC-кривых и определения площади под кривой AUC, показал, что наиболее информативными для оценки риска прогрессирования РЯ показателями были CA125, HE4, LPA, VEGF и ROMA, а наиболее оптимальный срок их определения – после 3 курсов АПХТ. Однако эти показатели в разной степени коррелировали между собой ($R_{\text{Spearman}} = 0,585 - 0,926$, $p < 0,01$), их одновременное включение в одну модель нецелесообразно.

Значимыми для оценки риска прогрессирования РЯ являются не абсолютные значения исследованных лабораторных тестов, а изменения их значений после 3 курсов АПХТ по сравнению со значениями до ее начала, выраженные в процентах ($\Delta\text{CA125} - \text{AUC} = 0,793$, $p = 0,003$); $\Delta\text{VEGF} - \text{AUC} = 0,774$, $p = 0,006$; $\Delta\text{ROMA} - \text{AUC} = 0,872$, $p < 0,001$). Для повышения эффективности лабораторного мониторинга РЯ созданы 2 математические модели: регрессионное уравнение Z и формула ΔROMA . При сопоставлении результатов применения разработанного метода с результатами клинико-

инструментальных методов обследования, проведенном при переклассификации обучающей выборки, установлено, что ДЧ, ДС и ДЭ регрессионного уравнения Z составили 80,4%, 90,9% и 84,0%, соответственно; формулы Δ ROMA – 81,5%, 88,5% и 85,5%, соответственно [3–А, 5–А, 11–А, 12–А, 13–А, 17–А, 18–А, 20–А, 21–А, 23–А, 24–А, 25–А, 33–А, 37–А, 39–А, 40–А].

4. У 16,9% пациенток, страдающих РЯ, уровень маркера СА125 находился в пределах нормальных значений. Установлено статистически значимое повышение уровней всех изучаемых показателей у пациенток с исходно СА125-негативным РЯ по сравнению с группой клинически здоровых женщин ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$). В 79,1% случаев отмечались превышающие возрастные нормы уровни HE4 (в 74,3% случаев – у пациенток с I–II стадией), в 88,4% случаев было повышено содержание в крови LPA (85,7% – у пациенток с I–II стадией), в 70,8% случаев наблюдались повышенные концентрации VEGF (в 65,7% случаев – у пациенток с I–II стадией заболевания). Данные показатели могут служить дополнительными критериями для диагностики РЯ [4–А, 5–А, 28–А, 30–А, 32–А, 34–А, 35–А].

5. Установлено, что применение разработанного метода лабораторной оценки риска прогрессирования РЯ, включающего две альтернативные модели (регрессионное уравнение Z и формулу Δ ROMA), и у пациенток с исходно СА125-негативным РЯ позволяет оценить риск прогрессирования с ДЧ = 88,9%, ДС = 92,3% и ДЭ = 91,4% (по регрессионному уравнению Z); с ДЧ = 88,9%, ДС = 88,5% и ДЭ = 88,6% (по формуле Δ ROMA). Это свидетельствует о целесообразности дополнения лабораторного мониторинга динамическим определением HE4 (с расчетом ROMA) или VEGF с расчетом их изменений и включением результатов определения в разработанные модели [3–А, 4–А, 5–А].

6. У 92 (61,3%) из 150 пациенток с нормализацией уровня СА125 после 3 курсов АПХТ на основании данных клинико-инструментальных методов обследования выявлено прогрессирование в различные сроки. С применением лог-рангового критерия установлено, что у пациенток с нормализацией уровня СА125 после 3 курсов АПХТ повышенные уровни HE4, LPA, p55, IL-8 и VEGF после 3 курсов статистически значимо связаны с низкими показателями 1-, 3- и 5-летней ВДП ($p_{\text{log-rank}} < 0,05$), что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе у данной категории пациенток [3–А, 4–А, 5–А, 14–А, 26–А, 27–А, 28–А, 30–А, 31–А, 34–А, 35–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Для получения в дооперационном периоде дополнительной информации о распространенности РЯ рекомендуется проводить определение уровней HE4 и p55 в крови. Разработанный на основе их определения метод изложен в инструкции по применению «Метод оценки степени риска опухолевой

прогрессии у пациенток, страдающих раком яичника, раком шейки матки, по лабораторным показателям» [36–А], патенте на изобретение «Способ определения распространенности серозной аденокарциномы яичника» [38–А], внедрен в практическую деятельность в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Могилевском областном онкологическом диспансере и рекомендуется для использования в других медицинских учреждениях онкологического профиля с целью индивидуализации лечения.

2. Для повышения эффективности лабораторной оценки риска прогрессирования РЯ рекомендуется проводить динамическое исследование СА125, VEGF или ROMA (до начала и после 3 курсов АПХТ). Оценку можно проводить по регрессионному уравнению Z или по формуле Δ ROMA. Разработанный на их основе метод изложен в инструкции по применению «Метод оценки риска прогрессирования опухолевого процесса у пациенток, страдающих злокачественными новообразованиями яичников» [37–А], в двух патентах на изобретение: «Способ прогнозирования течения опухолевого процесса после комбинированного лечения рака яичника» [39–А] и «Способ прогнозирования прогрессирования серозной аденокарциномы яичников» [40–А], внедрен в практическую деятельность в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Могилевском областном онкологическом диспансере и рекомендуется для использования в других медицинских учреждениях онкологического профиля для мониторинга и оценки прогноза с целью выработки тактики наблюдения и индивидуализации лечения.

3. У пациенток с исходно СА125-негативным РЯ рекомендуется в качестве дополнительных критериев диагностики определять содержание в крови HE4, LPA или VEGF. Целесообразно дополнить лабораторный мониторинг этой категории пациенток динамическим определением HE4 (с определением индекса ROMA) или VEGF до начала и после 3 курсов АПХТ с расчетом их изменений и включением результатов определения в разработанные модели (формула Δ ROMA или регрессионное уравнение Z) [4–А, 5–А, 28–А, 30–А, 32–А, 34–А, 35–А].

4. У пациенток с нормализацией уровня СА125 после 3 курсов АПХТ необходимо учитывать связь низких показателей ВДП с высоким содержанием в крови HE4, LPA, p55, IL-8 и VEGF. Целесообразно дополнить лабораторный мониторинг этой категории пациенток определением перечисленных показателей после 3 курсов АПХТ для оценки прогноза, выработки тактики дальнейшего наблюдения и последующей индивидуализации лечения [4–А, 5–А, 26–А, 27–А, 28–А, 34–А, 35–А].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых изданиях, включенных в перечень ВАК

1–А. Лизофосфатидиловая кислота в оценке степени риска опухолевой прогрессии у пациенток со злокачественными новообразованиями женских половых органов / В. И. Прохорова, С. В. Лаппо, Л. А. Державец, О. В. Готько, Л. М. Шишло, Т. П. Цырусъ, С. Е. Шелкович, А. Е. Анищенко // Онколог. журн. – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 57–61.

2–А. Готько, О. В. Новые возможности лабораторной оценки риска прогрессирования опухолевого процесса при раке яичников / О. В. Готько, Л. А. Державец // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2016. – № 2. – С. 116–123.

3–А. Готько, О. В. Оценка эффективности цитостатической терапии рака яичников по лабораторным показателям / О. В. Готько // Онколог. журн. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 52–60.

4–А. Готько, О. В. Роль маркера HE4 в ранней диагностике, мониторинге и прогнозе СА125-негативного рака яичников / О. В. Готько, Л. А. Державец // Онколог. журн. – 2021. – Т. 15, № 2. – С. 26–39.

5–А. Готько, О. В. Современные тенденции в лабораторной диагностике рака яичников / О. В. Готько // Онколог. журн. – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 76–90.

Статьи в других рецензируемых научных журналах

6–А. Прохорова, В. И. Опухолевые маркеры и провоспалительные цитокины в дооперационной оценке распространенности опухолевого процесса у пациенток, страдающих раком яичников / В. И. Прохорова, Л. А. Державец, О. В. Готько // Лаб. диагностика. Вост. Европа. – 2016. – Т. 5, № 4. – С. 561–573.

Статьи в сборниках научных трудов, материалах конференций

7–А. Содержание фактора некроза опухоли TNF-а и растворимой формы его рецептора р55 в сыворотке крови больных раком яичников / В. И. Прохорова, О. В. Готько, Л. М. Шишло, С. Е. Шелкович, Л. А. Державец, С. В. Лаппо, Т. П. Цырусъ // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. респ. науч.-практ. конф. и 21-й итоговой сессии Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 16–17 февраля 2012 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызык [и др.]. – Гомель, 2012. – Т. 3. – С. 216–218.

8–А. Значимость определения провоспалительных цитокинов (интерлейкина-8, фактора некроза опухоли- α) в сыворотке крови пациенток, страдающих раком яичников / В. И. Прохорова, О. В. Готько, С. В. Лаппо, Т. П. Цырусъ, С. Е. Шелкович, Л. М. Шишло, А. А. Попова, Н. Н. Колядко // Актуальные вопросы онкологии : материалы респ. науч.-практ. конф., Витебск,

1–2 ноября 2012 г. / ВГМУ ; редкол.: Н. Г. Луд (гл. ред.) [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2012. – С. 178–180.

9–А. Оценка распространенности опухолевого процесса по лабораторным показателям у пациенток, страдающих раком яичников / В. И. Прохорова, С. В. Лаппо, Л. А. Державец, О. В. Готько, Л. М. Шишло, Т. П. Цырусь, С. Е. Шелкович, А. Е. Анищенко // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. респ. науч.-практ. конф. и 21-й итоговой сессии Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 14–15 ноября 2013 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2014. – Т. 4. – С. 3–5.

10–А. Лабораторные аспекты оценки распространенности опухолевого процесса у пациенток, страдающих раком яичника / О. В. Готько, В. И. Прохорова, Л. А. Державец, С. В. Лаппо, Л. М. Шишло, Т. П. Цырусь, Л. А. Зайцева // Современные диагностические технологии: внедрение в практику : сб. материалов, посвященный 20-летию Витебского областного диагностического центра, Витебск, 23–24 декабря 2014 г. / ВОДЦ ; редкол.: И. В. Кулакова (ред.) [и др.]. – Витебск : Витебская областная типография, 2014. – С. 26–29.

11–А. Оценка степени риска опухолевой прогрессии у пациенток, страдающих раком яичника, раком шейки матки, по лабораторным показателям / В. И. Прохорова, И. А. Косенко, С. В. Лаппо, Т. П. Цырусь, Л. А. Державец, Л. М. Шишло, О. В. Готько, Л. А. Зайцева, Е. А. Шуляк // Достижения медицинской науки Беларуси : рецензируемый науч.-практ. ежегодник. Вып. 19 / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, ГУ «Респ. науч. мед. б-ка» ; редкол.: В. И. Жарко (гл. ред.) [и др.]. – Минск : ГУ РНМБ, 2014. – С. 68–69.

12–А. Опухолевые маркеры HE4, СА125 и индекс ROMA в оценке эффективности лечения рака яичников / О. В. Готько, В. И. Прохорова, А. С. Плетнёв, Л. А. Державец, С. В. Лаппо, Л. А. Зайцева // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 25-летию основания УО «Гомел. гос. мед. ун-т», Гомель, 5–6 ноября 2015 г. / редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2015. – Т. 4. – С. 213–215.

13–А. Готько, О. В. Фактор роста эндотелия сосудов – маркер риска опухолевой прогрессии и эффективности терапии рака яичников / О. В. Готько // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : сб. материалов IX междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 27 мая 2016 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. С. Лазуко (гл. ред.) [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2016. – С. 121–124.

14–А. Готько, О. В. Лабораторные предикторы выживаемости до прогрессирования рака яичников у пациенток с нормализацией уровня СА125 после 3 курсов адъювантной химиотерапии [Электронный ресурс] / О. В. Готько,

Л. А. Державец // Биохимические исследования в медицине : сб. материалов междунар. науч. конф., посвященной 100-летию кафедры биологической химии БГМУ, Минск, 6 октября 2023 г. / редкол.: А. Д. Таганович [и др.]. – Минск : БГМУ, 2023. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM) – С. 65–68.

Тезисы докладов

15–А. Содержание белка 4 эпидидимиса человека (HE4) в крови пациенток, 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 // Актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний : материалы респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Минск, 20 декабря 2013 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2013. – Т. 7, № 4, прил. – С. 76.

16–А. Возможности лабораторной диагностики в оценке распространенности рака яичника / В. И. Прохорова, О. В. Готько, С. В. Лаппо, Т. П. Цырусъ, Л. М. Шишло // VIII съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии : тез. докл., Казань, 16–18 сентября 2014 г. / Ассоц. директоров центров и инст. онкол. и рентгенрадиол. стран СНГ и Евразии. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2014. – № 3. – С. 588.

17–А. Dynamics of serum CA125, HE4, VEGF and ROMA index during ovarian cancer complex therapy / O. Gotko, V. Prokhorova, L. Derzhavets, A. Pletnev, S. Lappo, T. Tsyurus, L. Shishlo, N. Kolyadko, L. Zaitseva // 21st IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine : poster abstracts, Paris, 21–25 June 2015. – [Publ.] Clin. Chem. Lab. Med. – 2015. – Vol. 53, Special Suppl. – P. S427.

18–А. Показатель Δ ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) как фактор прогноза риска прогрессирования опухолевого процесса при раке яичников / В. И. Прохорова, О. В. Готько, С. В. Лаппо, Л. А. Державец, А. С. Плетнев, Т. П. Цырусъ, Л. М. Шишло, Е. В. Лысенко, Л. А. Зайцева // IX съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тез. докл., Минск, 15–17 июня 2016 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 492.

19–А. Лабораторные факторы прогноза выживаемости до прогрессирования пациенток, страдающих раком яичников / С. В. Лаппо, В. И. Прохорова, О. В. Готько, Л. А. Державец, Т. П. Цырусъ, Л. М. Шишло, Л. А. Зайцева, Н. А. Мавричева, А. С. Плетнев // IX съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тез. докл., Минск, 15–17 июня 2016 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 492–493.

20–А. Лабораторная оценка риска прогрессирования рака яичников после комплексного лечения / В. И. Прохорова, О. В. Готько, Л. А. Державец,

Т. П. Цырусъ, Л. М. Шишло, Л. А. Зайцева // IX съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тез. докл., Минск, 15–17 июня 2016 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 490–491.

21–А. Оценка риска прогрессирования опухолевого процесса у пациенток, страдающих раком яичников, по лабораторным показателям / В. И. Прохорова, О. В. Готько, Л. А. Державец, А. С. Плетнев, С. В. Лаппо, Л. М. Шишло, Н. А. Мавричева, Т. П. Цырусъ, Л. А. Зайцева // XX Российский онкологический конгресс : материалы конгресса, Москва, 15–17 ноября 2016 г. – [Опубл. в журн.] Злокачеств. опухоли. – 2016. – № 4, спецвып. 1. – С. 138–139.

22–А. Объем циторедукции как фактор прогноза общей выживаемости при раке яичников III–IV стадии / О. В. Готько, В. И. Прохорова, Л. А. Державец, С. В. Лаппо, Л. М. Шишло, Н. А. Мавричева, Л. А. Зайцева // V съезд онкологов и радиологов Республики Беларусь, посвященный 100-летию Н.Н. Александрова : материалы съезда, Минск, 9 июня 2017 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2017. – Т. 11, № 2, прил. – С. 20.

23–А. Prognostic model for assessing the risk of tumor progression in ovarian cancer patients / V. Prokhorova, O. Gotko, L. Derzhavets, A. Pletnjov, S. Lappo, L. Shishlo, T. Tsyurus, L. Zaitseva // 22nd IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine : poster abstracts, Athens, 11–15 June 2017. – [Publ.] Clin. Chem. Lab. Med. – 2017. – Vol. 55, iss. S1. – P. S435.

24–А. Оценка риска прогрессирования опухолевого процесса у пациенток, страдающих раком яичников / О. В. Готько, В. И. Прохорова, Л. А. Державец, С. В. Лаппо, Л. М. Шишло, Т. П. Цырусъ, Л. А. Зайцева // IX съезд онкологов России : материалы съезда, Уфа, 14–16 июня 2017 г. / Ассоциация онкологов России, МЗ РФ, РОНЦ им. Н.Н. Блохина, МЗ Респ. Башкортостан, Ассоциация онкологов Приволжского Федерального округа. – Уфа, 2017. – С. 58.

25–А. Оценка уровня карбогидратного антигена 125 после окончания первой линии химиотерапии как фактора прогноза при раке яичников / О. В. Готько, Л. А. Державец, Т. П. Цырусъ, В. И. Прохорова, Л. А. Зайцева // Белые Ночи 2017 : сб. науч. работ III Петербургского междунар. онкологического форума, Санкт-Петербург, 23–24 июня 2017 г. / НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 106–107.

26–А. HE4 as a predictor of progression-free survival in CA125-negative ovarian cancer / O. Gotko, V. Prokhorova, L. Derzhavets, S. Lappo, L. Shishlo, N. Kaliadka, L. Zaitseva // IFCC WordLab 2017: poster abstracts, Durban, 22–25 October 2017. – [Publ.] Clin. Chem. Lab. Med. – 2017. – Vol. 55, iss. S2. – P. S1283.

27–А. Prognostic value of dynamic evaluation of HE4 in patients with CA 125-negative ovarian cancer / O. Gotko, V. Prokhorova, L. Derzhavets, A. Pletnev,

L. Zaitseva // 20th International meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) : late breaking, Vienna, 4–7 November 2017. – [Publ.] Int. J. Gynecol. Cancer. – 2017. – Vol. 7, Suppl. 4. – P. 1948.

28–А. Готько, О. В. Ранняя диагностика, мониторинг терапии и прогноз СА125-отрицательного рака яичников: лабораторные аспекты / О. В. Готько, В. И. Прохорова, Л. А. Державец // IV Всерос. конф. по молекулярной онкологии : материалы конф., Москва, 17–19 декабря 2018 г. – [Опубл. в журн.] Успехи мол. онкол. – 2018. – Т. 5, № 4, прил. – С. 72.

29–А. Готько, О. В. Значимость определения уровня СА125 после первой линии химиотерапии рака яичников для оценки эффективности лечения / О. В. Готько, Л. А. Державец, В. И. Прохорова // XI съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тез. докл., Казань, 23–25 апреля 2020 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онкол. журн. – 2020. – Т. 8, № 2, прил. – С. 281–282.

30–А. Готько, О. В. Прогностическая значимость определения уровня маркера HE4 для диагностики и мониторинга СА125-негативного рака яичников / О. В. Готько, В. И. Прохорова, Л. А. Державец // Физико-химическая биология как основа современной медицины : тез. докл. респ. конф. с междунар. участием, посвященной 80-летию со дня рождения Т. С. Морозкиной, Минск, 29 мая 2020 г. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. Д. Тагановича, В. В. Хрусталёва, Т. А. Хрусталёвой. – Минск : БГМУ, 2020. – С. 41–42.

31–А. Готько, О. В. Прогностическая значимость определения маркера HE4 у пациенток с нормализацией СА125 после 3 курсов химиотерапии [Электронный ресурс] / О. В. Готько, Л. А. Державец, В. И. Прохорова // Научно-практические аспекты современной онкологии : материалы конф., посвященной 60-летию кафедры онкологии БелМАПО, Минск, 12 ноября 2020 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2020. – Т. 14, № 4, прил. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – С. 16–17.

32–А. Готько, О. В. Лизофосфатидиловая кислота – перспективный маркер ранней диагностики рака яичников [Электронный ресурс] / О. В. Готько, В. И. Прохорова, Л. А. Державец // Научно-практические аспекты современной онкологии : материалы конф., посвященной 60-летию кафедры онкологии БелМАПО, Минск, 12 ноября 2020 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2020. – Т. 14, № 4, прил. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – С. 17.

33–А. Готько, О. В. Взаимосвязь уровня СА125 после первой линии химиотерапии рака яичников с чувствительностью опухоли к цитостатикам и эффективностью лечения [Электронный ресурс] / О. В. Готько, В. И. Прохорова, Л. А. Державец // Научно-практические аспекты современной онкологии : материалы конф., посвященной 60-летию кафедры онкологии БелМАПО, Минск, 12 ноября 2020 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2020. – Т. 14, № 4, прил. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – С. 17–18.

34–А. Готько, О. В. HE4 – маркер ранней диагностики, мониторинга и прогноза СА125-негативного рака яичников / О. В. Готько, Л. А. Державец, В. И. Прохорова // Академия лабораторной медицины: новейшие достижения : сб. тезисов I Всерос. конгресса с междунар. участием по фундамент. проблемам лабораторной диагностики, Москва, 25–27 мая 2021 г. – М., 2021. – С. 4–5.

35–А. Gotko, O. The importance of HE4 marker for early diagnosis, monitoring and prognosis of CA125-negative ovarian cancer / O. Gotko, L. Derzhavets // 24th IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine : poster abstracts, Munich, 10–14 April 2022. – [Publ.] Clin. Chem. Lab. Med. – 2021. – Vol. 59, iss. S1. – P. S216.

Инструкции по применению

36–А. Метод оценки степени риска опухолевой прогрессии у пациенток, страдающих раком яичника, раком шейки матки, по лабораторным показателям : инструкция по применению № 220-1213 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.12.2013 / сост. В. И. Прохорова, И. А. Косенко, С. В. Лаппо, Т. П. Цырусъ, Л. А. Державец, Л. М. Шишло, О. В. Готько, Е. А. Шуляк. – Минск, 2014. – 5 с.

37–А. Метод оценки риска прогрессирования опухолевого процесса у пациенток, страдающих злокачественными новообразованиями яичников : инструкция по применению № 207-1215 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 23.12.2015 / сост. В. И. Прохорова, О. В. Готько, А. С. Плетнев, Л. А. Державец, С. В. Лаппо, Т. П. Цырусъ, Л. М. Шишло, Л. А. Зайцева. – Минск, 2016. – 5 с.

Патенты

38–А. Способ определения распространенности серозной аденокарциномы яичника : пат. ВУ 20550 / В. И. Прохорова, С. В. Лаппо, Л. А. Державец, С. Е. Шелкович, Т. П. Цырусъ, Л. М. Шишло, О. В. Готько. – Оpubл. 30.10.2016.

39–А. Способ прогнозирования течения опухолевого процесса после комбинированного лечения рака яичника : пат. ВУ 21518 / В. И. Прохорова, О. В. Готько, А. С. Плетнев, С. Е. Шелкович, Л. А. Державец, С. В. Лаппо, Т. П. Цырусъ, Л. М. Шишло, Л. А. Зайцева. – Оpubл. 30.12.2017.

40–А. Способ прогнозирования прогрессирования серозной аденокарциномы яичников : пат. ВУ 21640 / О. В. Готько, В. И. Прохорова, Л. А. Державец, С. В. Лаппо, Т. П. Цырусъ, Л. М. Шишло, Л. А. Зайцева, А. С. Плетнев. – Оpubл. 28.02.2018.



РЭЗІЮМЭ

Гацько Аксана Уладзіміраўна

Біялагічныя маркеры ў дааперацыйнай ацэнцы распаўсюджанасці пухліннага працэсу, ацэнцы рызыкі прагрэсавання і маніторынгу СА125-негатыўнага раку яечнікаў

Ключавыя словы: рак яечнікаў (РЯ), пухлінныя маркеры (ПМ), сігнальныя малекулы, рэгулятары неаангіягенезу, пухлінная прагрэсія.

Мэта даследавання: павысіць эфектыўнасць лабараторнай дыягностыкі распаўсюджанасці пухліннага працэсу і рызыкі прагрэсавання раку яечнікаў і распрацаваць дадатковыя крытэрыі для дыягностыкі, маніторынгу і прагнозу СА125-негатыўнага РЯ, заснаваныя на паказчыках малекулярна-біялагічных асаблівасцей пухліны.

Метады даследавання: імунаферментныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: на аснове вызначэння ў крыві пацыентак, якія пакутуюць на РЯ, утрымання ПМ, сігнальных малекул, правазапаленчых цытакінаў і рэгулятараў неаангіягенезу з выкарыстаннем метаду лагістычнай рэгрэсіі і ROC-аналізу створаны метады ацэнкі распаўсюджанасці пухліннага працэсу, які дазваляе на дааперацыйным этапе вызначыць верагоднасць наяўнасці або адсутнасці распаўсюджанага РЯ з дыягнастычнай эфектыўнасцю 80,0%. На аснове дынамічнага вызначэння ў крыві ўзроўняў пералічаных лабараторных паказчыкаў створаны метады ацэнкі рызыкі прагрэсавання РЯ, які складаецца з дзвюх альтэрнатыўных мадэляў (рэгрэсіўнага ўраўнення Z і формулы ΔROMA), які дазваляе вызначыць верагоднасць прагрэсавання пухліннага працэсу з дыягнастычнай эфектыўнасцю 84,0% і 85,5%, адпаведна. Ужыванне распрацаванага метаду і ў пацыентак з зыходна СА125-негатыўным РЯ дазваляе вызначыць рызыку прагрэсавання па рэгрэсіўным ураўненні Z з дыягнастычнай эфектыўнасцю 91,4%, па формуле ΔROMA – 88,6%. У пацыентак з зыходна СА125-негатыўным РЯ ўзроўні ў крыві HE4, LPA і VEGF могуць служыць дадатковымі крытэрыямі для дыягностыкі захворвання. У пацыентак з нармалізацыяй узроўню СА125 пасля 3 курсаў АПХТ высокія ўзроўні HE4, LPA, p55, IL-8 і VEGF пасля 3 курсаў звязаны з нізкімі паказчыкамі 1-, 3- і 5-гадовай выжывальнасці да прагрэсавання ($p_{\log\text{-rank}} < 0,05$), што сведчыць аб неспрыяльным прагнозе ў дадзенай катэгорыі пацыентак.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: 2 інструкцыі па прымяненні ўкаранёны ў лячэбны працэс РНПЦ АМР ім. М.М. Аляксандрава, Магілёўскага абласнога анкалагічнага дыспансера.

Галіна ўжывання: анкалогія, клінічная лабараторная дыягностыка.

РЕЗЮМЕ

Готько Оксана Владимировна

Биологические маркеры в дооперационной оценке распространенности опухолевого процесса, оценке риска прогрессирования и мониторинге СА125-негативного рака яичников

Ключевые слова: рак яичников (РЯ), опухолевые маркеры (ОМ), сигнальные молекулы, регуляторы неоангиогенеза, опухолевая прогрессия.

Цель работы: повысить эффективность оценки распространенности опухолевого процесса и риска прогрессирования рака яичников и разработать дополнительные критерии для диагностики, мониторинга и прогноза СА125-негативного РЯ, основанные на показателях молекулярно-биологических особенностей опухоли.

Методы исследования: иммуноферментные, статистические.

Полученные результаты и их новизна: на основе определения в крови пациенток, страдающих РЯ, содержания ОМ, сигнальных молекул, провоспалительных цитокинов и регуляторов неоангиогенеза с использованием метода логистической регрессии и ROC-анализа создан метод оценки распространенности опухолевого процесса, позволяющий на дооперационном этапе определить вероятность наличия или отсутствия распространенного РЯ с диагностической эффективностью 80,0%. На основе динамического определения в крови уровней перечисленных лабораторных показателей создан метод оценки риска прогрессирования РЯ, состоящий из двух альтернативных моделей (регрессионного уравнения Z и формулы ΔROMA), позволяющий определить вероятность прогрессирования с диагностической эффективностью 84,0% и 85,5%, соответственно. Применение разработанного метода и у пациенток с исходно СА125-негативным РЯ позволяет оценить риск прогрессирования по регрессионному уравнению Z с диагностической эффективностью 91,4%, по формуле ΔROMA – 88,6%. У пациенток с исходно СА125-негативным РЯ уровни в крови HE4, LPA и VEGF могут служить дополнительными критериями для диагностики заболевания. У пациенток с нормализацией уровня СА125 после 3 курсов АПХТ высокие уровни HE4, LPA, p55, IL-8 и VEGF после 3 курсов связаны с низкими показателями 1-, 3- и 5-летней выживаемости до прогрессирования ($p_{\log\text{-rank}} < 0,05$), что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе у данной категории пациенток.

Рекомендации по использованию: 2 инструкции по применению внедрены в лечебный процесс РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Могилевского областного онкологического диспансера.

Область применения: онкология, клиническая лабораторная диагностика.

SUMMARY

Gotko Oksana Vladimirovna

Biological markers in preoperative assessment of tumor spread, assessment of progression risk and monitoring CA125-negative ovarian cancer

Keywords: ovarian cancer, tumor markers, signaling molecules, regulators of neoangiogenesis, tumor progression.

Objective: to improve the efficiency of assessing tumor spread and risk of ovarian cancer progression and to develop additional criteria for the diagnostics, monitoring and prognosis for CA125-negative ovarian cancer, based on the biomolecular characteristics of the tumor.

Methods and equipment used: immunoassay, statistics.

Results and their novelty: a method for assessing ovarian cancer spread based on the blood concentrations of tumor markers, signaling molecules, pro-inflammatory cytokines and regulators of neoangiogenesis was developed, allowing to decide preoperatively whether widespread ovarian cancer is present or absent, with an accuracy of 80.0%. The method was developed using logistic regression and ROC-analysis. A method for assessing the risk of ovarian cancer progression based on measuring the concentrations of the above-mentioned laboratory parameters dynamically in the blood of ovarian cancer patients was developed. The method consists of two alternative models (the Z regression equation and the Δ ROMA formula) and allows one to determine the probability of tumor progression with an accuracy of 84.0% and 85.5%, respectively. Applying the Z regression equation in patients with initially CA125-negative ovarian cancer allows to assess the risk of progression with an accuracy of 91.4%, while the Δ ROMA formula has a 88.6% accuracy. In patients with initially CA125-negative ovarian cancer, blood levels of HE4, LPA and VEGF can serve as additional criteria for diagnosing the disease. In patients in whom CA125 levels normalize after 3 cycles of APCT, high levels of HE4, LPA, p55, IL-8 and VEGF after 3 cycles are associated with low rates of 1-, 3- and 5-year progression-free survival ($p_{\log\text{-rank}} < 0.05$), which indicates an unfavorable prognosis in this category of patients.

Recommendations for use: 2 instruction manuals have been implemented into the clinical practice of N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Mogilev Regional Clinical Oncological Dispensary.

Field of application: oncology, clinical laboratory diagnostics.

ГОТЬКО
Оксана Владимировна

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ДООПЕРАЦИОННОЙ ОЦЕНКЕ
РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА, ОЦЕНКЕ
РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И МОНИТОРИНГЕ
СА125-НЕГАТИВНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ**

Автореферат

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

Подписано в печать 15.01.2025. Формат 60x84^{1/16}. Цифровая печать.
Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 1,62. Уч.-изд. л. 1,59.
Тираж 70 экз. Заказ 4.

Издатель и полиграфическое исполнение:
государственное учреждение «Национальная библиотека Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/398 от 02.07.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 2/157 от 02.07.2014.

Пр. Независимости, 116, 220114, г. Минск.
Тел. (+375 17) 293 28 10. Факс (+375 17) 368 97 23. E-mail: zav_izdat@nlb.by.