

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ III СТАДИИ..

Авторы:

Хакимов Г.А.

Проф. Заведующий кафедры онкологии Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт и директор Ташкентский Городской Филиал РСНПМЦОиР Ташкент, Узбекистан.

Атаханова Н.Э.

Проф. Заведующий кафедры онкологии Ташкентская Медицинская Академия, Ташкент, Узбекистан.

Хакимова Г.Г.

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, Ташкент, Узбекистан.

Алмурадова Д.М.

PhD. Доцент кафедры онкологии Ташкентская Медицинская Академия, Ташкент, Узбекистан.

Хайриев А.А.

Магистр кафедры онкологии Ташкентская Медицинская Академия. Ташкент, Узбекистан.

Аннотация. Рак яичников (РЯ) занимает шестое место по частоте среди злокачественных новообразований у женщин и составляет 4-6% от их общего объема. Ежегодно в мире регистрируется более 200 тыс. новых случаев овариальных карцином, при этом 5-летняя выживаемость у таких больных даже при высоком уровне медицинской помощи составляет около 40%. Согласно эпидемиологическим исследованиям, в настоящее время отмечается отчетливая тенденция к росту заболеваемости женщин злокачественными опухолями яичников.

Ключевые слова: III стадия рак яичников, онкомаркеры, комбинированное лечение.

Analysis of treatment results for patients with stage III ovarian cancer

Authors:

Khakimov G.A.

Prof. Head of the Oncology Department, Tashkent Pediatric Medical Institute, and Director of the Tashkent City Branch of the Republican Scientific Practical Center for Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan.

Atakhanova N.E.

Prof. Head of the Oncology Department, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan.

Khakimova G.G.

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Oncology Department, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan.

Almuradova D.M.

PhD. Associate Professor of the Oncology Department. Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan.

Khayriev A.A.

Master of the Oncology Department. Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan.

Keywords: III stage of ovarian cancer , tumor markers , combination treatment.

Annotation: Ovarian cancer (OC) ranks sixth in frequency among malignant neoplasms in women and accounts for 4-6% of their total volume. Every year, more than 200 thousand new cases of ovarian carcinoma are registered in the world, while the 5-year survival rate in such patients, even with a high level of medical care, is about 40%. According to epidemiological studies, there is currently a clear trend towards an increase in the incidence of malignant ovarian tumors in women.

Цель. Провести анализ результатов комбинированном лечения больных распространенным раком яичников с изучением значения биологических

маркеров рака яичника в диагностике, а также особенности лечения заболевания.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ лечения 50 больной раком яичников, которые получили неoadъювантной ПХТ и оперативное лечения.

Результаты. Объективный эффект НХТ при РЯ достигает 71,6 %.

Выводы. В этом исследовании, показано, что результаты проведенного исследования, можно констатировать, что проведение НХТ с МКА Бевасизумабом способствует превращению запущенных неоперабельных форм РЯ на резектабельные с увеличением объема оптимальных хирургических вмешательств в 2,5 раза и уменьшению остаточной опухоли чем в 2-группе.

Введение. Рак яичников (РЯ) на сегодняшний день считается актуальной проблемой во всем мире в структуре онкопатологии. Отсутствие эффективных методов ранней диагностики, неблагоприятная статистика, повторные рецидивы, а также низкие показатели выживаемости являются нерешенными вопросами данной проблемы [1]. В структуре онкопатологий женской репродуктивной системы РЯ составляет свыше 20% от всех опухолей гениталий, и является одним из самых распространенных опухолевых заболеваний репродуктивной системы [2]. Пик заболеваемости РЯ приходится на период менопаузы или постменопаузы, а средний возраст заболевших колеблется от 55 до 58 лет [3]. Смертность от рака яичников прочно удерживает 1-е место [7]. Злокачественные опухоли яичников в 60 % случаев определяются в далеко зашедших стадиях, обуславливая летальность на первом году с момента установления диагноза, равную 33 %, и общую 5-летнюю выживаемость не выше 35–40%. Стандартным лечением данной патологии является комбинация хирургического и химиотерапевтического компонентов. Выбор и последовательность различных этапов комбинированного лечения РЯ существенно зависят от стадии заболевания,

возраста больной и наличия у нее сопутствующих заболеваний. Маркеры рака яичников. СА125 (cancer antigen 125, MUC16) — гликопротеин, являющийся эпитопом высокомолекулярного муцина, секретируется эндометрием. Предполагается, что СА125 влияет на формирование антиадгезивного барьера на поверхности эпителия, препятствуя адгезии трофобласта на маточном эпителии в нерцепторной фазе. Также имеются данные о роли СА125 в образовании перитонеальных метастазов РЯ и действие на ослабление противоопухолевого иммунного ответа [4]. В настоящее время СА125 рассматривается, как онкомаркер (ОМ) выбора для аденогенных злокачественных новообразований яичников, прежде всего, серозных цистаденокарцином [5]. По данным некоторых авторов, ОМ является стадиезависимым маркером: повышается примерно в 40–50% при I стадии серозного РЯ и — в 75–95% у пациенток с распространенным процессом. СА125 повышается и при других гистологических формах РЯ, но реже, чем при серозных: а при муцинозных СА 125 превышает норму лишь в 32% случаев, эндометриоидных в 30–60% и светлоклеточных — в 40% аденокарцином яичников. СА125 является не высоко специфичным маркером. Данный маркер способен повышаться и при ряде доброкачественных заболеваний, включая миому, эндометриоз, кисты яичников, а также перитонит, плеврит, гепатиты и др. [6]. Также СА125 можно использовать в качестве прогностического фактора при РЯ. Было выявлено, что больные РЯ с уровнем СА125 на старте лечения, не превышающем 65 ед/мл, имеют достоверно лучшую 5-летнюю выживаемость в сравнении с пациентами с СА125 > 65 ед/мл [7]. У пациенток после проведения оптимальной и неоптимальной циторедуктивной операции уровни маркера выше 35 ед/мл и 65 ед/мл (соответственно) ассоциированы с неблагоприятным прогнозом общей и безрецидивной выживаемости [8]. HE4 (human epididymis protein 4) — белок сыворотки молока (whey acidic proteins, WAP), идентифицированный в

эпителии эпидидимиса человека. Также обнаруживается в железистом эпителии женского и мужского репродуктивного тракта, эпителии дыхательной системы, дистальных извитых канальцев почки и в эпителии других органов. Одним из существенных факторов, влияющих на уровни НЕ4, является функциональное состояние почек, а именно клубочковая фильтрация [9]. Результаты метаанализа 45 исследований (за 2008–2013 гг.) показали, что чувствительность и специфичность НЕ4 на ранних стадиях РЯ были равны 65,0 и 85,0%, а на поздних стадиях — 88,0 и 86,0% соответственно. А в комбинации НЕ4 с СА125 повышала чувствительность до 76% и специфичность до 95% в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных процессов в яичниках [10].

Применение неоадьювантной химиотерапии призвано снизить частоту послеоперационных осложнений и добиться оптимальной циторедукции у максимального числа больных. Проведенный анализ по различным литературам позволил сделать вывод, что вопрос о месте неоадьювантной химиотерапии в лечении распространённых форм рака не может быть решено окончательно. Основываясь на результатах клинических исследований, немедленное выполнение циторедуктивной операции после установки диагноза остается основным методом лечения для данной категории пациенток. Однако среди больных с признаками нерезектабельности процесса, по результатам лучевых методов исследования, а также находящихся в тяжелом состоянии, значительно повышающем риски проведение оперативного лечения, применение неоадьювантной химиотерапии является разумным методом выбора. Проведение предоперационной терапии позволяет добиться замедления темпов накопления асцита и плеврита, увеличения резектабельности опухоли, повышения абластичности хирургического вмешательства, определения индивидуальной чувствительности опухоли к цитостатикам, при этом возможно прогнозирование клинического течения болезни, улучшение

субъективного статуса и качества жизни. Многочисленные исследования посвящены изучению клинического течения и прогноза при раке яичников в зависимости от объема хирургического вмешательства, выбора химиопрепаратов. Изучается вопрос об оптимальной последовательности этих методов лечения с целью увеличения безрецидивной и общей выживаемости больных [14]. Несмотря на это, в настоящее время нет единой точки зрения относительно стратегии лечения больных раком яичников.

Стандартом лечения распространенного РЯ является циторедуктивная операция с последующей внутривенной химиотерапией (6 курсов) на основе препаратов платины и таксанов [11]. Циторедуктивная операция имеет важное прогностическое значение в оценке эффективности лечения больных диссеминированным раком яичников (ДРЯ). Оптимальной циторедукции соответствует оперативное вмешательство с объемом остаточной опухоли менее 10 мм, субоптимальной – более 10 мм. Минимальным объемом хирургического вмешательства у больных ДРЯ является тотальная абдоминальная гистерэктомия с двусторонней сальпингоовариоэктомией, оментэктомия, при наличии муцинозной опухоли – аппендэктомия. Кроме того, при выполнении первичной циторедуктивной операции обязательным этапом вмешательства является хирургическое стадирование, включающее биопсию диафрагмальной поверхности брюшины, боковых каналов, тазовой брюшины, тотальную или селективную лимфаденэктомию тазовых и парааортальных лимфоузлов, 4 смыва из брюшной полости (диафрагмы, правого и левого боковых каналов, малого таза) [12]. В последнее время появляются публикации о расширении применения лапароскопии при хирургическом лечении распространенного рака яичников. Лапароскопия используется при выполнении оментэктомии, перитонеумэктомии, спленэктомии, лимфаденэктомии как тазовой, так и парааортальной, резекции тонкой и толстой кишки. Получены данные о возможности гибридных операций у больных с ДРЯ, включающих лапароскопию и робот-

ассистированную технику, с целью расширения объема вмешательства и снижения риска интраоперационных осложнений [13]. Как известно, химиотерапия является одним из главных способов лечения рака яичников, однако клинической проблемой неудовлетворительных результатов ее применения остается химиорезистентность опухоли. Для преодоления низкой чувствительности опухолевых клеток к химиопрепаратам большое внимание уделяется изучению маркеров апоптоза, в частности, мутантного онкогена p53. Несмотря на то, что p53 является наиболее изучаемой молекулой канцерогенеза рака яичников, до сих пор четких данных о его роли в процессе развития химиорезистентности в современной литературе не имеется. Согласно мнению отдельных ученых, изменения в данном онкогене связаны с плохим прогнозом [15], в то время как другие исследователи не прослеживают взаимосвязи между экспрессией p53 и выживаемостью больных [16]. Между тем, в более поздних исследованиях при отсутствии статистически значимых различий отмечена связь экспрессии p53 с такими клинико-морфологическими характеристиками, как стадия, степень злокачественности и гистологический подтип опухоли, что подтверждает участие p53 в развитии рака яичников. При этом установлено, что мутантный онкоген p53 связан с ответом опухоли на проводимое лечение и выживаемостью больных.

Определение экспрессии мутантного p53 в зависимости от химиочувствительности опухоли является важным для использования его в качестве молекулымишени для назначения препаратов направленного действия. В настоящее время ведутся исследования по использованию ONYX-015 на основе аденовируса [11]. Изучается вопрос об оптимальной последовательности этих методов лечения с целью увеличения безрецидивной и общей выживаемости больных. Несмотря на это, в настоящее время нет единой точки зрения относительно стратегии лечения больных раком яичников.

Целью данной статьи провести анализ результатов комбинированном лечении больных распространенным раком яичников с изучением значения биологических маркеров рака яичника в диагностике, а также особенности лечения заболевания.

Материалы и методы исследования: Ретроспективно проанализированы истории болезни, протоколы операций и амбулаторные карты 50 больных с гистологический верифицированным раком яичников, находившихся на лечении в отделении онкогинекологии и химиотерапия РСНПМЦОиР Ташкентский городской филиал за период с 2020 по 2021 г. Все пациенты получили в качестве адъювантного лечения химиотерапию первой линии с включением препаратов платины и (или) таксанов. Перед началом химиотерапии и последующих двух курсов проводилось контрольное обследование: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, определение концентрации маркера СА-125, HE-4, ROMA индекс и гинекологический осмотр. ИГХ исследование проводили на серийных парафиновых срезах с использованием антител (Ат) фирмы DakoCytomation. Оценка экспрессии молекул клеточной адгезии (p53, E-кадгерина, β -катенина, PAX, Ki67) проводилась по методике, предложенной С. Gamallo с соавторами [7]. Заключение о наличии ядерной и (или) цитоплазматической гиперэкспрессии циклинов B1, D1 и мутантного типа p53 (mt p53) делалось в случае окрашивания более чем 10% опухолевых клеток. Подсчет мембранной экспрессии *cerbB-2* проводили согласно балльной системе Herceptest™. Анализ экспрессии РП и РЭ проводился с помощью метода, предложенного W. Remelle с соавторами [12]. Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica 6.0. Согласно современным представлениям о сроках возникновения рецидива заболевания, больные распространенным раком яичников распределены химиорезистентная - прогрессирующее заболевание выявлено у больных в сроки менее 12 месяцев

от окончания лечения, химиочувствительная - прогрессирование заболевания наблюдалось спустя 12 месяцев. Средний возраст пациентов составил 55 лет (от 35 до 70 лет). По шкала Корновского у 46 пациентов было больше 80%, у 4 меньше 80% ($p < 0,01$). В нашем исследования 15 пациенты в постменопаузе, 8 пациент в пременопаузе и 27 больных в менопауза. Среднее время госпитализации составила 8 дней (от 5 до 12 дней).

Таблица 1 - Клинико-морфологические характеристики больных распространенным раком яичников (n = 50)

Характеристика	Число больных
Возраст	
≤ 60	24 (48%)
> 60	26 (52%)
Средний возраст	55 лет
Диапазон	От 35 до 70 лет
Менструальный цикл	
пременопауза	8 (16%)
Менопауза	27 (54%)
постменопауза	15 (30%)
Гистологическая структура:	
серозный	25 (50%)
эндометриоидный	10 (20%)
муцинозный	9 (18%)
светлоклеточный	5 (10%)
недифференцированный	1 (2%)
Стадия заболевания	
IIIa	15 (30%)

ШЬ	22 (44%)
Шс	13 (26%)
Степень злокачественности опухоли	
GI	12 (24%)
GII	15 (30%)
GIII	18 (36%)
GIV	5 (10%)

Стадия заболевания соответствовала III - 50 больных, из них ША – у 15 (30%), ШЬ– 22 (44%), Шс – у 13 (26 %) пациенток. У большей части больных по микроструктуре опухоль соответствовала серозной 50% (n=25) и эндометриоидной 20% (n=10) карциному. Преобладали случаи с умеренной и низкой степенью дифференцировки опухолевых клеток. Метастазы в большой сальник – у 21 больных. Канцероматоз париетальной и/или висцеральной брюшины диагностирован у 31. Асцит определялся у 33 больных.

У всех пациентов проведено комбинированное лечение. У 24 пациентов (Первая группа) проведено неoadьювантная химиотерапия по схеме Паклитаксел+Карбоплатин+Бевацизумаб, у 26 больных (Вторая группа) проведено по схеме Паклитаксел+Карбоплатин. Хирургическое лечение у 40 больных произведено в объеме экстирпации матки с придатками и удалением большого сальника у 10 больных в объеме экстирпации матки с придатками и резекция большого сальника.

Результаты исследования:

Критериями оценки эффективности применения НХТ для больных РЯ были: медиана и средний показатель безрецидивной выживаемости в зависимости от стадии заболевания и гистологической формы опухоли, безрецидивная выживаемость по годам в интервале наблюдений за больными 60 месяцев,

частота и сроки появления рецидивов. Основными критериями оценки эффективности использования НХТ в схеме противоопухолевой терапии у больных РЯ с III(T3a-cN0-1M0) стадией были определены: медиана периода ремиссии, его средняя длительность при 5-летнем сроке наблюдения, частота и сроки возобновления заболевания.

В исследуемых пациентов СА-125 выше нормы в 1-й группе - 22 (91.67%) а в 2- группе 21 (80.77%), HE-4 у в 1-й группе - 20 (83.33 %) а в 2- группе 12 (46.15%), и ROMA индекс в 1-й группе – 21 (42%) а в 2- группе (38%), Нормальное содержание этих онкомаркеров в каждом группе соответственно.

Таблица 2. Результаты онкомаркеры в исследуемых группах (n=50)

Онкомаркёры	1-группа (неoadьювантно й химиотерапии по схеме Паклитаксел +Карбоплатин+ Бевасизумаб)	2-группа (неoadьювантной химиотерапии по схеме Паклитаксел+Карбоплатин)	P
СА-125	86.2±833.2	22.8±672.6	P<0,01
HE-4	183.0±725.3	58±555.2	P<0,001
Индекс ROMA	21.61±90.0	1.4±87.08	P<0,01

ИГХ исследования было проведено у 32 больных для определения экспрессия мутантного гены и их влияния на прогноз лечения. По данных ИГХ исследования p53 в 1-й группе - 62.5% а в 2- группе 33.46%, Е-кадхерина у в 1-й группе - 46.4% а в 2- группе 38.6%, и PAX в 1-й группе - 90.2% а в 2- группе 79.8% соответственно. Уровень экспрессии мутантного

Ki67 при серозном гистотипе рака яичников в 1 группе варьировал от 4 до 90 % и в среднем составил 40,5 %. В 2 группе уровень экспрессии Ki67 варьировал от 10 до 82 % и в среднем составил 38,3 % соответственно.

Таблица 3. Результаты онкомаркеры в исследуемых группах (n=50)

ИГХ	1-группа (неoadьювантно й химиотерапии по схеме Паклитаксел +Карбоплатин+ Бевасизумаб)	2-группа (неoadьювантной химиотерапии по схему Паклитаксел+Карбоплатин)	P
p53	62,5%	33,46%	P<0,05
E-кадгерина	46,4%	38,6%	P<0,001
РАХ8	90,2%	79,8%	P<0,005
СК7	67,9%	54,6%	P<0,01
Эстроген	61,8%	68,9%	P<0,005
PanCK	34,8%	37,9%	P<0,005
Ki67	40,5%	38,3%	P<0,01

У больных в 1-группе при серозным морфотипе отмечено экспрессии мутантного протеина p53 - 15 (62.5 %), в 2 группы в 10 (38.46 %) случаев, светлоклеточный вариант опухоли у больных в 1 группы - 46,4%, в 2 группы в случаев - 38,6 %, в 2 группы в (%) больных данной категории уровень экспрессии варьировал от 10 до 26 % и в среднем составил 17 %. При муцинозном варианте опухоли экспрессия p53 выявлена в 33,3 % случаев. Определение химиочувствительности опухоли до назначения адьювантной химиотерапии является весьма важным для выбора высокоэффективного лечения. В данном исследовании показаны

статистически значимые различия в уровнях экспрессии мутантного p53 в обеих группах больных распространенным раком яичников ($p < 0,05$).

Таблица 4. Результаты неоадьювантной химиотерапии. (n=50)

	1-группа (неоадьювантной химиотерапии по схему Паклитаксел + Карбоплатин+ Бевасизумаб) (n=24)	2-группа (неоадьювантной химиотерапии по схему Паклитаксел+Карбоп латин) (n=26)	P
Число больных	24 (48%)	26 (52%)	P<0,01
Количество курсов	6	6	P<0,01
Результаты эффекта неоадьювантной химиотерапии по ВОЗ			
Полная регрессия	21	11	P<0,01
Частичная регрессия	3	6	P<0,001
Стабилизация		5	P<0,01
Прогрессирование заболевания		1	P<0,01

Оценка эффективности НАХТ в 1-й группе показала, что у 21 (87.5 %) пациенток на фоне проведенной ХТ отмечался полная регресс опухоли (лечебный патоморфоз IV степени); у 3 (12.5%) – частичная регрессия

(патоморфоз III степени), а во 2-группе у 11 (42.3 %) пациенток на фоне проведенной ХТ отмечался полная регресс опухоли (лечебный патоморфоз IV степени); у 6 (23.07%) – частичная регрессия (патоморфоз III степени) у 5 (19.23%) – стабилизация (патоморфоз II степени); у 1 (3.84 %) - прогрессирование заболевания. У больных, получавших НПХТ по схеме ТС с таргентной терапия бевасизумабом, частота достижения полного патоморфологического регресса была значительно выше (80,8%), чем у больных, по схеме ТС без таргентной терапия бевасизумабом (45,8%).

Изучение используемых схем НПХТ показало, что применение паклитаксел+карбоплатином+таргентной терапия с бевасизумабом, способствовало повышению частоты ответа на ХТ, при этом полный патоморфологический регресс было значительно выше (78,6%), чем у больных, получавших лечение паклитаксела и карбоплатина.

Помимо оценки эффективности НХТ, проведен анализ ее побочных эффектов, встречающийся у всех пациенток. Основными отрицательными проявлениями воздействия были гематологическая токсичность - лейкопения и тромбоцитопения, тошнота, рвота, стоматит, ладонно-подошвенный синдром и др. Вышеуказанные побочные эффекты требуют проведения корректирующей симптоматической и сопроводительной терапии.

При аналогичном анализе больных РЯ в течение первых 6 мес. пролонгация заболевания на фоне проведения НХТ была отмечена лишь в 22,2 % случаев у больных второй группы, а в 2-группе - в 33,3 %. В первой группе у всех больных была отмечена ремиссия РЯ. В течение первых 24 месяцев количество больных с рецидивом заболевания составили 4 (100,0 %) из 4 и 15 (83,3 %) из 18 в исследуемых группах, тогда как в контрольной этот показатель составлял 2 (11,1 %) из 18 ($p < 0,01$). Таким образом, проведение НХТ у больных РЯ стадии способствовало снижению частоты рецидивирования опухоли и увеличению периода ремиссии в первые два года только у больных 2-й группы. Таким образом, представленные

результаты проведенного нами анализа свидетельствуют о том, что в группе было более чем на 10 % больше больных РЯ с серозно-папиллярной аденокарциномой по сравнению с первой и третьей, а, как известно, эта гистологическая форма РЯ является менее чувствительной к химиотерапии. Таким образом, эта группа больных с самого начала была намного более сложна за счет распространенности процесса рядом с менее благоприятным прогнозом лечения.

При этом отмечено, что уровень экспрессии данного онкогена выше при серозном, эндометриоидном и недифференцированном вариантах рака яичников химиорезистентной группы. Более благоприятными гистотипами опухоли явились эндометриоидный, серозный и светлоклеточный. К менее благоприятным отнесли муцинозный и серозный морфотип, недифференцированный варианты и карциносаркому. При проведении анализа выживаемости данной категории больных ($p = 0,003$, Logrank) установлено, что благоприятными гистотипами опухоли являлись эндометриоидный (медиана жизни больных распространенными формами рака яичников составляла 22,7 месяца), серозный (медиана жизни — 22,6 месяца) и светлоклеточный (медиана жизни — 22 месяца). К менее благоприятным отнесли муцинозный (медиана жизни — 5,3 месяца), недифференцированный варианты (медиана жизни — 15,3 месяца) и карциносаркому (медиана жизни — 5 месяцев).

Заключения. В этом исследовании, показано, что результаты проведенного исследования, можно констатировать, что проведение НХТ с МКА Бевасизумабом способствует превращению запущенных неоперабельных форм РЯ на резектабельные с увеличением объема оптимальных хирургических вмешательств в 2,5 раза и уменьшению остаточной опухоли чем в 2-группе. Проведение 6 циклов НХТ с МКА Бевасизумабом является наиболее эффективным для больных с III стадией РЯ за счет регрессии опухоли, которая достоверно увеличивает среднюю

продолжительность и медиану периода ремиссии, снижая тем частоту рецидивирования заболевания в течение первых двух годов.

СПИСОК ИСПОЛЗОВАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of literature / A. Gadducci [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer*. — 2007. — Vol. 17. — P. 21–31.
2. Приказ Министерства здравоохранения РБ № 80 «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований». — Мн., 2007. — 327 с.
3. Злокачественные новообразования в Беларуси 1996– 2006 гг. / под ред. А. А. Граковича, И. В. Залуцкого. — Мн.: БелЦМТ, 2007. — 179 с.
4. Практическая онкология: избранные лекции заболеваний / под ред. С. А. Тюляндина, В. М. Моисеенко. — СПб.: Центр ТОММ, 2004. — 784 с.
5. Dysfunctional apoptosome activation in ovarian cancer: implications for chemoresistance / Rebecca J. Liu [et al.] // *Cancer Research*. — 2002. — Vol. 62. — P. 924–931.
6. P53 is a determinant of X-linked inhibitor of apoptosis protein / M. Fraser [et al.] // *Akt-mediated chemoresistance in human ovarian cancer cells // Cancer research*. — 2003. — Vol. 63. — P. 7081–7088.
7. Prognostic significance of p53 mutation and p53 overexpression in advanced epithelial ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. L. Havrilesky. *Cancer research*. — 2013. — Vol. 20. — P.61–68.
8. Анализ эффективности комбинированного лечения больных раком яичников с неoadьювантной химиотерапией. А.А. Михановский, Е.Н. Сухина. *Опухоли женской репродуктивной системы*. — 2008. — № 4. — с. 64 – 72.
9. Клиническая характеристика светлоклеточного рака яичников / М.Д. Ахмедова, В.В. Баринов, М.А. Шабанов и др. // *Опухоли женской репродуктивной системы*. — 2008. — № 2. — С. 55 – 59.

10. Блюмберг А.Г. Диссеминированные формы рака яичников (лечение и факторы прогноза): автореф. дис... д-ра мед. наук : 14.00.14 / А.Г. Блюмберг. – М., 2002. – 48 с.
11. Atakhanova N.E, Almuradova D.M, Gaziev L.T, Ziyayev Sh.V. Results of Drug Treatment of patients with metastasis of triple times negative breast cancer. EPRA International Journal of Research and Development (IJRD) 9 (6), 125-128, 2023.
12. Atakhanova N.E, Almuradova D.M, Ziyayev Sh.V, Хамидов Х, Юсупов А. Значения андрогенных рецепторов для прогнозирования выживаемости больных трижды негативным раком молочной железы. International Bulletin of Medical Sciences and Clinical Research. 3 (6), 5-8 , 2023.
13. D.M Almuradova, D.I Mukumova, X.Kh Turaeva, Karlibaev A.O. Modern endocrine therapy in locally advanced estrogen or progesterone receptor-positive breast cancer. Образования и наука в XXI веке. 24 (2), 773-780, 2022.
14. Н.Э Атаханова, Д.М Алмурадова, И.А. Дудина. Молекулярно-биологические характеристики трижды негативного рака молочной железы. Российский биотерапевтический журнал. 17 (1), 23-27, 2018
15. N.I.Tursunova, D.M Almuradova, K.K.Turayeva, D.I.Mukimova. Hereditary breast and ovarian cancer. Образования и наука в XXI веке. 24 (2), 1200-1212, 2022.
16. Сравнительный фармакоэкономический анализ схемы доцетаксела с цисплатином и циклофосфана с цисплатином в первой линии химиотерапии при распространенном раке яичников / В.А. Горбунова, С.В. Хохлова, В.П. Комарова и др. // Вопр. онкологии. – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 695 – 699.