

С.О. Генинг, Т.В. Абакумова, Д.Р. Долгова, И.И. Антонеева, Т.П. Генинг, И.О. Колодий

Провоспалительные цитокины и циркулирующие опухолевые клетки у больных раком яичников на фоне платиносодержащей химиотерапии

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»

Цркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) — потенциальный источник опухолевой прогрессии. Системное опухоль-ассоциированное воспаление способно влиять на прогноз заболевания и изменять характеристики ЦОК.

Цель. Оценка уровней IL-17A, IL-18 и количества ЦОК у первичных пациенток с раком яичников (РЯ) до лечения и после 3-х курсов платиносодержащей химиотерапии (ХТ) и их связи с ЦОК.

Материалы и методы. В исследование включены 72 пациентки с РЯ. Группа сравнения включала 16 пациенток с доброкачественными опухолями яичников, контроль — 20 здоровых женщин. Количество ЦОК определяли иммунофлуориметрически (CD45-/EpCam+/CK+). Содержание цитокинов оценивали методом ИФА. Для статистической обработки использовали Statistica 13.0, jamovi 1.6.5.0.

Результаты. Содержание IL-17A в крови при доброкачественных опухолях было повышено в сравнении с РЯ ($p=0,012$) и контролем ($p=0,042$). Уровень IL-17A повышался в динамике при адьювантной ХТ ($p=0,017$). В ходе лечения показатель IL-17A был выше среди пациенток с платиночувствительными опухолями, в сравнении с нечувствительными ($p=0,054$). Высокое содержание IL-18 до лечения было связано с развитием платинорефрактерного рецидива ($p=0,014$). Уровни IL-18 до лечения ($p=0,027$) были ниже у пациенток с циторедукцией в первой линии. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) ($p=0,012$) и общая выживаемость (ОВ) ($p=0,030$) были ниже в кластере с высокими IL-18 и числом лейкоцитов до лечения, чем в кластере с низкими показателями. Больше число ЦОК до лечения было ассоциировано с более длительной ВБП (HR 0,82, 95% ДИ 0,69–0,98, $p=0,028$). Число ЦОК до лечения более 5 было связано со снижением ОВ (OR 1,31, 95% ДИ 0,98–1,73, $p=0,064$).

Выводы. Высокий уровень IL-17A в крови ассоциирован с более благоприятными кли-

ническими характеристиками РЯ, а высокий уровень IL-18 в крови до лечения — с менее благоприятными характеристиками и худшим прогнозом. Количество ЦОК не связано с содержанием в крови IL-17A и IL-18. Больше число ЦОК до лечения при РЯ ассоциировано с повышением ВБП, но снижением ОВ.

Ключевые слова: рак яичников, циркулирующие опухолевые клетки, химиотерапия, IL-17A, IL-18

Введение

Рак яичников (РЯ) — агрессивное злокачественное заболевание с высокими показателями смертности [1]. Стандартом лекарственного лечения РЯ является схема с включением карбоплатина и паклитаксела [2]. Иные химиопрепараты менее эффективны в терапии данной патологии, и прогноз болезни в значительной степени определяется чувствительностью опухоли к платиновым препаратам [3]. Так у исходно нечувствительных (платинорефрактерных) пациенток медиана общей выживаемости составляет менее 9 мес [4]. В настоящее время наличие платиночувствительности определяется по клиническому критерию — длительности интервала от последнего введения препарата до рецидива либо прогрессирования заболевания [5] — уже в ходе лечения. В связи с этим продолжается поиск биомаркеров РЯ [6], которые помогли бы выделить группу потенциально платинонечувствительных больных на этапе первичной диагностики либо вскоре после начала терапии, когда существует возможность применить иную лечебную тактику. Наша работа направлена на выявление маркеров «жидкостной биопсии», в частности, в плазме крови. Данный метод привлекателен для онколога своей малоинвазивностью; при РЯ потенциальная применимость маркеров жидкостной биопсии выше, чем маркеров классической биопсии, по причине труднодоступности первичной опухоли.

Цитокины способны как стимулировать, так и подавлять прогрессию злокачественных опу-

холей в зависимости от концентрации и от участия в различных типах защитных реакций [7]. Противоопухолевая активность некоторых цитокинов позволяет рассматривать их в качестве потенциальных терапевтических агентов, однако такой подход находится на стадии изучения и опасен развитием тяжелых нежелательных явлений [8, 9]. Механизмом противоопухолевого эффекта в данном случае может быть индукция цитотоксичности NK-клеток и CD8+цитотоксических Т-лимфоцитов, характерная для острых воспалительных реакций [10]. При хроническом же воспалении — одном из ключевых признаков канцерогенеза [11] — имеет место длительная субоптимальная активация иммунной системы, сопровождающаяся хроническим локальным синтезом ряда цитокинов, обладающих ангиогенными, пролиферативными и хемотаксическими свойствами. Они синтезируются в низких, недостаточных для противоопухолевого действия дозах и вызывают усиление роста опухоли.

IL-18 (IL-1F4) — один из 7 агонистов семейства IL-1 с провоспалительной функцией. В норме в крови существует баланс между содержанием IL-18 и его негативного регулятора IL-18 BP (связывающего белка), однако при патологических состояниях баланс может нарушаться [12]. Рецепторы цитокинов семейства IL-1 экспонируются на всех клетках, обеспечивающих иммунитет [13].

IL-18 участвует в индукции синтеза IFN- γ [14]; его провоспалительная активность также обусловлена способностью активировать транскрипционный фактор NF- κ B [12]. В свою очередь, NF- κ B демонстрирует проопухолевую активность при РЯ [15, 16]. Исследований о влиянии данного цитокина на ЦОК рака яичников в доступной литературе нами не обнаружено. Vilsmaier T. и соавт. изучали подобную взаимосвязь при раке молочной железы [17]; статистический анализ не выявил значимой разницы уровня IL-18 в зависимости от наличия или отсутствия ЦОК, а также выживаемости пациенток.

Семейство IL-17 включает 6 провоспалительных цитокинов. IL-17 синтезируется как лимфоидными, так и нелимфоидными клетками [18]. Доля Т-хелперов, секретирующих провоспалительный интерлейкин-17А (IL-17А) — Th17 — в крови пациенток при РЯ повышена в сравнении со здоровыми донорами, как и экспрессия мРНК IL-17 во фракции РВМС [19]. Роль IL-17 в канцерогенезе РЯ неоднозначна. С одной стороны, IL-17А в микроокружении опухоли способен напрямую стимулировать бета-окисление жирных кислот в клетках РЯ, предоставляя им энергию для пролиферации [20] и провоциро-

вать самообновление стволовоподобных опухолевых клеток [21]. С другой стороны, индукция Th-17-опосредованного иммунного ответа при РЯ обладает потенциальной терапевтической эффективностью [22].

ЦОК способны проникать в кровоток как активно, так и пассивно; они могут иметь различный фенотип и разный злокачественный потенциал, и многие из них погибают в непривычных для клетки солидной опухоли условиях кровеносного русла [23]. Согласно теории «семена и почвы» («seed and soil») [24], для возникновения метастаза необходимо совпадение двух условий: достаточная агрессивность ЦОК и подходящие условия премеагастатической ниши. Этот феномен также объясняет развитие местных рецидивов после радикального лечения — ЦОК возвращаются в первичную опухоль, привлекаемые факторами микроокружения [25]. Цитокины могут выступать одним из таких факторов, однако их роль в процессе привлечения ЦОК в орган при раке яичников малоизучена.

Ценность ЦОК как диагностического и прогностического маркера демонстрируется в крупных исследованиях [26]; активно изучается и их предиктивная роль при выборе схемы персонифицированной терапии [27]. Взаимосвязь между численностью ЦОК до лечения и выживаемостью пациенток с РЯ подтверждена в трех мета-анализах, однако прогностическая ценность ЦОК зависима от метода детекции, в настоящее время не имеющего единого стандарта [28]. Так, Poveda A. и соавт. [29] установили порог в ≥ 2 ЦОК для значимого отрицательного влияния на ВБП при рецидиве РЯ после платиносодержащей терапии; в другом исследовании с применением аналогичной методики CellSearch корреляция между числом ЦОК при первичной диагностике и выживаемостью после химиотерапии (ХТ) была незначима [30]. Большинство методов выявления ЦОК основано на экспрессии эпителиальных маркеров, таких как цитокератины и эпителиальная молекула адгезии (ЕpCAM), на клеточной поверхности, которые в норме отсутствуют на клетках периферической крови [31].

Учитывая недостаточность данных о взаимосвязи ЦОК и плазменных IL-17А и IL-18 между собой и с ответом на ХТ, целью данного исследования стала оценка уровней указанных провоспалительных цитокинов и количества ЦОК у первичных больных РЯ до лечения и после 3-х курсов платиносодержащей ХТ. Вторичной целью работы была оценка возможности использования уровней провоспалительных цитокинов как суррогатного маркера присутствия ЦОК, так как определение ЦОК является трудоемким и дорогостоящим методом.

Материалы и методы

В исследование включены пациентки ($n=72$) с первичным верифицированным РЯ I–IV стадии по FIGO в возрасте от 50 до 70 лет (медиана 64 года), проходившие лечение в гинекологическом отделении областного клинического онкологического диспансера г. Ульяновска в 2018–2020 гг. Критериями включения в исследование были: отсутствие острых заболеваний любой этиологии, хронических инфекционных и аутоиммунных заболеваний, аллергических заболеваний, отсутствие хирургических вмешательств в предшествующие 12 мес и синхронно развивающихся злокачественных опухолей. В группу сравнения вошли пациентки, получавшие хирургическое лечение по поводу доброкачественных опухолей яичников в возрасте от 40 до 60 лет (медиана 55 лет) без онкологически отягощенного анамнеза ($n=16$). Контрольную группу составили 20 соматически здоровых женщин.

Письменное информированное согласие в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2013 г.) было получено от всех участниц исследования. Исследование было одобрено Этическим комитетом ИМЭиФК Ульяновского государственного университета (протокол № 3 от 15.03.2017 г.). Образцы плазмы крови получали до проведения пациенткой противоопухолевой терапии и после 3-х курсов платиносодержащей ХТ по схеме TP (карбоплатин АУС6+паклитаксел 175 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в 3 нед) в адъювантном либо неoadъювантном режиме. Решение об использовании режима ХТ принимали исходя из возможности проведения оптимальной циторедукции при первичной диагностике. Контроль эффективности неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) осуществлялся по клиническим, ультразвуковым параметрам, магнитно-резонансной томографии малого таза и динамике опухолевого маркера СА-125 в сыворотке крови. Хирургическое лечение включало гистерэктомию с двухсторонней сальпингоофоректомией и оментэктомию. Все пациентки были разделены на 3 группы по критерию длительности бесплатинового интервала до прогрессирования болезни в соответствии с рекомендациями GCGJ 4th [5]: платиночувствительный РЯ (рецидив более чем через 6 мес) и платинонечувствительный РЯ, включавший платинорефрактерный (прогрессирование во время или менее чем через 4 нед после окончания ХТ) и платинорезистентный (ранний рецидив — менее чем через 6 мес после проведения последнего курса ХТ).

В ходе исследования был произведен подсчет количества ЦОК иммунофлуориметрическим методом с использованием тройной флуоресцентной метки на приборе Cytotflex S (Beckman Coulter, США). Из 7,5 мл стабилизированной цитратом натрия крови выделялась мононуклеарная фракция клеток методом центрифугирования в градиенте фикола (плотность исследуемой фракции 1,077 г/мл). Клетки мононуклеарной фракции ресуспендировали в фосфатно-солевом буфере с содержанием 1% фетальной бычьей сыворотки (плотность взвеси 1×10^6 клеток в 1 мл) и окрашивали моноклональными антителами (МКА) к лейкоцитарному антигену CD45, мечеными FITC (BioLegend, США), МКА к эпителиальному мембранному антигену EpCAM (CD326), мечеными Pe-Cy7 (BioLegend, США) и МКА к цитокератинам (CK pan), мечеными PE (SigmaAldrich, США). За ЦОК была принята популяция CD45-/EpCAM+/CK+клеток. Цитокиновый профиль сыворотки крови: уровни IL-17A (ООО Цитокин) и IL-18 (ЗАО Вектор-Бест-Волга) оценивали сэндвич-методом иммуноферментного анализа. В статистической обработке данных использовали точный критерий Фишера для оценки номинальных параметров, критерий Манна–Уитни для совместного анализа номинальных и количественных характеристик, корреляционный анализ между количественными переменными по Спирмену. Динамику

уровней цитокинов до и в ходе ХТ оценивали с применением критерия Уилкоксона. Для анализа способности параметров предсказывать наличие платинорефрактерности применяли биномиальную логистическую регрессию; для оценки прогноза безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) — однофакторную и многофакторную регрессию Кокса; для классификации подгрупп больных, согласно уровням изученных показателей, применяли кластерный анализ методом k-средних. Для обработки использовалось ПО Statistica 13.0 (TIBCO, USA) и jamovi 1.6.5.0. Статистически значимыми считались значения при $p \leq 0,05$.

Результаты

Клинические характеристики пациенток исследуемой выборки представлены в табл. 1.

При разделении пациенток на группы платиночувствительных и нечувствительных было установлено, что доля пациенток с неoadъювантной либо адъювантной ХТ, с асцитом или без асцита при первичной диагностике, а также распределение по стадиям значимо не отличались. Однако в группе платиночувствительных пациенток, в сравнении с нечувствительными, чаще выполнялись циторедуктивные операции в первой линии лечения (точный критерий Фишера 20,0, $p < 0,001$). При сравнении клинических характеристик рефрактерных пациенток с остальными пациентками когорты также достигло достоверности лишь различие в частоте выполнения операций (точный критерий Фишера 0,152, $p < 0,001$). НАХТ чаще применялась среди пациенток с распространенной стадией процесса (точный критерий Фишера 20,0, $p < 0,001$).

Уровни IL-17A и IL-18 в плазме крови пациенток с РЯ до лечения значимо не отличались от таковых в контрольной группе ($p=0,116$ и $p=0,331$ соответственно). В то же время содержание IL-17A в крови пациенток с РЯ было ниже, чем у пациенток с доброкачественными опухолями яичников ($p=0,012$), а при доброкачественных опухолях экспрессия IL-17A была повышена в сравнении с контролем ($p=0,042$) (табл. 2).

ЦОК до лечения обнаруживались у 41,9% пациенток с РЯ, максимальное обнаруженное количество в 7,5 мл крови составило 14 клеток. В процессе ХТ ЦОК определялись у 36% пациенток, максимальное количество — 19 клеток (рис. 1).

Среди пациенток группы сравнения ЦОК выявились используемым методом у одной женщины в количестве 3-х клеток в 1 мл крови; по-видимому, данный результат был ложноположительным.

Содержание IL-18 в крови до ХТ не отличалось у пациенток в зависимости от присутствия либо отсутствия ЦОК ($p=0,254$); имелась тенденция к более высокому уровню IL-17A при

Таблица 1. Клинические характеристики пациенток, включенных в исследование

№ п/п	Клиническая характеристика	Число пациенток (%)
1.	Возраст — медиана (IQR* Q1-Q3), лет — 64 (55–68)	
2.	Уровень СА-125 при поступлении — медиана (IQR), Ед/мл — 355 (144–724)	
3.	Стадия FIGO:	
	I	7 (9,7%)
	II	1 (1,4%)
	III	43 (59,7%)
	IV	21 (29,2%)
4.	Наличие асцита при первичной диагностике:	
	да	51 (70,8%)
	нет	21 (29,2%)
5.	Гистологический подтип:	
	серозный	37 (51,4%)
	муцинозный	2 (2,7%)
	эндометриоидный	1 (1,4%)
	светлоклеточный	2 (2,7%)
	недифференцированный	5 (6,9%)
	не определялся из-за CRS 3	2 (2,7%)
	не получен гистоанализ (цитологическая верификация)	23 (31,9%)
6.	Режим химиотерапии:	
	неoadъювантная	51 (70,8%)
	адъювантная	21 (29,2%)
7.	Циторедуктивная операция:	
	проводилась	40 (58,8%)
	не проводилась	32 (41,2%)

* IQR — интерквартильный размах.

Таблица 2. Содержание IL-17A и IL-18 в крови женщин контрольной группы, группы сравнения, пациенток с РЯ до лечения и пациенток с РЯ на фоне ХТ

Показатель	IL-17A				IL-18			
	РЯ до ХТ	РЯ на фоне ХТ	Группа сравнения	Контроль	РЯ до ХТ	РЯ на фоне ХТ	Группа сравнения	Контроль
Медиана, пг/мл	38,36	43,67	63,54	41,48	348,77	299,40	255,77	299,90
Q1, пг/мл	29,53	32,39	51,23	39,58	192,27	210,92	214,24	161,69
Q3, пг/мл	54,69	62,87	70,13	47,13	451,08	389,52	319,03	376,77

наличии ЦОК до лечения ($p=0,060$). В ходе лечения уровни IL-17A и IL-18 в группах с наличием либо отсутствием ЦОК не отличались ($p=0,845$ и $p=0,329$ соответственно). Наблюдалась слабая положительная корреляция между содержанием IL-18 и ЦОК в крови до лечения ($r=0,277$, $p<0,05$); корреляции между IL-17 и ЦОК до лечения, а также обоими цитокинами и ЦОК в ходе лечения отсутствовали.

Изменения уровней IL-17A и IL-18 в ходе ХТ в сравнении с уровнями до лечения в когорте в целом были недостоверны ($p=0,134$ и $p=0,760$ соответственно), однако IL-18 достоверно снижался в группе рефрактерных пациенток

($p=0,011$). В группе адъювантной ХТ в динамике повышался уровень IL-17A ($p=0,017$). Изменение числа ЦОК в ходе ХТ в сравнении с анализом до лечения было недостоверно ($p=0,576$).

Уровни IL-17 и IL-18 до лечения значительно не отличались у пациенток с платиночувствительным и неплатиночувствительным (резистентным+рефрактерным) заболеванием ($p=0,541$ и $p=0,428$ соответственно). Уровень IL-18 в ходе лечения также не отличался между данными группами пациенток ($p=0,641$). Уровень IL-17 в ходе лечения был выше среди пациенток с платиночувствительной опухолью ($p=0,054$) (рис. 2).

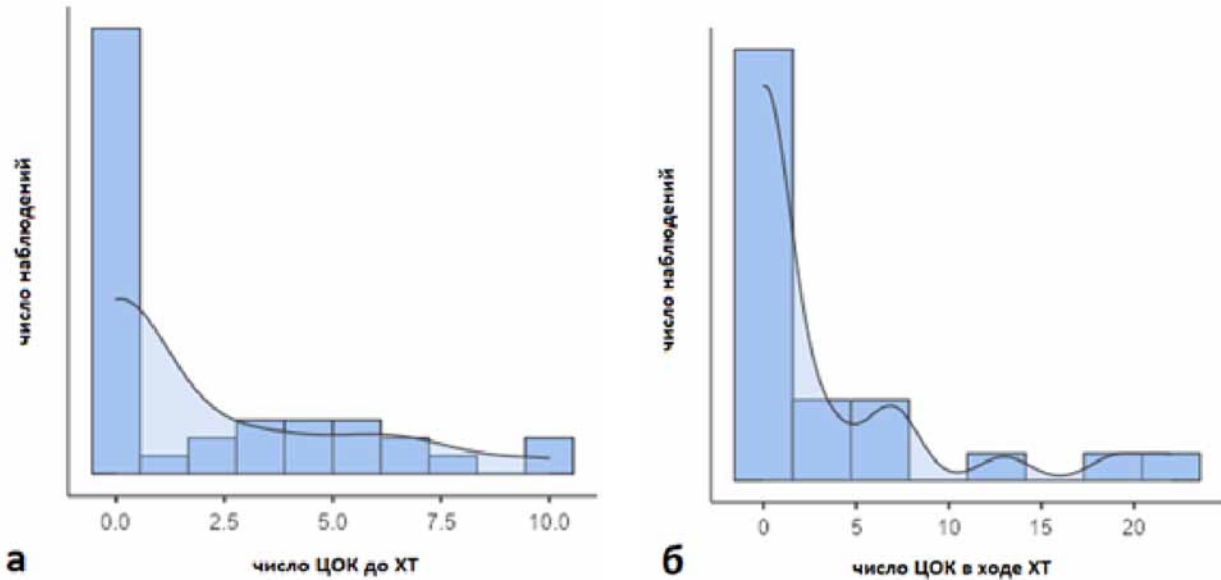


Рис. 1. Распределение числа ЦОК в изученной когорте пациенток с РЯ до (а) и на фоне (б) ХТ

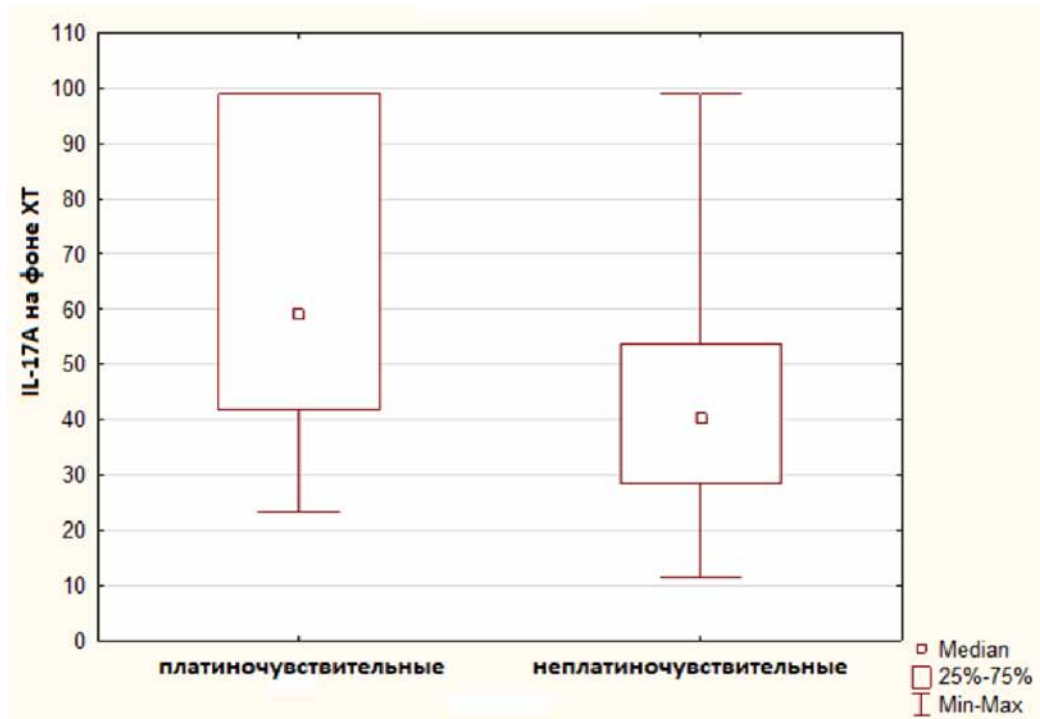


Рис. 2. Содержание IL-17A в крови пациенток с клинически платиночувствительным и платинонечувствительным (резистентным и рефрактерным) РЯ

Число ЦОК до и в ходе лечения значимо не различалось у пациенток с платиночувствительным и неплатиночувствительным (резистентным и рефрактерным) заболеванием ($p=0,441$ и $p=0,632$ соответственно). Также обращает на себя внимание повышенное количество лейкоцитов в крови до лечения у пациенток с неплатиночувствительным заболеванием в сравнении с чувствительным ($p=0,002$), а также с наличием асцита в сравнении с его отсутствием ($p=0,004$). При этом между числом лейкоцитов и уровнем IL-18 в крови до

лечения присутствует регрессионная взаимосвязь ($p<0,001$).

Уровни IL-17 до и в ходе терапии не отличались ($p=0,778$ и $p=0,991$ соответственно) между группой пациенток с рефрактерными опухолями и остальными пациентками когорты (резистентными+чувствительными). Таким образом, содержание IL-17 не было связано с вероятностью возникновения платинорефрактерного рецидива. Содержание IL-18 в крови до лечения у рефрактерных пациенток было выше, чем у остальных ($p<0,001$) (рис. 3).

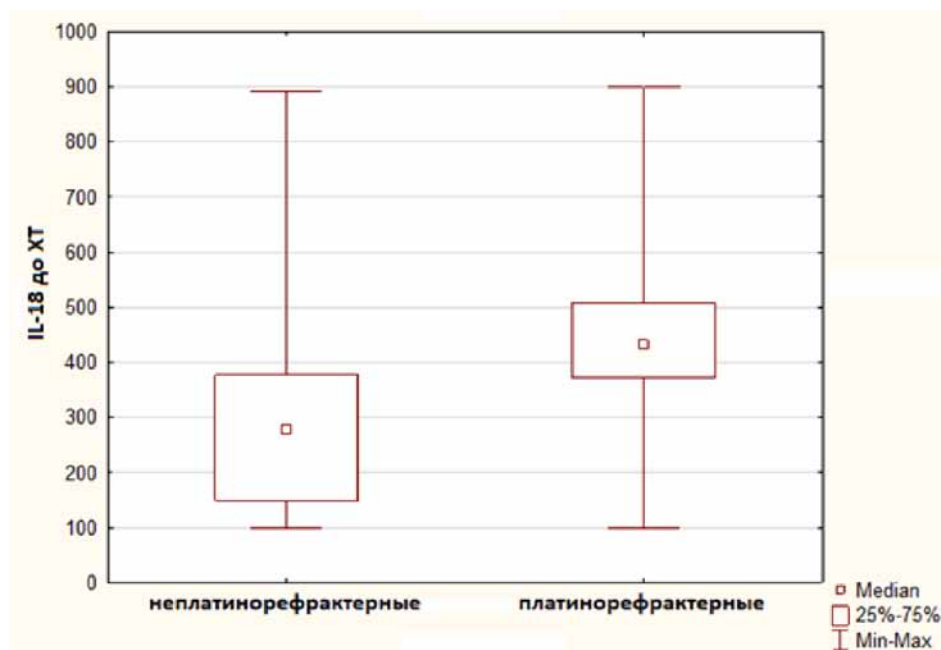


Рис. 3. Содержание IL-18 в крови пациенток с клинически платинорефрактерным и неплатинорефрактерным (резистентным и чувствительным) РЯ

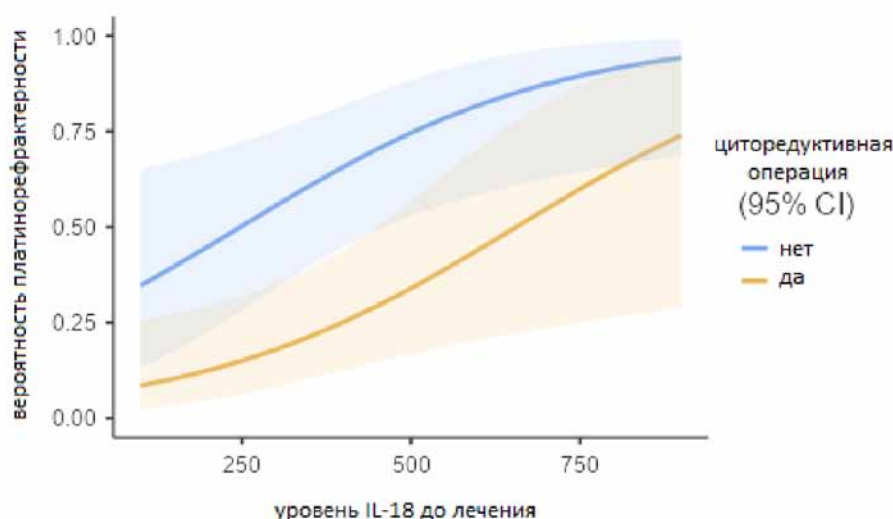


Рис. 4. Вероятность платинорефрактерности РЯ в зависимости от выполнения циторедуктивной операции в первой линии лечения и уровня IL-18 в крови до начала терапии

Уровень IL-18 в ходе лечения у рефрактерных пациенток не отличался от остальных пациенток ($p=0,232$); не было достоверных различий и в количестве ЦОК до и после ХТ ($p=0,670$ и $p=0,863$ соответственно). Содержание IL-17, IL-18 и ЦОК в крови до и на фоне ХТ не отличалось в зависимости от стадии заболевания, в группах адъювантной и неадъювантной ХТ. Уровни IL-17, IL-18 и ЦОК до лечения не коррелировали с уровнем СА-125. Наблюдалась умеренная положительная корреляция между числом ЦОК на фоне ХТ и уровнем СА-125 при первичной диагностике ($r=0,403$; $p<0,001$). Уровни IL-17, IL-18 и ЦОК в крови до ХТ не отличались в зависимости

от наличия асцита при первичной диагностике ($p=0,967$, $p=0,695$ и $p=0,494$), однако в процессе ХТ число ЦОК у пациенток с наличием асцита было ниже ($p=0,045$). Содержание IL-17, IL-18 в процессе ХТ в зависимости от наличия асцита не отличалось ($p=0,129$ и $p=0,877$ соответственно). Среди пациенток, которым в ходе первой линии лечения была выполнена циторедуктивная операция (в комбинации с адъювантной либо неадъювантной ХТ), уровни IL-18 были ниже, чем у неоперированных пациенток как до лечения ($p=0,027$), так и в процессе терапии ($p=0,052$). Показатели IL-17 и ЦОК до и в ходе лечения в этих группах не различались.

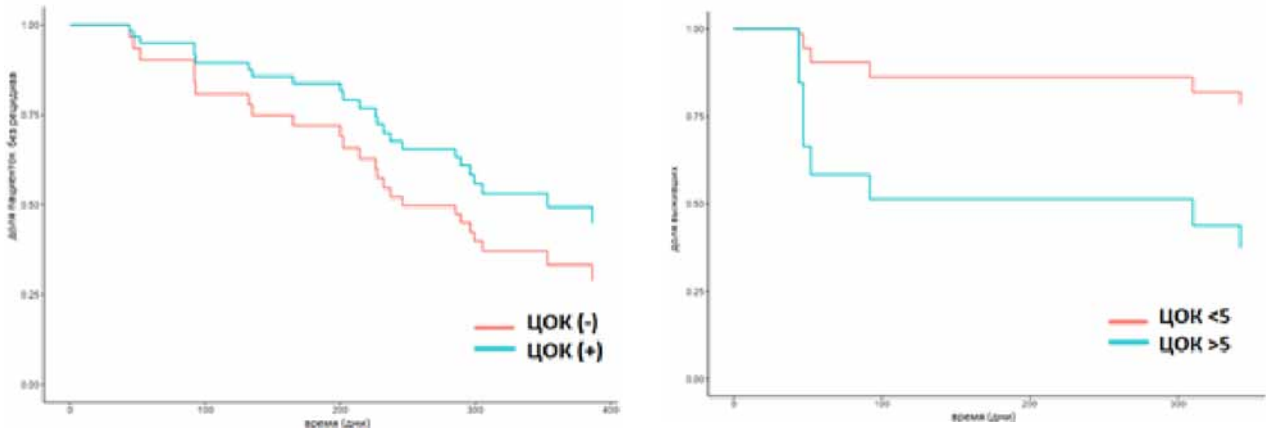


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования (а) и общая выживаемость (б) пациенток с различным количеством ЦОК до лечения с учетом наличия либо отсутствия циторедуктивного вмешательства в первой линии

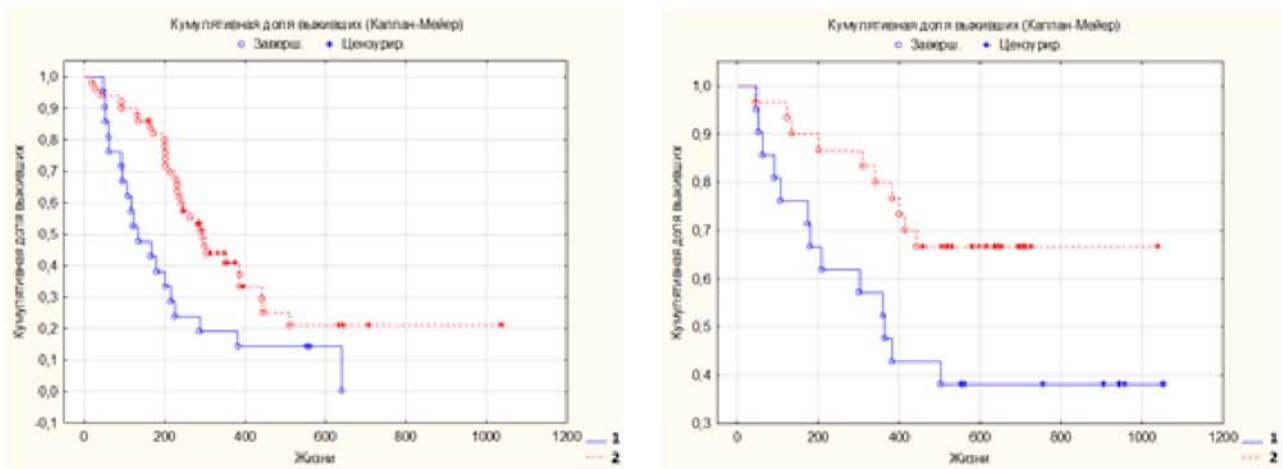


Рис. 6. Безрецидивная (а) и общая (б) выживаемость в кластерах пациенток с высоким (1) и с низким (2) содержанием IL-18 и числом лейкоцитов в крови до лечения

Таблица 3. Регрессионный анализ предикторов выживаемости без прогрессирования с учетом числа циркулирующих опухолевых клеток до лечения и клинических характеристик

Параметр	ОР* (95% ДИ), однофакторный анализ	ОР (95% ДИ), многофакторный анализ
Неoadъювантная ХТ	2,42 (0,54–10,90) p=0,249	1,48 (0,11–20,00) p=0,768
Циторедукция в первой линии	0,18 (0,06–0,58) p=0,004	0,00 (0,00–0,29) p=0,011
Асцит при первичной диагностике	4,70 (0,61–36,45) p=0,138	52,10 (1,36–1990,68) p=0,033
Стадия III–IV FIGO	4,66 (0,63–34,55) p=0,132	4,00 (0,40–39,88) p=0,237
ЦОК до лечения	0,95 (0,82–1,10) p=0,496	0,80 (0,67–0,97) p=0,020

*ОР — отношение рисков.

При построении модели биномиальной логистической регрессии для предсказания наличия рефрактерного заболевания из изученных показателей уровень IL-18 до лечения вносил малый, но значимый вклад ($p=0,014$, OR 1,004, 95% ДИ 1,001–1,008), снижая AIC модели в уравнении в сочетании с фактором выполнения циторедуктивной операции ($p=0,005$, OR 0,175, 95% ДИ 0,005–0,583; характеристики модели: хи-квадрат 19,5, R^2 0,233, специфичность 0,703, чувствительность 0,720, точность 0,710, $p<0,001$) (рис. 4). Таким образом, содержание IL-18 до лечения имеет некоторый предсказательный по-

тенциал в отношении возникновения платино-рефрактерного рецидива.

При проведении многофакторного регрессионного анализа для ВБП, после удаления факторов с недостоверной предиктивной значимостью (табл. 3), модель включала факт выполнения циторедуктивной операции в первой линии терапии и количество ЦОК до лечения (R^2 0,368, LR тест 19,2, $p<0,001$), причем большее число ЦОК было связано с более длительной ВБП (ОР 0,82 95% ДИ 0,69–0,98, $p=0,028$). Более того, присутствие ЦОК в любом из двух анализов (до, либо во время ХТ) было также ассоциировано

с повышением ВБП в многофакторной модели (ОР 0,30 95% ДИ 0,12–0,73, $p=0,008$).

В то же время при оценке общей выживаемости число ЦОК до лечения более 5 было связано со снижением ее продолжительности ($p=0,033$, ОР 8,19 95% ДИ 1,11–60,27) в модели (R^2 0,329, LR тест 8,77, $p=0,012$) с учетом выполнения циторедуктивной операции ($p=0,013$, ОР 0,10 95% ДИ 0,02–0,62) (рис. 5). В однофакторном анализе ОВ также наблюдалась тенденция к снижению ОВ с повышением числа ЦОК до лечения (ОР 1,31, 95% ДИ 0,98–1,73, $p=0,064$).

Показатели уровней IL-17A, IL-18 как до, так и во время лечения не вносили значимого вклада в предиктивные модели безрецидивной и общей выживаемости. Однако при проведении кластерного анализа методом *k*-средних на основании показателей IL-18 и числа лейкоцитов в крови до лечения можно было выделить два кластера пациенток: кластер 1 со средним значением IL-18 576,72 пг/мл и средним количеством лейкоцитов $8,08 \times 10^9/\text{л}$, и кластер со средним значением IL-18 274,17 пг/мл и количеством лейкоцитов $6,72 \times 10^9/\text{л}$ ($F=77,2$, $p<0,001$ и $F=5,54$, $p=0,021$ соответственно). При сравнении клинических характеристик между кластерами достоверно не различались доля выполнения циторедуктивных операций, применения неoadьювантной либо адьювантной ХТ, доля пациенток с асцитом при первичной диагностике, распределение по стадиям и уровень СА-125, в то же время анализ выживаемости выявил более низкую безрецидивную и общую выживаемость в кластере 1 (с высоким содержанием IL-18 и числом лейкоцитов) (логранговый критерий, $p=0,012$ и $p=0,030$ соответственно) (рис. 6).

Обсуждение

Согласно полученным данным, содержание IL-17A, IL-18 и ЦОК в крови пациенток с РЯ было связано с клиническими характеристиками заболевания. Интерпретация полученных результатов в отношении IL-17A возможна с точки зрения роли данного цитокина в противоопухолевом иммунитете. Молекулярные подтипы IL-17A-продуцирующих клеток разнообразны [32]. В ткани РЯ в большом количестве присутствуют Th17-клетки [33]; кроме них $\gamma\delta$ T-клетки производят IL-17A в очаге как злокачественных, так и доброкачественных опухолей яичников, высокое число данных клеток является неблагоприятным фактором, положительно связанным с размером первичной опухоли и наличием поражения лимфатических узлов [34]. С другой стороны, при химиочувствительном РЯ повышена экспрессия MUC5B, стимулируемого IL-17 в опухолевом очаге [35].

Ранее проведенные исследования показали, что высокая концентрация IL-17A в асцитической жидкости при РЯ ассоциирована с повышением общей выживаемости [36]. В нашей популяции содержание IL-17A в крови при доброкачественных опухолях было повышено в сравнении с РЯ и контрольной группой, что может свидетельствовать о развитии адекватного иммунного ответа на доброкачественную патологию и, напротив, иммуносупрессии при раке. Мы также наблюдали повышение содержания IL-17A в крови в динамике в подгруппе адьювантной ХТ, и в данном контексте можно рассматривать оперативное вмешательство как стрессовый фактор (триггер) для иммунной системы. Уровень IL-17A в ходе лечения был выше среди пациенток с платиночувствительными опухолями в сравнении с нечувствительными. Это согласуется с данными Wei Y. и соавт., выделившими три подтипа рака яичников на основании экспрессии иммуноассоциированных генов в опухоли, при этом сигнальный путь дифференцировки Th17-клеток и путь IL-17 были наиболее активны в 3 подтипе РЯ. Данный подтип отличался высокой экспрессией генов иммунных контрольных точек, высоким содержанием дендритных клеток, макрофагов M1, CD4+ T-клеток памяти, что сопровождалось более благоприятным прогнозом заболевания [37].

Известно, что IL-18 гиперэкспрессируется в ткани РЯ [38], но в опухолевых клетках и асцитической жидкости РЯ гиперэкспрессируется IL-18-связывающий белок [39]. Данные о влиянии IL-18 на противоопухолевый иммунитет противоречивы: при раке молочной железы он способен индуцировать экспрессию PD-1 и повышать иммуносупрессивную фракцию NK-клеток [40], а при РЯ стимуляция NK-клеток при помощи IL-18 повышает противоопухолевую активность *in vitro* [41]. Предполагается, что иммуносупрессивный эффект IL-18 на NK-клетки в значительной степени зависит от гормональных факторов в микроокружении опухолей [42]. Стоит отметить, что в работе Nakamura M. и соавт. [43], в которой оценивались паттерны экспрессии медиаторов воспаления в ткани РЯ и их взаимосвязь с ОВ больных, высокая экспрессия цитокинов Th17-клеток и низкая экспрессия IL-18 были связаны с повышением выживаемости. Кроме того, через рецепторы IL-18 может действовать IL-37, имеющий проонкогенную функцию при РЯ [44].

В нашей популяции показатель IL-18 в крови до лечения у рефрактерных пациенток был выше, чем у резистентных и чувствительных, и снижался на фоне терапии. Высокое содержание IL-18 до лечения имело некоторую (однако, невысокую) предиктивную ценность в отношении рефрактерного рецидива. Уровни IL-18 как до,

так и в ходе лечения были ниже у пациенток с циторедукцией в первой линии, то есть в тех более благоприятных случаях, когда опухоль оказывалась операбельной. Кроме того, мы наблюдали высокое число лейкоцитов в общем анализе крови при неплатиночувствительном (рефрактерном и резистентном) РЯ в сравнении с чувствительным, а также при наличии асцита в сравнении с его отсутствием. При этом с возрастанием числа лейкоцитов повышался и уровень IL-18 до лечения.

В работе Akahiro J. и соавт. [45] повышенный сывороточный уровень IL-18 был ассоциирован со снижением ОБ пациенток в однофакторном анализе, однако во многофакторном анализе тенденция не подтвердилась, что согласуется с нашими данными, несмотря на различие в схемах лечения включенных в исследования пациенток. Однако в кластере пациенток с высоким содержанием IL-18 и высоким числом лейкоцитов в крови до лечения БРВ и ОБ были достоверно ниже, чем в кластере с низким содержанием, при схожих клинических параметрах (доля пациенток с неоадьювантной либо адьювантной ХТ, наличие асцита, уровень СА-125, стадия заболевания, выполнение циторедукции в первой линии). Таким образом, вероятно, что повышение содержания IL-18 является следствием прогрессирования злокачественного процесса и выраженного опухоль-ассоциированного воспаления.

ЦОК являются перспективным направлением исследований, но результат их простого количественного подсчета не всегда связан с ОБ пациенток при РЯ [46, 47]. В нашем исследовании большее число ЦОК было ассоциировано с более длительной ВБП в многофакторном анализе. Более того, присутствие ЦОК в любом из двух анализов (до, либо во время ХТ) также было ассоциировано с повышением ВБП. При оценке же ОБ число ЦОК до лечения более 5 было связано со снижением ее продолжительности. Возможно, что разнонаправленность наблюдаемых тенденций связана с изменением свойств ЦОК в процессе лечения. Все больше исследований свидетельствуют о том, что ЦОК РЯ не проявляют чисто эпителиальный фенотип (маркеры которого мы применяли для подсчета), но имеют ряд промежуточных эпителиально-мезенхимальных фенотипов [48, 49]. Изменение фенотипа в мезенхимальную сторону позволяет ЦОК внедряться из сосудов в ткани и переживать в состоянии «спячки» неблагоприятный для пролиферации период химиотерапевтического лечения [50], после чего клетка вновь может вернуться к клеточному циклу и дать начало рецидивному очагу. Мы констатировали отсутствие статистически значимых взаимосвязей

между числом ЦОК и содержанием IL-17A и IL-18 в крови пациенток до и на фоне терапии, что указывает либо на взаимную независимость вклада изученных маркеров в прогрессию РЯ, либо на наличие сложных сигнальных каскадов посредников между ними.

Вывод

Высокий уровень IL-17A в крови в динамике лечения ассоциирован с более благоприятными клиническими характеристиками рака яичников, а высокий уровень IL-18 в крови до лечения — с менее благоприятными характеристиками и худшим прогнозом заболевания. Количество циркулирующих опухолевых клеток у пациенток с РЯ в динамике не связано с содержанием в крови IL-17A и IL-18. Большее число ЦОК до лечения при РЯ ассоциировано с повышением безрецидивной, но снижением общей выживаемости.

Вклад авторов:

Генинг С.О. — поиск литературы, статистическая обработка данных, написание черновика рукописи;

Абакумова Т.В. — поиск литературы, сбор материала, проведение лабораторных исследований;

Долгова Д.Р. — сбор материала, проведение лабораторных исследований;

Антонеева И.И. — набор, ведение и наблюдение пациенток;

Генинг Т.П. — дизайн исследования, написание финального варианта рукописи;

Колодий И.О. — статистическая обработка данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности

Работа выполнена в рамках программы повышения конкурентоспособности Казанского федерального университета и субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности. Авторы благодарят АНО «Научно-исследовательский центр ДНК» за возможность проведения научного исследования на проточном цитометре Cytotflex S на безвозмездной основе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Re-

- search on Cancer [Electronic resource]. 2018. URL:https://gco.iarc.fr/today (accessed: 20.12.2020).
2. Тюляндин С.А., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2020;10(3s2):188–200. doi:10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-164-176 [Tyulyandin S.A, Kolomic L.A, Morhov K.YU. et al. Practical recommendations for drug treatment of ovarian cancer, primary cancer of the peritoneum and cancer of the fallopian tubes. Malignant tumors: Practical Guidelines RUSSCO. 2020;10(3s2):188–200 (In Russ.]. doi:10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-164-176
 3. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol*. 2013;24(6):24–32. doi:10.1093/annonc/mdt333
 4. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine // *CA Cancer J Clin*. 2019;69(4):280-304. doi:10.3322/caac.21559
 5. Friedlander M, Trimble E, Tinker A et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer // *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(4):771–5. doi:10.1097/IGC.0b013e31821bb8aa
 6. Muinao T, Deka Boruah H.P, Pal M. Diagnostic and Prognostic Biomarkers in ovarian cancer and the potential roles of cancer stem cells — An updated review // *Exp Cell Res*. 2018;362(1):1–10. doi:10.1016/j.yexcr.2017.10.018
 7. Luo Z, Wang Q, Lau WB et al. Tumor microenvironment: The culprit for ovarian cancer metastasis? // *Cancer Lett*. 2016;377(2):174–182. doi:10.1016/j.canlet.2016.04.038
 8. Conlon KC, Mijlkovic MD, Waldmann TA. Cytokines in the Treatment of Cancer // *J Interferon Cytokine Res*. 2019;39(1):6–21. doi:10.1089/jir.2018.0019
 9. Almahmoudi R, Salem A, Murshid S. et al. Interleukin-17F Has Anti-Tumor Effects in Oral Tongue Cancer // *Cancers (Basel)*. 2019;11(5):650. doi:10.3390/cancers11050650
 10. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб: Фолиант, 2018 [Simbircev AS. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases. SPb: Foliant, 2018 (In Russ.).]
 11. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation // *Cell*. 2011;144(5):646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
 12. Dinarello CA, Novick D, Kim S, Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein // *Front Immunol*. 2013;4:289. doi:10.3389/fimmu.2013.00289
 13. Esmailbeig M, Ghaderi A. Interleukin-18: a regulator of cancer and autoimmune diseases // *Eur Cytokine Netw*. 2017;28(4):127–140. doi:10.1684/ecn.2018.0401
 14. Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease // *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):649. doi:10.3390/ijms20030649
 15. Thakur B, Ray P. Cisplatin triggers cancer stem cell enrichment in platinum-resistant cells through NF-κB-TNFα-PIK3CA loop // *J Exp Clin Cancer Res*. 2017;36(1):164. doi:10.1186/s13046-017-0636-8
 16. Zheng B, Geng L, Zeng L et al. AKT2 contributes to increase ovarian cancer cell migration and invasion through the AKT2-PKM2-STAT3/NF-κB axis // *Cell Signal*. 2018;45:122–131. doi:10.1016/j.cellsig.2018.01.021
 17. Vilsmaier T, Rack B, König A et al. Influence of Circulating Tumour Cells on Production of IL-1α, IL-1β and IL-12 in Sera of Patients with Primary Diagnosis of Breast Cancer Before Treatment // *Anticancer Res*. 2016;36(10):5227–5236. doi:10.21873/anticancer.11093
 18. Amatya N, Garg AV, Gaffen SL. IL-17 Signaling: The Yin and the Yang // *Trends Immunol*. 2017;38(5):310–322. doi:10.1016/j.it.2017.01.006
 19. Aotsuka A, Matsumoto Y, Arimoto T et al. Interleukin-17 is associated with expression of programmed cell death 1 ligand 1 in ovarian carcinoma // *Cancer Sci*. 2019;110(10):3068–3078. doi:10.1111/cas.14174
 20. Yu C, Niu X, Du Y. et al. IL-17A promotes fatty acid uptake through the IL-17A/IL-17RA/p-STAT3/FABP4 axis to fuel ovarian cancer growth in an adipocyte-rich microenvironment // *Cancer Immunol Immunother*. 2020;69(1):115–126. doi:10.1007/s00262-019-02445-2
 21. Xiang T, Long H, He L et al. Interleukin-17 produced by tumor microenvironment promotes self-renewal of CD133+ cancer stem-like cells in ovarian cancer // *Oncogene*. 2015;34(2):165–76. doi:10.1038/onc.2013.537
 22. Block MS, Dietz AB, Gustafson MP et al. Th17-inducing autologous dendritic cell vaccination promotes antigen-specific cellular and humoral immunity in ovarian cancer patients // *Nat Commun*. 2020;11(1):5173. doi:10.1038/s41467-020-18962-z
 23. Pantel K, Speicher MR. The biology of circulating tumor cells // *Oncogene*. 2016;35(10):1216–1224. doi:10.1038/onc.2015.192
 24. Akhtar M, Haider A, Rashid S, Al-Nabet ADMH. Paget's «Seed and Soil» Theory of Cancer Metastasis: An Idea Whose Time has Come // *Adv Anat Pathol*. 2019;26(1):69–74. doi:10.1097/PAP.0000000000000219
 25. Zhang Y, Ma Q, Liu T et al. Interleukin-6 suppression reduces tumour self-seeding by circulating tumour cells in a human osteosarcoma nude mouse model // *Oncotarget*. 2016;7(1):446–58. doi:10.18632/oncotarget.6371
 26. Rack B, Schindlbeck C, Jückstock J et al. Circulating tumor cells predict survival in early average-to-high risk breast cancer patients // *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5):dju066. doi:10.1093/jnci/dju066
 27. Le Du F, Fujii T, Kida K et al. EpCAM-independent isolation of circulating tumor cells with epithelial-to-mesenchymal transition and cancer stem cell phenotypes using ApoS-tream® in patients with breast cancer treated with primary systemic therapy // *PLoS One*. 2020;15(3):e0229903. doi:10.1371/journal.pone.0229903
 28. Giannopoulou L, Kasimir-Bauer S, Lianidou ES. Liquid biopsy in ovarian cancer: recent advances on circulating tumor cells and circulating tumor DNA // *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(2):186–197. doi:10.1515/cclm-2017-0019
 29. Poveda A, Kaye SB, McCormack R et al. Circulating tumor cells predict progression free survival and overall survival in patients with relapsed/recurrent advanced ovarian cancer // *Gynecol Oncol*. 2011;122(3):567–72. doi:10.1016/j.ygyno.2011.05.028
 30. Behbakht K, Sill MW, Darcy KM et al. Phase II trial of the mTOR inhibitor, temsirolimus and evaluation of circulating tumor cells and tumor biomarkers in persistent and recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal malignancies: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol Oncol*. 2011 Oct;123(1):19–26. doi:10.1016/j.ygyno.2011.06.022
 31. Kiss I, Pospisilova E, Kolostova K. et al. Circulating Endometrial Cells in Women With Spontaneous Pneumothorax // *Chest*. 2020;157(2):342–355. doi:10.1016/j.chest.2019.09.008
 32. Nelson MH, Knochelmann HM, Bailey SR et al. Identification of human CD4+ T cell populations with distinct antitumor activity // *Sci Adv*. 2020;6(27):eaba7443. doi:10.1126/sciadv.aba7443
 33. Miyahara Y, Odunsi K, Chen W et al. Generation and regulation of human CD4+ IL-17-producing T cells in ovarian

- cancer // Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105(40):15505–10. doi:10.1073/pnas.0710686105
34. Chen X, Zhang X, Xu R et al. Implication of IL-17 producing betaT and gammadeltaT cells in patients with ovarian cancer // Hum Immunol. 2020;81(5):244–248. doi:10.1016/j.humimm.2020.02.002
 35. Zheng H, Zhang M, Ma S et al. Identification of the key genes associated with chemotherapy sensitivity in ovarian cancer patients // Cancer Med. 2020;10.1002/cam4.3122. doi:10.1002/cam4.3122
 36. Bilaska M, Pawlowska A, Zakrzewska E et al. Th17 Cells and IL-17 As Novel Immune Targets in Ovarian Cancer Therapy // J Oncol. 2020;2020:8797683. doi:10.1155/2020/8797683
 37. Wei Y, Ou T, Lu Y et al. Classification of ovarian cancer associated with BRCA1 mutations, immune checkpoints, and tumor microenvironment based on immunogenomic profiling // Peer J. 2020;8:e10414. doi:10.7717/peerj.10414
 38. Medina L, Rabinovich A, Piura B. et al. Expression of IL-18, IL-18 binding protein, and IL-18 receptor by normal and cancerous human ovarian tissues: possible implication of IL-18 in the pathogenesis of ovarian carcinoma // Mediators Inflamm. 2014;2014:914954. doi:10.1155/2014/914954
 39. Carbotti G, Barisione G, Orengo AM et al. The IL-18 antagonist IL-18-binding protein is produced in the human ovarian cancer microenvironment // Clin Cancer Res. 2013;19(17):4611–4620. doi:10.1158/1078-0432
 40. Park IH, Yang HN, Lee KJ et al. Tumor-derived IL-18 induces PD-1 expression on immunosuppressive NK cells in triple-negative breast cancer // Oncotarget. 2017;8(20):32722–32730. doi:10.18632/oncotarget.16281
 41. Uppendahl LD, Felices M, Bendzick L et al. Cytokine-induced memory-like natural killer cells have enhanced function, proliferation, and in vivo expansion against ovarian cancer cells // Gynecol Oncol. 2019;153(1):149–157. doi:10.1016/j.ygyno.2019.01.006
 42. Quatrini L, Vacca P, Tumino N et al. Glucocorticoids and the cytokines IL-12, IL-15, and IL-18 present in the tumor microenvironment induce PD-1 expression on human natural killer cells // J Allergy Clin Immunol. 2020;S0091-6749(20):30646–1. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.044
 43. Nakamura M, Bax HJ, Scotto D et al. Immune mediator expression signatures are associated with improved outcome in ovarian carcinoma // Oncoimmunology. 2019;8(6):e1593811. doi:10.1080/2162402X.2019.1593811
 44. Beyazit F, Unsal MA. IL18 receptors are required for IL-37-mediated epithelial ovarian tumor progression // Arch Gynecol Obstet. 2017;295(6):1301–1302. doi:10.1007/s00404-017-4388-7
 45. Akahiro J, Konno R, Ito K, Okamura K, Yaegashi N. Impact of serum interleukin-18 level as a prognostic indicator in patients with epithelial ovarian carcinoma // Int J Clin Oncol. 2004;9(1):42–46. doi:10.1007/s10147-003-0360-6
 46. Banys-Paluchowski M, Fehm T, Neubauer H et al. Clinical relevance of circulating tumor cells in ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer // Arch Gynecol Obstet. 2020;301(4):1027–1035. doi:10.1007/s00404-020-05477-7
 47. Kim M, Suh DH, Choi JY et al. Post-debulking circulating tumor cell as a poor prognostic marker in advanced stage ovarian cancer: A prospective observational study // Medicine (Baltimore). 2019;98(20):e15354. doi:10.1097/MD.00000000000015354
 48. Klymenko Y, Johnson J, Bos B et al. Heterogeneous Cadherin Expression and Multicellular Aggregate Dynamics in Ovarian Cancer Dissemination // Neoplasia. 2017;19(7):549–563. doi:10.1016/j.neo.2017.04.002
 49. Blassl C, Kuhlmann JD, Webers A et al. Gene expression profiling of single circulating tumor cells in ovarian cancer — Establishment of a multi-marker gene panel // Mol Oncol. 2016;10(7):1030–42. doi:10.1016/j.molonc.2016.04.002
 50. Prunier C, Baker D, Ten Dijke P, Ritsma L. TGF- β Family Signaling Pathways in Cellular Dormancy // Trends Cancer. 2019;5(1):66–78. doi:10.1016/j.trecan.2018.10.010

Поступила в редакцию 04.03.2021 г.

*S.O. Gening, T.V. Abakumova, D.R. Dolgova,
I.I. Antoneeva, T.P. Gening, I.O. Kolodij*

Proinflammatory cytokines and circulating tumor cells in ovarian cancer patients treated with platinum-containing chemotherapy

Ulyanovsk State University, Russia

Summary. Circulating tumor cells (CTCs) are a potential source of tumor progression. Systemic tumor-associated inflammation can influence the cancer prognosis both independently and by changing the characteristics of CTCs. Data on the role of proinflammatory cytokines and CTCs in the ovarian cancer (OC) chemosensitivity are few and contradictory.

Aim of the study. To assess the IL-17A, IL-18 levels and the number of CTCs in primary patients with OC before treatment and after 3 courses of standard platinum-containing chemotherapy, and the possibility of using these cytokines as a marker of the presence of CTCs.

Materials and methods. The study included 72 patients with OC. The comparison group included 16 patients with benign ovarian tumors, the control group included 20 healthy women. The number of CTCs (CD45-/EpCam+/CK+) was determined immunofluorometrically before and after 3 courses of chemotherapy. The content of cytokines was assessed by ELISA. Statistica 13.0, jamovi 1.6.5.0 were used for data processing.

Results. The level of IL-17A in blood in the benign tumors group was increased in comparison with OC ($p=0.012$) and control ($p=0.042$). The content of IL-17A increased over time in the subgroup of adjuvant chemotherapy ($p=0.017$). During treatment, IL-17A was higher among patients with platinum-sensitive tumors than with non-sensitive ones ($p=0.054$). High levels of IL-18 before treatment were associated with the development of platinum-refractory relapse ($p=0.014$). IL-18 levels before ($p=0.027$) and during treatment ($p=0.052$) were lower in patients with cytoreductive surgery in first line of treatment. Progression-free survival (PFS) ($p= .012$) and overall survival (OS) ($p=0.030$) were lower in the cluster with high IL-18 and pretreatment leukocyte counts than in the cluster with low scores. Higher quantity of the pretreatment CTCs was associated with longer PFS in a multivariate analysis (HR 0.82 95% CI 0.69–0.98, $p=0.028$). The number of CTCs before treatment greater than 5 was associated with a decrease in OS (HR 1.31, 95% CI 0.98–1.73, $p=0.064$).

Conclusions. A high level of IL-17A in the blood during treatment is associated with more favorable clinical characteristics of OC, while a high level of IL-18 in the blood before treatment is associated with less favorable characteristics and a worse prognosis. The number of CTCs in patients with OC is not related to the blood levels of IL-17A and IL-18. A greater number of CTCs before treatment in OC is associated with an increase in PFS, but a decrease in overall survival.

Key words: ovarian cancer, circulating tumor cells, chemotherapy, IL-17A, IL-18