

## ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ТКАНЕВЫХ КАЛЛИКРЕИНОВ

А. Л. ИВЧЕНКО

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

**Представлены результаты лечения больных раком яичников. Выявлено, что при неблагоприятном прогнозе (концентрация калликреина 5 более 0,4 нг/мг белка и концентрация калликреина 13 менее 0,7 нг/мг белка) необходима коррекция схемы адъювантной химиотерапии, которая позволяет увеличить длительность безрецидивного периода и продолжительность жизни больных раком яичников.**

*Ключевые слова: злокачественные новообразования яичников, тканевые калликреины, результаты лечения.*

Несмотря на возможности современных методов диагностики, развитие хирургической техники и химиотерапии, и сегодня остается важной проблема поздней диагностики овариального рака и низкой выживаемости больных даже при использовании самых современных схем комбинированного и комплексного лечения. В Украине, как и в других странах мира, рак яичников прочно занимает третье место в структуре онкопатологии гениталий, причем в структуре летальных исходов — первое [1–4]. В течение первого года после установления диагноза умирает более трети больных [1, 5, 6].

В связи с этим продолжается разработка новых методов раннего выявления рака яичников. Относительно новым в этом направлении является изучение тканевых калликреинов, относящихся к ферментам группы сериновых протеиназ. Протеолитические свойства калликреинов могут иметь значение в прогрессии злокачественных новообразований [7, 8]. Полученные нами данные свидетельствуют об информативности определения концентрации калликреина 5 и калликреина 13 в тканях новообразований яичников для прогноза результатов лечения больных, что может быть положено в основу индивидуализации тактики лечения больных раком яичников.

Целью исследования был сравнительный анализ результатов лечения больных раком яичников при индивидуализации тактики лечения в зависимости от прогноза выживаемости по содержанию калликреинов 5 и 13 в тканях злокачественных новообразований.

На базе гинекологического отделения Харьковского областного клинического онкологического центра было обследовано 19 больных раком яичников.

Лечение всех больных являлось комбинированным и включало оперативное вмешательство и адъювантную химиотерапию. Оперативное вмешательство заключалось в выполнении максималь-

но возможной циторедуктивной операции (экстирпация матки с придатками и оментэктомия). Адъювантная химиотерапия проводилась по схеме цисплатин (75 мг/м<sup>2</sup>) + паклитаксел (135 мг/м<sup>2</sup>) каждые три недели — 6 курсов) или по схеме СР (цисплатин — 75 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид — 750 мг/м<sup>2</sup> каждые три недели — 6–8 курсов).

У всех больных были проанализированы данные операционной ревизии и гистологического исследования, изучено содержание калликреина 5 и 13 в цитозольном экстракте удаленных во время операций опухолей иммуноферментным методом с использованием препаратов антител к калликреину 5 (Kat. N MAB1719, R&D Systems, Inc.) и 13 (Kat. N MAB2625, R&D Systems, Inc.). Статистический анализ выполнен методами вариационной статистики.

Ранее выполненные нами исследования [9, 10] показали, что при неблагоприятном прогнозе заболевания по уровню тканевых калликреинов (концентрации калликреина 5 в цитозольном экстракте опухолевой ткани более 0,4 нг/мг белка, а калликреина 13 — менее 0,7 нг/мг белка) высока вероятность отсутствия объективного ответа на химиотерапию, и при разработке стратегии лечения необходимо выбирать препараты, эффективностью которых заведомо выше. В связи с выявлением таких показателей у 6 больных раком яичников (I группа) этим пациенткам была проведена химиотерапия в режиме цисплатин + паклитаксел. Для сравнения были отобраны 13 больных с аналогичными показателями тканевых калликреинов и аналогичным сроком наблюдения (II группа), у которых использовалась стандартная схема лечения (цисплатин + циклофосфамид).

Распределение больных I и II групп в зависимости от возраста, стадии заболевания, гистотипа и степени гистологической дифференцировки опухоли, а также объема оперативного вмешательства представлено в табл. 1–3.

Таблица 1

## Распределение больных обследованных групп в зависимости от возраста

Возраст, лет	Группы больных			
	I (n = 6)		II (n = 13)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
30–44 (зрелый)	—	—	1	7,7
45–59 (средний)	3	50,0	7	53,8
60–74 (пожилой)	2	33,3	4	30,8
75–89 (старческий)	1	16,7	1	7,7

Примечание. Статистически значимые различия между I и II группами не выявлены ( $p=0,850$  в соответствии с критерием  $\chi^2$ ).

Таблица 2

## Особенности основного заболевания у больных обследованных групп

Показатель	Группы больных			
	I (n = 6)		II (n = 13)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Стадия заболевания				
IIIС	5	83,3	13	100,0
IV	1	16,7	—	—
Гистотип опухоли				
серозная аденокарцинома	6	100	9	69,2
эндометриоидная аденокарцинома	—	—	3	23,1
светлоклеточная аденокарцинома	—	—	1	7,7
Степень гистологической дифференцировки				
умереннодифференцированная	1	16,7	3	23,1
низкодифференцированная	4	66,6	8	61,5
недифференцированная	1	16,7	2	15,4

Примечание. Статистически значимые различия между I и II группами не выявлены ( $p > 0,3$  в соответствии с критерием  $\chi^2$ ).

Таблица 3

## Распределение больных обследованных групп по типу операции

Операция	Группы больных			
	I (n = 6)		II (n = 13)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Оптимальная	1	16,7	1	7,7
Субоптимальная	4	66,6	9	69,2
Неоптимальная	1	16,7	3	23,1

Примечание. Статистически значимые различия между I и II группами не выявлены ( $p=0,45$  в соответствии с критерием  $\chi^2$ ).

Как видно из представленных данных, по возрастной структуре, стадии заболевания, гистотипу и степени гистологической дифференцировки опухоли, а также по объему перенесенных операций I и II группы статистически значимых различий не имели и были сопоставимы, а на выживаемость больных основное влияние оказывала адъювантная химиотерапия, выбранная с учетом неблагоприятного прогностического теста.

При анализе результатов лечения больных I и II групп получены следующие данные (табл. 4). В I группе средняя длительность без-

Таблица 4

## Результаты лечения больных обследованных групп

Статистический показатель, мес	Группы больных	
	I (n = 6)	II (n = 13)
<i>Длительность безрецидивного периода</i>		
Среднее значение	16,3±1,8	10,2±2,1
95%-ный доверительный интервал	11,6–21,1	5,6–14,8
минимум	10	2
максимум	21	29
<i>Средняя продолжительность жизни</i>		
Среднее значение	17,8±2,2	12,5±2,2
95%-ный доверительный интервал	12,2–23,4	7,7–17,4
минимум	11	2
максимум	26	32
Прожили больше года		
абс. ч.	5	5
%	83,3	38,5
Прожили больше двух лет		
абс. ч.	1	2
%	16,7	15,4

Примечание. Различия между группами статистически достоверны ( $p = 0,047$  в соответствии с критерием Манна – Уитни).

рецидивного периода составила  $16,3 \pm 1,8$  мес, что было больше в сравнении с аналогичным показателем во II группе на 6,1 мес (статистически достоверно  $p = 0,047$  в соответствии с критерием Манна – Уитни). Средняя продолжительность жизни была больше на 5,3 мес в I группе, чем во II группе ( $17,8 \pm 2,2$  мес и  $12,5 \pm 2,2$  мес соответственно), но данные статистически не достоверны ( $p = 0,058$  в соответствии с критерием Манна – Уитни).

Кроме того, следует отметить, что в I группе прожили больше года 83,3% больных, в то время как во II группе больше года прожили 38,5% пациенток. Больше двух лет в I группе прожила 1 (16,7%) больная, во II группе 2 (15,4%) больных.

Однако необходимо учесть, что больные I группы на момент сравнения продолжают наблюдаться.

Таким образом, можно сделать следующие выводы.

Для оценки прогноза выживаемости больных целесообразно определять концентрации калликреинов в тканях новообразований яичников.

При неблагоприятном прогнозе (концентрация калликреина 5 более  $0,4$  нг/мг белка и концентрация калликреина 13 менее  $0,7$  нг/мг белка) необходима коррекция схемы адъювантной химиотерапии, что позволяет увеличить длительность безрецидивного периода и продолжительность жизни больных раком яичников.

#### Литература

1. Бюлетень національного канцер-реєстру України / Видання № 9 [електронний ресурс] / Федоренко З. П., Гулак Л. О., Грох Є. Л. та ін.— Київ, 2008.— С. 45–46 // [http://www.ucr.gs.com.ua/dovida6/pdf\\_e/ov\\_c56.pdf](http://www.ucr.gs.com.ua/dovida6/pdf_e/ov_c56.pdf).
2. Трофимова И. Н., Никитин Л. Ю. Рак яичников: морфогенез, патогенез, экспериментальное воспроизведение // *Вопр. онкологии.*— 2004.— Т. 50, № 4.— С. 387–398.
3. Cancer statistics, 2008 / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward et al. // *CA Cancer J. Clin.*— 2008.— Vol. 58 (2).— P. 71–96.
4. Naidoo S., Raidoo D. M. Angiogenesis in cervical cancer is mediated by HeLa metabolites through endothelial cell tissue kallikrein // *Oncol. Rep.*— 2009.— Vol. 22, № 2.— P. 285–293. [Abstract – PMID: 19578768] // [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov).
5. Малек А. В., Бахидзе Е. В. Поиск генов-мишеней для диагностики и терапии рака яичника // *Вопр. онкологии.*— 2005.— Т. 51, № 2.— С. 182–186.
6. Онкологическая служба Санкт-Петербурга / Под ред. В. М. Мерабишвили.— СПб.: Мед. пресса, 2003.— С. 256.
7. Kallikreins and proteinase-mediated signaling: proteinase-activated receptors (PARs) and the pathophysiology of inflammatory diseases and cancer / M. D. Hollenberg, K. Oikonomopoulou, K. K. Hansen et al. / *Biol. Chem.*— 2008.— Vol. 89, № 6.— P. 643–651.
8. Primary tumor levels of human tissue kallikreins affect surgical success and survival in ovarian cancer patients / J. Dorn, M. Schmitt, R. Kates et al. // *Clin. Cancer Res.*— 2007.— Vol. 13 (6).— P. 1742–1748.
9. Ивченко А. Л., Винник Ю. А. Прогностическое значение содержания калликреинов в цитозольном экстракте злокачественных опухолей яичников // *Харьковская хирургическая школа.*— 2009.— № 1.— С. 62–64.
10. Ивченко А. Л., Винник Ю. А. Влияние клинкоморфологических особенностей и уровня тканевых калликреинов на выживаемость больных раком яичников // *Практична медицина.*— 2009.— 3 (том XV).— С. 72–75.

### ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ ТКАНИННИХ КАЛІКРЕЇНІВ

О. Л. ІВЧЕНКО

Наведено результати лікування хворих на рак яєчників. Встановлено, що за несприятливого прогнозу (концентрація калікреїна 5 більш як  $0,4$  нг/мг білка та концентрація калікреїна 13 менш як  $0,7$  нг/мг білка) необхідна корекція схеми ад'ювантної хіміотерапії, яка дозволяє збільшити тривалість безрецидивного періоду й тривалість життя хворих на рак яєчників.

Ключові слова: злоякісні новоутворення яєчників, тканинні калікреїни, результати лікування.

### INDIVIDUALIZATION OF THERAPEUTIC TACTICS IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER DEPENDING ON THE LEVEL OF TISSUE KALLIKREINS

A. L. IVCHENKO

The results of treatment of patients with ovarian cancer are presented. It was revealed that unfavorable prognosis (kallikrein-5 concentration over  $0.4$  ng/mg of protein and kallikrein-13 concentration under  $0.7$  ng/mg of protein) requires correction of chemotherapy protocol which allows to increase relapse-free period and life expectancy of the patients with ovarian cancer.

Key words: ovarian malignancy, tissue callicreins, treatment results.

Поступила 04.09.2009