

УДК 618.11-006.6-085.277.3-07

© А. В. Прокопюк, М. В. Князева, Т. Д. Павлова, 2013.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ III-IV СТАДИЙ

**А. В. Прокопюк, М. В. Князева, Т. Д. Павлова**

Харьковский областной клинический онкологический центр (гл. врач – профессор Ю. А. Винник); Общественная организация «Новое мышление в медицине» (президент – профессор Т. Д. Павлова); Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина (ректор – профессор В. С. Бакиров); 61022, Украина, г. Харьков, пл. Свободы, 4; E-mail: postmaster@univer.kharkov.ua

### THE PERSPECTIVES OF THE III-IV STAGES OF OVARIAN CANCER TREATMENT

**A. V. Prokopyuk, M. V. Knyazyeva, T. D. Pavlova**

#### SUMMARY

The article is dedicated to improving the treatment efficiency for ovarian cancer (OC) of III-IV stages by finding an optimal number of NPChT-courses for every patient and developing criteria for evaluating the NPChT efficiency. It is based on clinical examinations, biochemical, molecule and-biological and morphological characteristics. We have established the quantitative ranges for the following aspects: the decrease of the tumor conglomerate and metastatic tumors in the recto-vaginal septum, disappearance of ascites and pleural fluid (according USI), changes in the total GAG and their fractions content, CA-125 in the blood serum, oxyprolin, thyrozin, Ki-67, morphological criteria of apoptosis in tumors that demonstrate the NPChT efficiency in dynamics (after 1-2, 3-4, 5-6 courses of NPChT). This has enabled us to create a diagnostic complex of criteria for treatment efficiency evaluation for OC of the III-IV stages.

### ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ РАКУ ЯЄЧНИКІВ III-IV СТАДІЙ

**О. А. Прокопюк, М. В. Князева, Т. Д. Павлова**

#### РЕЗЮМЕ

Роботу присвячено проблемі підвищення ефективності лікування раку яєчників (РЯ) III-IV стадій за допомогою пошуку оптимальної кількості курсів неoad'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ) для кожної хвороби, шляхом розробки кількісних критеріїв оцінки ефективності НПХТ на підставі вивчення клінічних, біохімічних, молекулярно-біологічних, морфологічних характеристик. Було знайдено кількісні діапазони зменшення розміру пухлинного конгломерату, метастатичної пухлини в ректопівховій перегородці, зникнення асцитичної та плевральної рідини (згідно до ультразвукових досліджень), змінень загального вмісту глікозаміногліканів та їх фракцій, СА-125 в сироватці крові, оксипроліну, тирозину, Ki-67, морфологічних критеріїв апоптозу у пухлинах, що демонструють ефективність НПХТ у динаміці її проведення (після 1-2, 3-4, 5-6 курсів НПХТ). Це дозволило нам сформувати діагностичний комплекс критеріїв оцінки ефективності НПХТ РЯ.

**Ключевые слова:** рак яичников, неoadъювантная полихимиотерапия, количественные критерии оценки эффективности лечения.

В структуре заболеваемости раком женских гениталий рак яичников (РЯ) во многих странах мира стабильно занимает III место после рака тела матки и рака шейки матки [2]. Особо сложным до настоящего времени остается лечение распространенных форм РЯ [1, 2]. Для решения этой проблемы разрабатываются возможности повышения эффективности лечения за счёт сочетания и различной последовательности таких методов лечения как хирургический, лекарственный и лучевой [3, 4].

Следует особо отметить, что, несмотря на внедрение современных диагностических технологий в конце XX века (эхографии, компьютерной, магнитно-резонансной и позитронной эмиссионной томографии, определения опухолевого маркера СА-125), 70,0-80,0% больных РЯ поступает для первичного лечения с III-IV стадией опухолевого процесса [4]. У 1/3 этих больных наблюдается местнораспространенный процесс, что ставит под

сомнение возможность проведения циторедуктивной операции на первом этапе лечения [3, 4]. По данным литературы [1, 2], наибольший эффект при лечении РЯ дает комбинация хирургического метода и полихимиотерапии, а при лечении больных РЯ III-IV стадий, которым на первом этапе лечения не представляется возможным провести операцию, большое значение имеет неoadъювантная полихимиотерапия (НПХТ) (1-6 курсов) [1-4]. НПХТ полностью или частично разрушает опухолевую ткань, снижает жизнеспособность клеток остаточной опухоли, переводит неоперабельный рак в операбельный, позволяет оперировать в более абластичных условиях, прекращает накопление асцита и специфического плеврита [4]. При этом, несмотря на изучение большого количества молекулярных маркеров у больных РЯ, в настоящее время перспективным направлением исследований проблемы повышения эффективности лечения РЯ остается поиск количественных критери-

ев оценки эффективности НПХТ, в качестве которых, согласно подходам к проблеме [5, 6], могут быть использованы: суммарное содержание и фракционный состав гликозаминогликанов (ГАГ), концентрация оксипролина и тирозина, СА-125, маркер пролиферации клеток Ki-67 и др. В связи с изложенным, целью настоящего исследования было разработать диагностический комплекс количественных клинических, биохимических и морфологических критериев оценки эффективности НПХТ в процессе ее проведения для повышения эффективности лечения больных РЯ III-IV стадий.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из числа 146 обследованных больных РЯ с III-IV стадий I (основную) группу составляли 82 больные, которым на первом этапе комбинированного лечения проводилась НПХТ (1-6 курсов), на втором – операция с последующей полихимиотерапией (НПХТ+ОП). II (контрольную) группу составили 44 больные, которым на первом этапе комбинированного лечения была проведена операция, а в послеоперационном периоде проведено до 6 курсов полихимиотерапии (ОП+ПХТ). III группа – 20 больных РЯ с III-IV стадий, которым назначена только ПХТ (6 курсов) в связи с наличием противопоказаний для оперативного вмешательства. 60,3% составляли серозные аденокарциномы. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и брюшной полости проводили на аппарате «Aloka» модели SSD 1100, 500 (Япония). Морфологические исследования проводили универсальными общепринятыми методами. Биохимические исследования включали определение в сыворотке крови суммарного содержания ГАГ и их фракций по методике М. Р. Штерн и др., карбогидратного антигена – СА-125 иммуноферментным методом. В ткани опухоли определяли суммарное содержание ГАГ и их фракций по методике S. Schiller в модификации Л. И. Слуцкого, а также оксипролин по Н. Stegemann, тирозин по методу Л. И. Слуцкого, глюкозамин по N. P. Woas и гексуроновые кислоты по T. Bitter и H. M. Muir [4, 6]. Для биохимических исследований использовали материал больных с серозной аденокарциномой. Использовались также доброкачественные опухоли яичников (ДОЯ) 25 больных и сыворотка крови 30 здоровых женщин (для контроля). Экспрессию маркера пролиферации Ki-67 определяли иммуногистохимическим методом с использованием антител (клон SP6) и системы визуализации Ultra Vision LP. Для характеристики эффективности лечения больных оценивали: частоту возникновения ремиссии, длительность безрецидивного периода и выживаемость через 1-3 года. Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием программ STATGRAPHICS Plus 5,0; SPSS for Windows Release 10.0.5, пакета программ Excel 2003. Использовали критерии Стьюдента, Фишера,

корреляционный анализ. Статистически значимым принимали условие  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с полученными ранее результатами УЗИ с увеличением количества курсов НПХТ от 1-2 до 3-4 и 5-6 размеры конгломерата уменьшались до значений менее 50,0% от первоначальных, структура опухоли становилась более гетерогенной, контур – более четкий и бугристый, асцитическая жидкость не выявлялась практически у всех больных после 1-2 курсов [4]. Метастазы в ректовлагалищной перегородке, печени и толщина сальника уменьшались по мере увеличения количества курсов НПХТ. Результаты УЗИ подтверждались морфологическими данными и результатами ревизии органов малого таза и брюшной полости во время операции. В числе морфологических изменений отмечено появление типичных апоптотических структур в виде «тутовой ягоды» с пустыми ядрами, которые имели только кариолемму. Исследование маркера пролиферации клеток Ki-67 показало, что пролиферативная активность в серозных аденокарциномах угасала. Было установлено, что развитие ракового процесса сопровождается повышением содержания суммарных ГАГ, I (F1 – содержит хондроитин-6-сульфат), II (F2 – содержит хондроитин-4-сульфат и дерматан-сульфат) и III (F3 – содержит гепарин, гепаран-сульфат, кератан-сульфат) фракций ГАГ в сыворотке крови по сравнению с нормой. Были установлены снижение содержания суммарных ГАГ и отдельных фракций до значений ниже, чем при РЯ до лечения (в отдельных случаях до нормы) после разного количества курсов НПХТ, а также нормализация величин различных соотношений суммарных ГАГ и их фракций:  $K1 = \sum \text{ГАГ} / F1$ ;  $K2 = \sum \text{ГАГ} / F2$ ;  $K3 = \sum \text{ГАГ} / F3$ ;  $K4 = \sum F2 + F3 / F1$ , после применения 5-6 курсов. Было установлено, что после воздействия НПХТ на раковую опухоль яичника в ней отмечается повышение содержания коллагеновых белков (по оксипролину) и снижение содержания неколлагеновых белков (по тирозину). Выживаемость больных РЯ III-IV стадий с применением разного количества курсов (1-2, 3-4, 5-6) НПХТ через 1, 2 и 3 года достоверно повышалась от уровня показателей в группе без оперативного вмешательства до уровня показателей эффективности лечения при варианте с операцией на первом этапе.

Результаты проведенных исследований позволили сформировать диагностический комплекс и сформулировать способ оценки эффективности больных РЯ III-IV стадий, который включает проведение НПХТ с дальнейшим исследованием биологического материала, который отличается тем, что НПХТ проводят курсами от 1 до 6, при этом после каждого курса определяют комплекс показателей: размеры опухолевого конгломерата, размеры метастатической опухоли в ректовлагалищной перегородке, размеры

субкапсулярных метастазов в печени, объем асцитической жидкости, уровень опухолевого маркера СА-125, суммарных сульфатированных ГАГ, суммарных хондроитинсульфатов в сыворотке крови, далее, на основании полученных данных, определяют коэффициенты К1, К2, К3 как соотношение суммарных сульфатированных ГАГ и, соответственно, содержания первой (F1), второй (F2), третьей (F3) фракций ГАГ, и К4, как соотношение содержания суммы второй и третьей фракций к величине первой фракции, где F1 содержит хондроитин-6-сульфат, F2 содержит хондроитин-4-сульфат и дерматансульфат, F3 содержит гепарин, гепаран-сульфат и кератансульфат, а на послеоперационном этапе определяют в опухолях лечебный патоморфоз, экспрессию маркера пролиферации Ki-67, содержание оксипролина и тирозина.

#### ВЫВОДЫ

При изменении размеров опухолевого конгломерата до 60,0-20,0%, размеров метастатической опухоли в ректовлагалищной перегородке до 70,0-20,0%, размеров субкапсулярных метастазов в печени на 40,0% и более, объема асцитической жидкости до 0, уровня опухолевого маркера СА-125 до 9,6-3,6% от исходного уровня, суммарных ГАГ и суммарных хондроитинсульфатов F1, F3, К1, К2, К3, К4 до нормы, уменьшении F2 на 25,0-35,0% от исходного уровня, наличии лечебного патоморфоза, умеренной или выраженной экспрессии Ki-67 (индекс пролиферации меньше или равен 40,0%), повышении содержания

оксипролина до уровня 150,0% и более, снижении содержания тирозина до уровня 120,0% и менее, в сравнении с содержанием в ДОЯ, оценивают эффективность влияния НПХТ на течение опухолевого процесса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. – СПб. : Фолиант, 2002. – 540 с.
2. Винокуров В. Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных / В. Л. Винокуров. – СПб. : ФОЛИАНТ, 2004. – 336 с.
3. Онкология / И. Б. Щепотин, В. Л. Ганул, И. О. Клименко [и др.]. – К. : Книга плюс, 2008. – 568 с.
4. Павлова Т. Д. Онкогинекология : учебное пособие для врачей онкогинекологов и акушеров-гинекологов / Т. Д. Павлова, М. В. Князева, А. В. Прокопюк. – Харьков : Каравелла, 2006. – 364 с.
5. Прокопюк А. В. К вопросу о критериях оценки эффективности лечения рака яичников III-IV стадий / А. В. Прокопюк, М. В. Князева, Т. Д. Павлова // Таврический медико-биологический вестник. – Симферополь. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 2 (58). – С. 177–181.
6. Knyazyeva M. Significance of biochemical investigations in medicine (according to complex of treatment efficiency evaluation in ovarian cancer) // M. Knyazyeva, A. Prokopyuk, T. Pavlova / The FEBS Journal. – 2011. – Vol. 278. – Suppl. 1. – P. 213.