

livery in women with pre-eclampsia [Text] / M. T. Raijmakers, E. M. Roes, L. Poston, E. A. P. Steegers, W. H. M. Peters // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2008. – Vol. 138, Issue 1. – P. 39–44. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.08.005

8. Карпищенко, А. И. Медицинские лабораторные технологии [Текст] / А. И. Карпищенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 792 с.

References

1. Thirsk, Y. I., Belkova, T. N., Rudakova, E. B. (2011). Medical Management of intrauterine infection. *Obstetrics and ginekologiya*, 8, 42–47.

2. Tyutyunnik, V. L., Karapetyan, T. E., Donnikov, A. E. (2013). Changes in the local and systemic immunity for opportunistic infections of the vagina in pregnant. *Obstetrics and ginekologiya*, 8, 25–29.

3. Shestakov, O. I., Podrez, L. A., Baranov, I. I. (2011). The role of endotoxin in the diagnosis of postpartum complications. *Obstetrics and ginekologiya*, 6, 53–57.

4. Voronov, I. I., Demin, T. N. (2010). Immune factors as the cause of complications of pregnancy. *Zb. nauk. prats Asots. Akusha-ginek. Ukraini. Kiev: Intermed*, 53–57.

5. Roly, L. V., Safronova, V. G., Matveeva, N. K., Suhih, G. T. (2010). Oxidative stress in the genesis of obstetric complications. *Moscow: GEOTAR Media*, 264.

6. Peter Stein, T., Scholl, T. O., Schluter, M. D., Leskiw, M. J., Chen, X., Spur, B. W., Rodriguez, A. (2008). Oxidative stress early in pregnancy and pregnancy outcome. *Free Radic Res*, 42 (10), 841–848. doi: 10.1080/10715760802510069

7. Raijmakers, M. T. M., Roes, E. M., Poston, L., Steegers, E. A. P., Peters, W. H. M. (2008). The transient increase of oxidative stress during normal pregnancy is higher and persists after delivery in women with pre-eclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 138 (1), 39–44. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.08.005

8. Karpishchenko, A. I. (2013). *Medical laboratory technologies*. Moscow: GEOTAR Media, 792.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Лазуренко В. В.
Дата надходження рукопису 17.03.2015*

Пасішвілі Нана Мерабівна, головний лікар, Харківський обласний клінічний перинатальний центр, вул. Малиновського, 4, м. Харків, Україна, 61052;
кандидат медичних наук, доцент, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Корчагінців, 58, м. Харків, Україна, 61000
E-mail: pasonana@mail.ru

УДК 618.11-006.6-089-008.9:577.151

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.42084

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕНЕДЖМЕНТА БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

© А. Л. Ивченко

Предложенная модель прогноза исхода заболевания на основании оценки уровня тканевых калликреинов обладает высокой прогностической ценностью и индексом точности, превышающими традиционные предикторы исхода заболевания, и может быть использована для выработки стратегии послеоперационной химиотерапии. Для разработки тактики комбинированного лечения больных раком яичников целесообразным является определение уровня экспрессии калликреина 5 и калликреина 13 в опухолевой ткани для определения прогноза выживаемости больных

Ключевые слова: тканевые калликреины, рак яичников, прогноз выживаемости, послеоперационная химиотерапия, индекс точности

The proposed model for prediction of disease outcome on the basis of assessing the level of tissue kallikreins has a high predictive value and accuracy index, and can be used to develop a strategy for post-operative chemotherapy.

Aim. Increase the effectiveness of the combined treatment of patients with ovarian cancer by predicting and individualization of treatment strategies based on analysis of the content of kallikreins 5 (hK5) and 13 (hK13).

Materials and methods. All the patients underwent a comprehensive examination. Histological studies were conducted in the tissue removed during surgery. All patients studied a content of kallikrein 5 and 13 in cytosolic extract of tumor that removed during surgery.

Results. It can be stated that in the cytosolic extract of tissue of malignant ovarian tumors observed increase in the concentration of hK5 and a tendency to decrease in the concentration of hK13. The concentration of hK5 increases and concentration of hK13 decreases during decreasing the degree of differentiation and increasing the disease stage.

Conclusions. Prospects for further research in this area relate not only to exploring the use of kallikrein in the diagnosis of ovarian cancer and prognosis of the results of his treatment, but also developing new ways of chemotherapeutic effects on tumor growth.

Keywords: tissue kallikreins, ovarian cancer, prognosis of survival, postoperative chemotherapy, index of precision

1. Введение

На протяжении многих лет рак яичников (РЯ) остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем онкогинекологии. Несмотря на возможности применяемых методов инструментальной диагностики, развитие хирургической техники и возможностей химиотерапии, и сегодня остается важной проблема поздней диагностики овариального рака и низкая выживаемость больных даже при использовании самых современных схем комбинированного и комплексного лечения. В Украине, как и в других странах мира, РЯ прочно занимает третье место в структуре онкопатологии гениталий, причем в структуре летальных исходов – первое [1–5]. Более трети больных погибает после установления диагноза в течение первого года [6–8].

2. Постановка проблемы

Одним из перспективных путей улучшения результатов лечения больных РЯ является выявление заболевания на ранних стадиях его развития. Существующие на сегодняшний день современные инструментальные методы диагностики обладают для этого достаточной информативностью [9–11], однако, применяются уже при наличии соответствующих жалоб, которые при овариальном раке либо отсутствуют, либо являются неспецифическими.

Целью исследования стало повысить эффективность комбинированного лечения больных РЯ на основании анализа содержания калликреинов 5 (hK5) и 13 (hK13), чтобы спрогнозировать и индивидуализировать тактику лечения.

3. Литературный обзор

Дополнительные возможности ранней диагностики РЯ появились при появлении принципиально нового подхода – идентификация различных соединений, участвующих в процессах канцерогенеза [1, 12–14], в том числе, протеолитических ферментов (протеаз), которые принимают участие практически во всех звеньях канцерогенеза – пролиферации, дифференциации, ангиогенезе, инвазии, метастазировании [4, 15–18].

Одним из представителей семейства протеаз являются калликреины, роль которых в процессах канцерогенеза интенсивно исследуется в течение последних нескольких лет. Из 15 типов известных калликреинов – hK5 и hK13 могут быть перспективными для использования в качестве онкомаркера при овариальном раке [19–22].

4. Определение оптимальной лечебной тактики больных со злокачественными новообразованиями яичников

Схема адьювантной химиотерапии РЯ, индивидуализированная на основании модели прогноза исхода заболевания, достаточно эффективна для практического использования.

1. Определение уровня экспрессии калликреина 5 и калликреина 13 в опухолевой ткани, как фактора прогноза выживаемости больных, может быть исполь-

зовано для разработки тактики комбинированного лечения больных со злокачественными новообразованиями яичников. Высокий уровень экспрессии hK5 (выше 0,4 нг/мг белка) и низкий уровень экспрессии hK13 (ниже 0,7 нг/мг белка), характеризуются неблагоприятным прогнозом заболевания.

2. При неблагоприятном прогнозе исхода заболевания необходимо назначить адьювантную химиотерапию с использованием агрессивных схем и методов ввиду отсутствия эффекта при использовании схем лечения стандартных как для этого заболевания.

5. Материалы и методы исследования

На базе гинекологического отделения Харьковского областного клинического онкологического центра (ХОКОЦ) обследовано 62 женщины с РЯ, которые проходили лечение в 2004–2014 гг. в возрасте от 33 до 83 лет (в среднем 58 лет). Основная группа была составлена этими пациентками. Диагностирована I стадия заболевания (по классификации FIGO) у 7 из них (11,3 %), II стадия – у 8 (12,9 %), III стадия – РЯ у 44 (71,0 %), IV стадия – у 3 (4,8 %). У 42 (67,7 %) больных выявлена серозная аденокарцинома, муцинозная – у 10 (16,1 %) больных, у 7 (11,3 %) – эндометриодная и у 3 (4,8 %) женщин – светлоклеточная. Степень гистологической дифференцировки: недифференцированный рак выявлен у 4 (6,5 %); низкодифференцированный – у 21 (33,9 %), умереннодифференцированный – у 21 (33,9 %), высокодифференцированная опухоль – у 16 (25,8 %).

Лечение всех пациенток, включенных в исследование, было комбинированным и включало оперативное лечение и адьювантную химиотерапию.

Оперативное лечение заключалось в выполнении максимально возможной циторедуктивной операции: добавленные оментэктомией у 37 (59,7 %) больных – экстирпация матки с придатками; у 20 (32,3 %) больных ампутация матки с придатками надвлагалищная. У 3 (4,8 %) женщин с I стадией заболевания выполнена аднексэктомия. Комбинированная операция – экстирпация матки с придатками, экстирпация сальника и резекция сигмовидной кишки при прорастании рака яичников в стенку сигмовидной кишки в 2 (3,2 %) случаях. В зависимости от объема циторедукции у 20 (32,3±6,4 %) больных выполнена оптимальная циторедуктивная операция, у 26 (41,9±7,3 %) – субоптимальная, у 16 (25,8±5,7 %) больных – неоптимальная.

По схеме CP (циклофосфамид – 750 мг/м², цисплатин – 75 мг/м², каждые три недели – 6–8 курсов) у 56 больных РЯ проводилась адьювантная химиотерапия; по схеме цисплатин+паклитаксел у 6 больных (паклитаксел – 135 мг/м², цисплатин – 75 мг/м², каждые три недели 6 курсов).

Дополнительно, 22 женщины с доброкачественными образованиями яичников (ДОЯ) были обследованы, и включены в группу сравнения. В одном случае (4,5 %) – тератома яичников и в одном (4,5 %) – дермоидная киста яичников, у 20 (90,9 %) был поставлен диагноз цистоаденома яичников. Их средний возраст составил (58,6±13,7) лет (от 22 до 61 года). У 16 (72,8 %) больных

группы сравнения выполнена пангистеректомия с придатками, у 3 (13,6 %) –ампутация матки с придатками надвлагалищная, аднексэктомия – у 3 (13,6 %).

У всех пациенток, вошедших в исследование, выполнялось стандартное общеклиническое исследование, включая физикальные, лабораторные, рентгенологические и ультразвуковые методы. Диагноз во всех случаях подтвержден во время оперативного вмешательства и гистологического исследования удаленных тканей.

Кроме этого, у всех больных исследована концентрация калликреинов 5 и 13 в цитозольном экстракте и сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием препаратов антител к калликреину 5 (Cat.N MAB1719, R&D Systems, Inc.) и 13 (Cat.N MAB2625, R&D Systems, Inc.)

Все полученные данные заносились в специально разработанную форму, содержащую анализируемые показатели с одновременным кодированием их в цифровые значения в виде числовой, порядковой или номинальной шкалы. Стандартный офисный пакет Microsoft Office 2000 и пакет статистических программ SPSS 13,0 использовался для обработки цифровых данных, рекомендованный к медико-биологическим исследованиям. Статистический анализ выполнялся методами вариационной статистики с использованием непараметрических методов, частотного анализа для сравнения количественных показателей, критерия Манна-Уитни для парных сравнений и с использованием критерия Крускала-Уолиса для множественных сравнений, метода χ^2 , чтобы сравнить качественные показатели в независимых выборках метода Фишера.

Корреляционный анализ непараметрическим методом Спирмена мы пользовались для того, чтобы взаимосвязи анализируемых признаков были изучены. Непараметрические методы использованы в связи с ненормальностью распределения анализируемых признаков. Метод Каплана-Мейера для изучения выживаемости больных.

Информативность прогноза определяли с помощью следующих критериев:

$$\text{– Чувствительность} = \frac{a}{a+c} \cdot 100 \%;$$

$$\text{– Специфичность} = \frac{d}{b+d} \cdot 100 \%.$$

Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР):

$$\text{ПЦПР} = \frac{a}{a+b} \cdot 100 \%;$$

Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР):

$$\text{ПЦОР} = \frac{d}{c+d} \cdot 100 \%;$$

$$\text{Индекс точности} = \frac{a+d}{a+b+c+d} \cdot 100 \%,$$

где a – число истинно положительных результатов; c – число ложноотрицательных результатов; d – число истинно отрицательных результатов; b – число ложноположительных результатов [19].

6. Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования экспрессии калликреинов было установлено, что в опухолевой ткани при доброкачественных заболеваниях яичников содержание hK5 составляло в среднем $(0,25 \pm 0,05)$ нг/мг белка (медиана – $0,21$ нг/мг белка), при злокачественных новообразованиях – $0,87 \pm 0,09$ (медиана – $0,67$ нг/мг белка), что было достоверно выше в сравнении с показателями при доброкачественных ОЯ ($P < 0,001$) (табл. 1). При ДОЯ 95 % значений находилась в пределах $0,1–0,36$ нг/мг белка, и лишь в одном случае содержание hK5 составило $1,3$ нг/мг белка. При РЯ в 18 случаях содержание hK5 находилось в пределах $0,1–0,36$ нг/мг белка, в 21 случае – от $0,5$ до $0,9$ нг/мг белка, в 20 случаях – от $1,2$ до $1,9$ нг/мг белка, и в трех случаях его содержание было от $2,9$ нг/мг белка и выше.

Среднее содержание hK13 в ткани доброкачественных опухолей составило $(1,09 \pm 0,35)$ нг/мг белка; в тканях злокачественных новообразований – $(0,60 \pm 0,07)$ нг/мг белка (табл. 1). То есть, концентрация hK13 при злокачественных новообразованиях в сравнении с доброкачественными была несколько меньше при уровне значимости $P = 0,023$. При этом наблюдался достаточно большой разброс индивидуальных показателей концентрации hK13 (при доброкачественных ОЯ минимальное и максимальное значение отличается более чем в 27 раз; при РЯ – более чем в 20 раз). Однако в целом отмечена тенденция к снижению содержания hK13 в ткани РЯ.

Таблица 1
Содержание hK5 и hK13 в цитозольном экстракте ЗОЯ и ДОЯ

Показатель	Злокачественные ОЯ (n=62)	Доброкачественные ОЯ (n=22)	P (критерий Манна-Уитни)
hK5 (нг/мг белка)	$0,87 \pm 0,09$	$0,25 \pm 0,05$	0,001
hK13 (нг/мг белка)	$0,60 \pm 0,07$	$1,09 \pm 0,35$	0,043

Примечания (n – количество больных)

После статистической обработки полученных данных с использованием обобщенного критерия Стьюдента и аппроксимации плотности распределения гистограмм при ДОЯ и РЯ для каждого калликреина получены пороговые значения – для показателя hK5 равное $0,4$, для показателя hK13 равное $0,7$ нг/мг, в соответствие с которыми выделены hK5-позитивные/негативные и hK13-позитивные/негативные опухоли.

Проанализировано содержание исследуемых калликреинов у больных РЯ в зависимости от гистоструктуры опухоли, степени ее дифференцировки, а также от стадии заболевания.

Установлено, что среднее содержание hK5 в цитозольном экстракте серозного гистотипа опухоли составило $(0,91 \pm 0,07)$ нг/мг белка; при муцинозной аденокарциноме – $(0,51 \pm 0,06)$ нг/мг белка; при эндометриодной карциноме – $(1,01 \pm 0,29)$ нг/мг белка; при светлоклеточном раке – $(1,21 \pm 0,34)$ нг/мг белка. Была выявлена тенденция к увеличению содержания hK5 в цитозольных экстрактах эндометриодных и светлоклеточных опухолей, однако, статистически достоверных различий не выявлено. Однако в связи с недостаточной представительностью эндометриодных и светлоклеточных опухолей говорить однозначно об отсутствии влияния гистотипа опухоли на экспрессию hK5 нельзя.

При анализе содержания высокий уровень калликреина 13 определяется при муцинозной аденокарциноме – $(0,94 \pm 0,13)$ нг/мг белка; несколько меньший уровень при серозных опухолях – $0,57 \pm 0,05$; при эндометриодных и светлоклеточных опухолях – $0,40 \pm 0,16$ и $(0,29 \pm 0,1)$ нг/мг белка, соответственно. Получить зависимость уровня экспрессии калликреина 5 и калликреина 13 в зависимости от гистологического типа опухоли яичников не удалось.

Анализ уровня калликреинов в зависимости от степени гистологической дифференцировки опухоли установил, что в ткани высокодифференцированных опухолей яичников концентрация калликреин 5 получалась в среднем $(0,37 \pm 0,06)$ нг/мг белка, при умереннодифференцированных новообразований – в среднем $(0,87 \pm 0,10)$ нг/мг белка; при низкодифференцированных – в среднем $(1,02 \pm 0,07)$ нг/мг белка, при недифференцированных новообразований – в среднем $(2,12 \pm 0,53)$ нг/мг белка ($P < 0,001$). Концентрация калликреин 13 определилась на следующем уровне:

- в цитозоле высокодифференцированных опухолей составила $(1,14 \pm 0,1)$ нг/мг белка;
- в цитозоле умереннодифференцированных опухолей – $(0,55 \pm 0,07)$ нг/мг белка;
- в цитозоле низкодифференцированных опухолей – $(0,30 \pm 0,04)$ нг/мг белка;
- в цитозоле недифференцированных опухолей – $(0,22 \pm 0,1)$ нг/мг белка ($P < 0,001$).

Калликреин 13-позитивными были 43,6 % высоко-дифференцированных опухолей; 33,3 % – умеренно-дифференцированных новообразований; 14,3 % – низкодифференцированных новообразований и 25,0 % – недифференцированных новообразований.

Результаты анализа калликреин 5 и калликреин 13 в зависимости от степени дифференцировки опухоли яичников свидетельствуют о наличии достоверной тенденции к увеличению содержания hK5 и, напротив, к уменьшению содержания hK13 в ткани опухоли, по мере снижения степени ее дифференцировки (рис. 1, 2).

При анализе содержания калликреин 5 и калликреин 13 в зависимости от стадии РЯ установлено, что значимых различий уровня hK5 в ткани больных РЯ между I и II стадиями заболевания нет. Статистически значимое увеличение концентрации калликреин 5 выявлено при III–IV стадиях заболевания в сравнении с I и II стадиями. Стал больше удельный вес калликре-

ин 5-позитивных опухолей – с 28,6 % при I стадии до 100,0 % при IV стадии заболевания. Значимых различий в содержании калликреин 13 не выявлено, однако, наблюдалась статистически не достоверная тенденция к снижению уровня данного калликреина по мере того как увеличивалась стадия заболевания. При этом, удельный вес калликреин 13-позитивных по мере увеличения стадии заболевания снижается (с 57,1 % на I стадии до 18,2 % на III стадии заболевания).

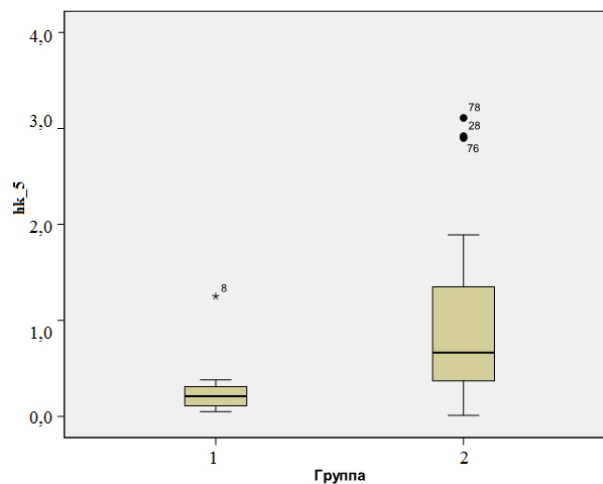


Рис. 1. Коробчатая диаграмма для значений hK5 в группе доброкачественных ОЯ (1) и группе злокачественных ОЯ (2)

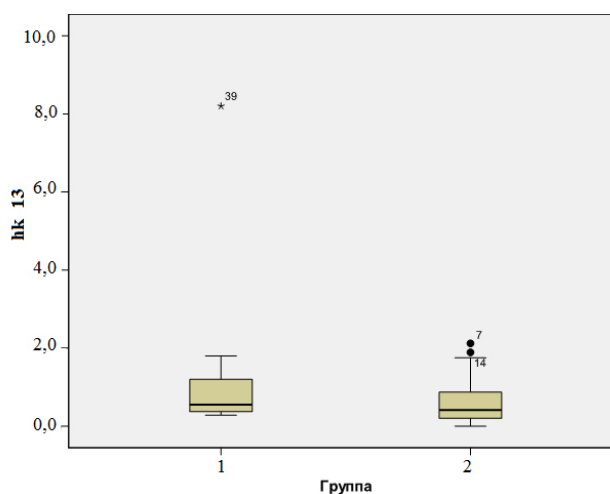


Рис. 2. Коробчатая диаграмма для значений hK13 в группе доброкачественных ОЯ (1) и группе злокачественных ОЯ (2)

Можно констатировать, что в цитозольном экстракте тканей больных РЯ отмечается повышение концентрации калликреин 5 и тенденция к снижению концентрации калликреин 13 в сравнении с доброкачественными опухолями. При этом концентрация калликреин 5 возрастает, а концентрация калликреин 13 снижается по мере снижения степени дифференцировки и увеличения стадии заболевания. Такие же данные были получены и иностранными авторами [20–22].

Кроме этого, представляло интерес изучение содержания исследуемых калликреинов в сыворотке

крови больных. При сравнении концентрации калликреинов 5 и 13 в сыворотке крови у больных с ДОЯ и при РЯ с I–II стадией заболевания существенных различий не выявлено, они появляются только при III–IV стадии заболевания, а на ранних стадиях развития заболевания не является чувствительным, что подтверждается исследованием чувствительности и специфичности с помощью ROC-кривых (рис. 3).

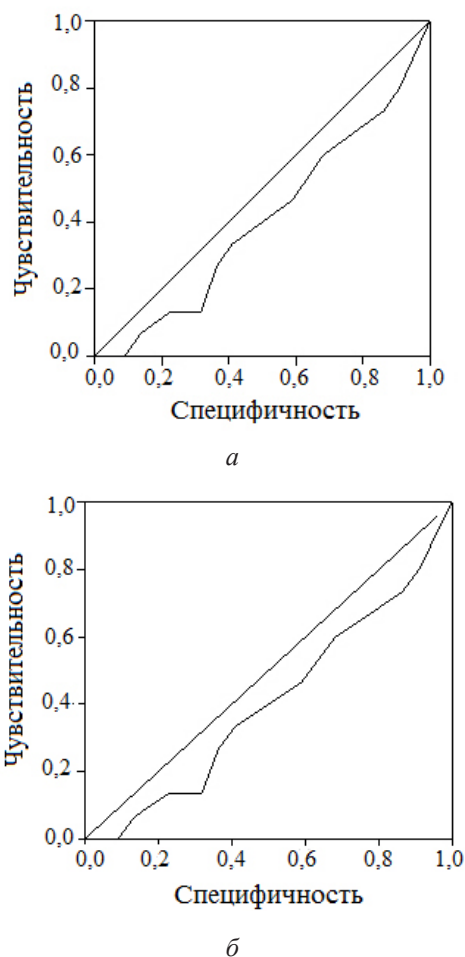


Рис. 3. ROC-кривые, характеризующие чувствительность и специфичность сывороточных калликреинов у больных I–II стадией овариального рака: *a* – hK13 (S^2 под кривой – 0,405); *б* – hK5 (S^2 под кривой – 0,611)

Информативность СА 125 для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников, статистически значимые различия между показателями женщин с доброкачественными ОЯ и при РЯ отсутствовали. Анализ концентрации калликреинов 5 и 13 в сыворотке крови обследованных больных, позволил установить корреляцию их уровня в сыворотке крови с содержанием в цитозольных экстрактах новообразований яичников. В тоже время, отсутствие достоверных различий концентрации исследуемых калликреинов в группе сравнения, не позволяет рекомендовать их в качестве теста для ранней диагностики злокачественных новообразований яичников. При запущенных формах РЯ (III–

IV стадии заболевания) их экспрессия значительно возрастает, но в этих случаях достаточной информативностью обладают и традиционные, более доступные методы диагностики, в том числе и исследование уровня СА 125. Для прогноза исхода овариального рака сывороточные уровни калликреинов также малоэффективны в сравнении с их тканевой экспрессией.

С учетом выявленных закономерностей была проанализирована роль тканевых калликреинов в качестве предикторов исхода овариального рака. В результате корреляционного анализа у больных РЯ выявлена достоверная отрицательная высокая корреляция выживаемости и содержания hK5 – $rs = -0,705$ ($P < 0,001$), слабая положительная, но также достоверная корреляция с уровнем hK13 в тканях злокачественных опухолей – $rs = +0,453$ ($P < 0,001$).

Кроме этого, установлено, что среднее значение содержания hK5 у проживших более года было более, чем в два раза меньше, в сравнении с прожившими менее года ($0,69 \pm 0,07$ и $1,55 \pm 0,12$ нг/мг белка); у проживших менее двух лет – ($0,54 \pm 0,05$ нг/мг белка в сравнении с прожившими более двух лет – $1,43 \pm 0,11$; у проживших менее трех лет – ($0,46 \pm 0,06$ нг/мг белка в сравнении с $1,30 \pm 0,13$ нг/мг белка у проживших более трех лет. То есть, по мере возрастания изучаемого срока продолжительности жизни достоверность различий в содержании hK5 постепенно возрастает.

Уровень hK13 у проживших более года – $0,73 \pm 0,08$ в сравнении с прожившими менее года – ($0,21 \pm 0,04$ нг/мг белка; у проживших более двух лет больше – ($0,83 \pm 0,07$ нг/мг белка в сравнении с прожившими менее двух лет ($0,28 \pm 0,04$ нг/мг белка; и $0,90 \pm 0,06$ и $0,34 \pm 0,05$ нг/мг белка у проживших более трех лет и проживших менее трех лет, соответственно.

То есть выявлены устойчивые закономерности, свидетельствующие о связи уровня экспрессии тканевых калликреинов с одно-, двух и трехлетней выживаемостью больных.

Для информативности прогноза при исследовании уровня калликреина 5 и калликреина 13 методом бинарной логистической регрессии определяется, что для калликреина 5 индекс точности – 78,6 %, чувствительность составила 60 %; специфичность – 80,4 %; ПЦПР – 23,1 %; ПЦОР – 95,3 %. Для уровня hK13 чувствительность – 75 %; специфичность – 80,8 %; ПЦПР – 23,1 %; ПЦОР – 97,7 %; ИТ – 80,4 %.

Подобным способом была произведена оценка прогностической ценности hK-позитивности/негативности. Определено, что эти факторы обладают низкой прогностической ценностью и для увеличения точности прогноза выполнен совместный анализ: калликреин 5-позитивные и калликреин 13-негативные случаи, как неблагоприятные факторы прогноза, кодированы как «0», калликреин 5-негативные и калликреин 13-позитивные как благоприятные факторы прогноза кодированы как «1». Получена порядковая шкала калликреин 5+13: «0» – случаи с наличием обоих неблагоприятных факторов прогноза; «1» – случаи с одним неблагоприятным фактором прогноза; «2» – случаи с двумя благоприятными факторами прогноза.

При одновременной оценке показателя калликреин 5+13 для однолетней выживаемости: чувствительность – 52,2 %; специфичность – 97,0 %; ПЦПР – 92,3 %; ПЦОР – 74,4 %; ИТ – 78,6 %. Для двухлетней выживаемости: чувствительность – 69,6 %; специфичность – 81,8 %; ПЦПР – 72,7 %, ПЦОР – 79,4; ИТ – 76,8 %; для трехлетней выживаемости: чувствительность – 78,3 %, специфичность – 66,7 %; ПЦПР – 62,1 %; ПЦОР – 81,5 %; ИТ – 71,4 %. По мере того как увеличивается срок прогнозирования, увеличивается чувствительность метода, но уменьшается его специфичность и ПЦ и ИТ. При данном методе достигнута оптимальная чувствительность и ПЦПР, особенно при прогнозе однолетней выживаемости.

С учетом этих данных при калликреин 5+13=0 – исход заболевания неблагоприятный; при калликреин 5+13=1 сомнительный – прогноз исхода заболевания; калликреин 5+13=2 – прогноз исхода заболевания благоприятный.

Методом Каплана-Мейера получены при анализе выживаемости по вышеприведенным факторам.

С помощью оценки степени гистологической дифференцировки и стадии заболевания выполнен анализ эффективности прогноза. Для сравнения прогностической ценности содержания калликреинов 5 и 13 в тканях новообразований яичников. При прогнозе однолетней выживаемости по степени гистологической дифференцировки чувствительность составила 100 %; специфичность – 81,1 %; ПЦРП – 23,1 %; ПЦОР – 100 %; ИТ – 82,1 %. После того как, увеличивается срок прогноза – прогностическая ценность и чувствительность возрастает, но специфичность и индекс точности снижаются. Аналогичные данные получены и для стадии заболевания.

Модель прогноза исхода заболевания, взятая по оценке уровня калликреин 5 и калликреин 13 наделена высоким ИТ и ПЦ, которая превышает традиционные маркеры исхода заболевания, и поэтому её можно использовать для того, чтобы выработать стратегию послеоперационного вида специального лечения. Для разработки тактики комбинированного лечения больных РЯ интересным может быть уровень экспрессии hK5 и hK13 в ткани больных РЯ для определения прогноза выживаемости. Высокий уровень экспрессии hK5 (выше 0,4 нг/мг белка) характеризует неблагоприятный прогноз.

При неблагоприятном прогнозе заболевания (hK5-позитивные и hK13-негативные опухоли) высока вероятность отсутствия объективного ответа на химиотерапию, и при разработке стратегии лечения необходимо выбирать препараты, эффективность которых заведомо выше, либо использовать иные схемы и методы введения цитостатических препаратов (внутрибрюшное и/ли эндолимфатическое введение цитостатических препаратов, проведение противорецидивных курсов и другие методики). Коррекция адьювантной химиотерапии при неблагоприятном прогнозе позволяет увеличить длительность безрецидивного периода и уменьшить летальность больных РЯ.

Биологические механизмы этих закономерностей еще только изучаются. Роль hK13 в развитии овариального рака связывают со стероидными гормонами и низким уровнем hK13 (ниже 0,7 нг/мг белка). Предполагают, что комплексные соединения андрогеновых рецепторов регулируют генную экспрессию KLK13 при онкогенезе РЯ, в свою очередь, hK13, активированные андрогенами, могут ингибировать овариальный рак на ранних стадиях заболевания, активируя ингибиторы клеточной пролиферации или приводя к торможению факторов, стимулирующих опухолевый рост.

7. Выводы

В опухолевой ткани РЯ содержание калликреина 5 достоверно выше – (0,87±0,09) нг/мг белка, а калликреина 13 достоверно ниже – (0,60±0,07) нг/мг белка в отличие от ткани доброкачественных опухолей яичников (0,25±0,05 и (1,09±0,35) нг/мг белка, соответственно).

Содержание калликреина 5 и тенденция к снижению калликреина 13 по мере снижения гистологической дифференцировки и с увеличением стадии РЯ достоверно повышается. В зависимости от гистотипа злокачественного новообразования яичников не выявлено изменений концентрации калликреинов статистически значимых.

Анализируя выживаемость больных РЯ была выявлена достоверная отрицательная высокая корреляция выживаемости и содержания калликреина 5 ($r_s = -0,705$), а также слабая положительная достоверная корреляция с уровнем калликреина 13 в тканях овариального рака ($r_s = 0,453$), которая превышает силу корреляции выживаемости со стадией заболевания и степенью гистологической дифференцировки.

Чувствительность метода прогнозирования выживаемости больных РЯ путем одновременной оценки экспрессии hK5 и hK13 в опухолевой ткани повышается с увеличением срока наблюдения. Его специфичность остаётся стабильно высокой. Оценка уровня экспрессии тканевых калликреинов является информативным методом прогнозирования выживаемости больных РЯ. Наиболее неблагоприятным прогностическим фактором является наличие опухоли с содержанием hK5 выше 0,4 и hK13 ниже 0,7 нг/мг белка.

Схема адьювантной химиотерапии с учетом неблагоприятного прогноза выживаемости при низком уровне экспрессии hK13 и высоком уровне hK5 позволило увеличить длительность безрецидивного периода на 6,1 мес., и снизить летальность больных на 5,3 мес.

Литература

1. Антонеева, И. И. Маркеры апоптоза и пролиферации опухолевых клеток в динамике прогрессирования рака яичника [Текст] / И. И. Антонеева, С. Б. Петров // Онкология. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 234–237.
2. Карташов, С. М. Епідеміологія та діагностика раку яєчників [Текст] : метод. реком. / С. М. Карташов, О. О. Акуліна, Т. В. Скринька. – К., 2008. – 25 с.

3. Мухамед, Саїді Сухаель Бен Про- та антиоксидантні показники крові жінок з пухлинами яєчників [Текст] / Саїді Сухаель Бен Мухамед, О. П. Пересунько, І. Ф. Мещишен // Буков. мед. вісн. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 121–124.

4. Jemal, A. Cancer statistics, 2004 [Text] / A. Jemal, R. C. Tiwari, T. Murray, A. Ghafoor, A. Samuels, E. Ward, E. J. Feuer, M. J. Thun // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2004. – Vol. 54, Issue 1. – P. 8–29. doi: 10.3322/canjclin.54.1.8

5. Rosso, M. D. Multiple pathways of cell invasion are regulated by multiple families of serine proteases [Text] / M. D. Rosso, G. Fibbi, M. Pucci et al. // Clin. Exp. Metastasis. – 2002. – Vol. 19. – P. 193–207.

6. Федоренко, З. П. Бюлетень національного канцер-реєстру України. Видання № 9 [Текст] / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, С. Л. Горох та ін. – К., 2008. – С. 45–46.

7. Максимов, С. Я. Химиотерапия второй линии рака яичников. Возможности препарата таксол [Текст] / С. Я. Максимов // Вопр. онкологии. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 99–101.

8. Олійник, А. Є. Морфологічні особливості строми серозних пухлин яєчників різного ступеня зрілості [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Є. Олійник. – Х., 2006. – 17 с.

9. Винник, Ю. О. Використання діагностичних можливостей УЗД та МРТ у комбінованому лікуванні хворих на рак яєчників [Текст] / Ю. О. Винник, М. Ю. Неффа, О. В. Казмирук и др. // Укр. радіол. журн. – 2004. – Т. XII, Вип. 4. – С. 367–370.

10. Карташов, С. М. Информативность основных методов диагностики рака яичников [Текст] / С. М. Карташов, Т. В. Скрицкая, Н. Г. Яковлева и др. // Медицина сегодня и завтра. – 2006. – № 2. – С. 115–118.

11. Crigns, A. P. G. Molecular prognostic markers in ovarian cancer: toward patient – tailored therapy [Text] / A. P. G. Crigns et al. // International Journal of Gynecological Cancer. – 2006. – Vol. 16, Issue S1. – P. 152–165. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00503.x

12. Шаркова, В. Е. Раковый антиген СА 125 – биология и диагностическая значимость [Текст] / В. Е. Шаркова // Клини. лабораторная диагностика. – 2004. – № 12. – С. 3–7.

13. Emami, N. Utility of Kallikrein-Related Peptidases (KLKs) as Cancer Biomarkers [Text] / N. Emami, E. P. Diamandis // Clinical Chemistry. – 2008. – Vol. 54, Issue 10. – P. 1600–1607. doi: 10.1373/clinchem.2008.105189

14. Axtell, A. E. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer [Text] / A. E. Axtell, M. H. Lee, R. E. Bristow, S. C. Dowdy, W. A. Cliby, S. Raman et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2007. – Vol. 25, Issue 4. – P. 384–389. doi: 10.1200/jco.2006.07.7800

15. Nolen, B. A serum based analysis of ovarian epithelial tumorigenesis [Text] / B. Nolen, A. Marrangoni, L. Velikokhatnaya, D. Prosser, M. Winans, E. Gorelik, A. Lokshin // Gynecologic Oncology. – 2009. – Vol. 112, Issue 1. – P. 47–54. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.09.043

16. Howells, R. E. Association between glutathione-S-transferase GSTP1 genotypes, GSTP1 over-expression, and outcome in epithelial ovarian cancer [Text] / R. E. Howells, K. K. Dhar, P. R. Hoban, P. W. Jones, A. A. Fryer, C. W. E. Redman, R. C. Strange // International Journal of Gynecological Cancer. – 2004. – Vol. 14, Issue 2. – P. 242–250. doi: 10.1111/j.1048-891x.2004.014207.x

17. Milde-Langosch, K. Expression and prognostic value of the cell-cycle regulatory proteins, Rb, p16MTS1, p21WAF1, p27KIP1, cyclin E, and cyclin D2, in ovarian cancer [Text] / K. Milde-Langosch, M. Hagen, A. M. Bamberger, Lining, T. // International Journal of Gynecological Pathology. – 2003. –

Vol. 22, Issue 2. – P. 168–174. doi: 10.1097/00004347-200304000-00009

18. Lope, V. Municipal distribution of ovarian cancer mortality in Spain [Text] / V. Lope, M. Pollan, B. Perez-Gomez, N. Aragonés, E. Vidal, D. Gómez-Barroso et al. // BMC Cancer. – 2008. – Vol. 8, Issue 1. – P. 258. doi: 10.1186/1471-2407-8-258

19. Visintin, I. Diagnostic Markers for Early Detection of Ovarian Cancer [Text] / I. Visintin, Z. Feng, G. Longton, D. C. Ward, A. B. Alvero, Y. Lai et al. // Clinical Cancer Research. – 2008. – Vol. 14, Issue 4. – P. 1065–1072. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-07-1569

20. Axtell, A. E. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer [Text] / A. E. Axtell, M. H. Lee, R. E. Bristow, S. C. Dowdy, W. A. Cliby, S. Raman et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2007. – Vol. 25, Issue 4. – P. 384–389. doi: 10.1200/jco.2006.07.7800

21. Diamandis, E. P. Human tissue kallikreins: A family of new cancer biomarkers [Text] / E. P. Diamandis, G. M. Yousef // Clin. Chem. – 2002. – Vol. 48 – P. 1198–1205.

22. Ness, R. B. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer [Text] / R. B. Ness, J. A. Grisso, C. C. Cottreau, J. Klapper, R. Vergona, J. E. Wheeler et al. // Epidemiology. – 2000. – Vol. 11, Issue 2. – P. 111–117. doi: 10.1097/00001648-200003000-00006

References

1. Antoneeva, I. I., Petrov, S. B. (2008). Markery apoptoza i proliferacii opuholevyh kletok v dinamike progressirovanija raka jaichnika. *Onkologija*, 10 (2), 234–237.

2. Kartashov, S. M., Akulina, O. O., Skryn'ka, T. V. (2008). *Epidemiologija ta diagnostyka raku jajechnyiv*. Kiev, 25.

3. Muhamed, Saidi Suhael' Ben, Peresun'ko, O. P., Meshhyshen, I. F. (2004). Pro- ta antyoksydantni pokaznyky krovi zhinok z puhlynamy jajechnyiv. *Bukov. med. visn.*, 8 (1), 121–124.

4. Jemal, A., Tiwari, R. C., Murray, T., Ghafoor, A., Samuels, A., Ward, E., Feuer, E. J., Thun, M. J. (2004). *Cancer Statistics, 2004*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 54 (1), 8–29. doi: 10.3322/canjclin.54.1.8

5. Rosso, M. D., Fibbi, G., Pucci, M. et al. (2002). Multiple pathways of cell invasion are regulated by multiple families of serine proteases. *Clin. Exp. Metastasis*, 19, 193–207.

6. Fedorenko, Z. P., Gulak, L. O., Goroh, Je. L. et al. (2008). *Bjuleten' nacional'nogo kancer-rejestru Ukrainy*. Vydannja № 9. Kiev, 45–46.

7. Maksimov, S. Ja. (2002). *Himioterapija vtoroj linii raka jaichnikov*. *Vozmozhnosti preparata taksol*. *Voпр. onkologii*, 48 (1), 99–101.

8. Olijnyk, A. Je. (2006). *Morfologichni osoblyvosti stromy seroznyh puhlyn jajechnyiv riznogo stupenja zrilosti*. Kharkiv, 17.

9. Vynnyk, Ju. O., Neffa, M. Ju., Kazmyruk, O. V. et al. (2004). *Vykorystannja diagnostychnykh mozhlyvostej UZD ta MRT u kombinovanomu likuvanni hvoryh na rak jajechnyiv*. *Ukr. radiol. zhurn.*, XII (4), 367–370.

10. Kartashov, S. M., Skrickaja, T. V., Jakovleva, N. G. et al. (2006). *Informativnost' osnovnyh metodov diagnostiki raka jaichnikov*. *Medicina segodnja i zavtra*, 2, 115–118.

11. Crijns, A. P. G., Duiker, E. W., de Jong, S., Willemse, P. H. B., van der Zee, A. G. J., de Vries, E. G. E. (2006). *Molecular prognostic markers in ovarian cancer: toward patient-tailored therapy*. *International Journal of Gynecological Cancer*, 16 (S1), 152–165. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00503.x

12. Sharkova, V. E. (2004). *Rakovyj antigen SA 125 – biologija i diagnosticheskaja znachimost'*. *Klin. laboratornaja diagnostika*, 12, 3–7.

13. Emami, N., Diamandis, E. P. (2008). Utility of Kallikrein-Related Peptidases (KLKs) as Cancer Biomarkers. *Clinical Chemistry*, 54 (10), 1600–1607. doi: 10.1373/clinchem.2008.105189
14. Axtell, A. E., Lee, M. H., Bristow, R. E., Dowdy, S. C., Cliby, W. A., Raman, S. et. al. (2007). Multi-Institutional Reciprocal Validation Study of Computed Tomography Predictors of Suboptimal Primary Cytoreduction in Patients With Advanced Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25 (4), 384–389. doi: 10.1200/jco.2006.07.7800
15. Nolen, B., Marrangoni, A., Velikokhatnaya, L., Prosser, D., Winans, M., Gorelik, E., Lokshin, A. (2009). A serum based analysis of ovarian epithelial tumorigenesis. *Gynecologic Oncology*, 112 (1), 47–54. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.09.043
16. Howells, R. E. J., Dhar, K. K., Hoban, P. R., Jones, P. W., Fryer, A. A., Redman, C. W. E., Strange, R. C. (2004). Association between glutathione-S-transferase GSTP1 genotypes, GSTP1 over-expression, and outcome in epithelial ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 14 (2), 242–250. doi: 10.1111/j.1048-891x.2004.014207.x
17. Milde-Langosch, K., Hagen, M., Bamberger, A.-M., Lining, T. (2003). Expression and Prognostic Value of the Cell-cycle Regulatory Proteins, Rb, p16MTS1, p21WAF1, p27KIP1, Cyclin E, and Cyclin D2, in Ovarian Cancer. *International Journal of Gynecological Pathology*, 22 (2), 168–174. doi: 10.1097/00004347-200304000-00009
18. Lope, V., Pollán, M., Pérez-Gómez, B., Aragonés, N., Vidal, E., Gómez-Barroso, D. et. al. (2008). Municipal distribution of ovarian cancer mortality in Spain. *BMC Cancer*, 8 (1), 258. doi: 10.1186/1471-2407-8-258
19. Visintin, I., Feng, Z., Longton, G., Ward, D. C., Alvero, A. B., Lai, Y. et. al. (2008). Diagnostic Markers for Early Detection of Ovarian Cancer. *Clinical Cancer Research*, 14 (4), 1065–1072. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-07-1569
20. Axtell, A. E., Lee, M. H., Bristow, R. E., Dowdy, S. C., Cliby, W. A., Raman, S. et. al. (2007). Multi-Institutional Reciprocal Validation Study of Computed Tomography Predictors of Suboptimal Primary Cytoreduction in Patients With Advanced Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25 (4), 384–389. doi: 10.1200/jco.2006.07.7800
21. Diamandis, E. P., Yousef, G. M. (2002). Human tissue kallikreins: A family of new cancer biomarkers. *Clin. Chem.*, 48, 1198–1205.
22. Ness, R. B., Grisso, J. A., Cottreau, C., Klapper, J., Vergona, R., Wheeler, J. E. et. al. (2000). Factors Related to Inflammation of the Ovarian Epithelium and Risk of Ovarian Cancer. *Epidemiology*, 11 (2), 111–117. doi: 10.1097/00001648-200003000-00006

*Рекомендовано до публікації, д-р мед. наук, професор Карташов С. М.
Дата надходження рукопису 16.03.2015*

Ивченко Александр Леонидович, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра онкогинекологии, Харьковская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины, ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, Украина, 61176
E-mail: iv4enko@inbox.ru