

DOI: 10.26693/jmbs03.03.101

УДК [618.11-006.6:577.17]-085.28.032.38

Неффа М. Ю.

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИБРЮШИННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

marinaneffa@gmail.com

В статье рассмотрены перспективы применения адъювантной внутрибрюшинной химиотерапии у больных распространённым раком яичников. Проведено изучение и оценка воздействия на гормональный статус пациенток, как на один из механизмов регуляции процессов адаптации организма, использования регионарного способа введения лекарственных препаратов. Установлены тенденции изменения гормонального статуса в зависимости от воздействия факторов острого стресса, каковыми являются в комбинированном лечении заболевания оперативное вмешательство и лекарственная терапия. Проведен также анализ влияния на изучаемые показатели фактора хронического стресса в виде наличия в организме самой опухоли. Показано, что при внутрибрюшинном способе введения химиопрепаратов изменение содержания уровней ряда гормонов, которые, как принято считать, отвечают за ответ организма на стресс, в сыворотке крови больных раком яичников сравнимы с изменениями, выявленными при исследовании соответствующих показателей у пациенток, которым использованы традиционный режим введения лекарственных препаратов. Необходимы дальнейшие исследования в данном направлении для возможности индивидуализации лечебных подходов при распространённых формах рака яичников.

Ключевые слова: рак яичников, внутрибрюшинная химиотерапия, гормональный статус, реакция адаптации, стресс.

Связь с научными темами, планами, программами. Работа выполнялась в рамках НИР «Рак органів жіночої репродуктивної системи і старіння: механізми взаємозв'язку і вплив на етіопатогенетичні особливості розвитку перебігу захворювання та ефективність лікування», № гос. регистрации 0111U003586.

Введение. Неослабевающий интерес отечественных и зарубежных исследователей к проблеме рака яичников (РЯ) объясняется, прежде всего, неудовлетворительными результатами лечения в первую очередь распространённых форм заболе-

вания, а также сложностью его ранней диагностики и постоянным ростом уровня заболеваемости [3, 4]. Скрытое, бессимптомное клиническое течение; отсутствие чётких представлений об этиологии и патогенезе; раннее и интенсивное универсальное метастазирование; высокая степень злокачественности опухоли – всё это приводит к тому, что 70-90% больных РЯ выявляются в III-IV стадии заболевания, а 5-летняя выживаемость при всех стадиях опухолевого процесса не превышает 30% [10, 11]. Клинический опыт свидетельствует о том, что выявление ранних стадий злокачественных новообразований яичников – скорее исключение, чем правило. Поэтому проблема адекватного лечения поздних стадий РЯ не потеряла своей актуальности и на сегодняшний день [5].

Анализ публикаций последних лет позволяет утверждать, что у значительного количества больных заболевание прогрессирует на фоне проведения химиотерапии (ХТ). Вопросы преодоления резистентности опухолей яичников к используемым лекарственным препаратам и их комбинациям, а также режимам и способам введения и сегодня являются предметом дискуссий [6, 7].

Прогрессирование в организме опухолевого процесса приводит к нарушениям механизмов регуляции адаптационными системами, которые характерны для хронического стресса. Проводимое лечение, имеющее само по себе воздействие на организм в виде острого стресса, углубляет уже имеющиеся изменения в виде хронического стресса, вызванного непосредственно опухолью [8]. Особое место, как в формировании, так и регуляции процессов адаптации в организме отводится системе «гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников». В последнее время в литературе появляется всё больше информации о проведении исследований, направленных на изучение особенностей гормональной регуляции общей адаптационной реакции онкологических больных, а также производятся разнообразные попытки её коррекции [10]. Несмотря на проводимые многочисленные исследования, сегодня гормональная регуляция как процессов адаптации организма к росту и прогрессированию

злокачественного новообразования, так и влияние на неё различных методов лечения изучены недостаточно [1, 2].

Цель исследования – изучение влияния комбинированного лечения с использованием адъювантной внутрибрюшинной химиотерапии (ВБХТ) на гормональный статус больных распространённым РЯ.

Объект и методы исследования. Под наблюдением находилось 48 больных РЯ (средний возраст 52 года), которым проведено комбинированное лечение на базе гинекологического отделения Харьковского областного клинического онкологического центра. Для углублённого изучения динамики изменений показателей гормонального статуса методом временной рандомизации пациентки были разделены на 2 группы. 1 группа – 26 больных, которым проведена ХТ в традиционном режиме введения: паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АУС 5 в/в каждые 3 недели. 2 группа – 22 пациентки, которым проведена ВБХТ: паклитаксел 135 мг/м² в/б + карбоплатин АУС 5 в/в каждые 3 недели. В группу сравнения вошли 10 практически здоровых женщин, сравнимых по возрасту с исследуемыми больными РЯ.

Всем больным РЯ, вошедшим в настоящее исследование, лечение было начато с выполнения хирургического вмешательства в объёме максимально оптимальной циторедуктивной операции, во время которой проводилась обязательная процедура хирургического стадирования. Адъювантная терапия начиналась на 14 сутки послеоперационного периода.

В группу ВБХТ включались больные РЯ с наличием метастазирования по брюшине и остаточной опухолью до 0,5 см в диаметре. Вопрос о показании к проведению ВБХТ решался во время выполнения оперативного вмешательства. Порт-система устанавливалась в брюшную полость интраоперационно.

У большинства пациенток установлена IIIС (T_{3c}N_xM₀) стадия заболевания – 42 (87,5%) больных. Только у 4 (8,3%) больных из общего числа наблюдений была диагностирована IIС (T_{2c}N_xM₀) стадия опухолевого процесса и IV (T_{3c}N_xM₁) стадия – у 2 (4,2%) пациенток. Отмечено, что у большинства больных как в целом, так и по группам, имела место серозная аденокарцинома яичников – 42 (87,5%) пациентки. Недифференцированные опухоли яичников установлены у 6 (12,5%) пациенток. Из объективных симптомов нами проведен анализ наличия асцита у больных РЯ исследуемых групп. Установлено, что в большинстве случаев имела место асцитная форма заболевания – 39 (81,3%) больных.

Содержание в сыворотке крови T₃, T₄, ТТГ и кортизола определяли радиоиммунологическим методом до начала лечения, до проведения I курса ХТ и после окончания лекарственной терапии.

Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с поправками (2000, с поправками 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997). Письменное информированное согласие было получено у каждого участника исследования.

Результаты исследования и их обсуждение. До начала специального лечения выявлены изменения гормонального статуса, произошедшие под влиянием на организм собственно опухолевого процесса. Наблюдался дефицит T₃, повышение, по сравнению с показателями группы здоровых женщин, количественных значений содержания T₄ и ТТГ, а также кортизола. Анализ полученных результатов исследования уровней гормонов указывает на снижение адаптационной реакции организма, связанной с наличием хронического стресса, вызванного опухолевым процессом, у больных исследуемых групп. Учитывая тот факт, что в нашу работу вошли больные РЯ III-IV ст., можно предположить, что реакция адаптации организма зависит от распространённости опухолевого процесса.

Адаптация к острому стрессу, каким является оперативное вмешательство, не может осуществляться без определённых нарушений гомеостаза. Учитывая, что в настоящей работе обе группы больных РЯ не различались по объёму выполненных оперативных вмешательств, то мы считаем, что на 1-е сутки послеоперационного периода показатели исследуемых гормонов в группах пациентов сравнимы.

При изучении гормонов щитовидной железы до проведения I курса ХТ установлено, что при сравнимых значениях в группах больных РЯ содержание T₃ в сыворотке крови у женщин группы контроля достоверно выше, что указывает на влияние самого оперативного вмешательства на изменение гормонального статуса пациенток. По сравнению с результатами, полученными до начала лечения, количественные значения данного показателя в среднем снизились в 1,8 раза при сравнимом его значении в группах.

Аналогичная закономерность отмечена и при изучении содержания T₄ в сыворотке крови больных РЯ до начала проведения ХТ. Значения показателя в группах сравнимы. Выявлено снижение уровня гормона в целом в 1,2 раза по сравнению с

его содержанием у больных РЯ до лечения. Однако уровень T_4 в послеоперационном периоде продолжает оставаться выше показателя нормы в среднем в 1,5 раза ($70,01 \pm 2,70$ нмоль/л). При этом содержание ТТГ в сыворотке крови больных при исследовании до начала проведения ХТ продолжает увеличиваться по сравнению с нормальными значениями в среднем в 2,1 раза и в 1,3 раза в сравнении с его содержанием при исследовании до начала специального лечения. Достоверных различий количественных значений данного показателя в группах больных РЯ не установлено.

В послеоперационном периоде увеличивается содержание кортизола в сыворотке крови больных РЯ как по сравнению с исследованием до начала лечения, так и по сравнению с данными группы контроля. Количественные значения данного показателя возросли в 1,3 раза по сравнению с аналогичными значениями до лечения и в 1,9 раза по сравнению с данными контроля.

Нами выявлены как общие закономерности изменения уровней гормонов, так и некоторые отличия в группах после проведения ХТ. Сразу обращает на себя внимание, что содержание T_3 приближается к нормальным величинам группы контроля у всех больных РЯ. Продолжается снижение содержания T_4 . Однако при этом количественные значения данного показателя остаются достоверно выше нормальных значений в контрольной группе. Отмечено, что наибольшее приближение к значению группы контроля данного показателя установлено во 2 исследуемой группе. У пациенток, которым использовано системное введение цитостатиков, содержание T_4 выше контрольных значений в среднем в 1,4 раза. Уровень ТТГ после проведения всех запланированных курсов ХТ в среднем снизился в 1,2 раза по сравнению с его значениями до начала ХТ и приблизился к исходным данным, однако при этом продолжает оставаться в 1,7 раза выше показателя группы здоровых женщин. Нами установлено при проведении сравнительного анализа полученных данных, что наиболее быстро произошло снижение содержания ТТГ в сыворотке крови при использовании ВБХТ.

При изучении содержания кортизола после проведения лекарственной терапии у больных РЯ установлено следующее: уровень гормона снизился у больных обеих исследуемых групп и приблизился к исходным значениям, оставаясь при этом в среднем в 0,9 раз выше показателя

нормы. Содержание кортизола в сыворотке крови сравнимо у всех исследуемых больных после проведения всех курсов ХТ, однако в группе ВБХТ количественное значение данного показателя недостоверно ниже.

Таким образом, проведение ХТ является менее выраженным агентом острого стресса в сравнении с оперативным вмешательством и не оказывает выраженного воздействия на механизмы регуляции адаптационных реакций организма. Полученные в ходе исследования данные указывают на то, что происходит нормализация показателей гормонального статуса больных РЯ за 14 суток после выполнения оперативных вмешательств (табл.). Проведение запланированных курсов лекарственной терапии не оказало влияния на установленную тенденцию. Следует также отметить, что использование ВБХТ не ухудшает условий для нормализации процессов адаптации организма к проведению комбинированного лечения. Учитывая тот факт, что в настоящей работе всем исследуемым больным РЯ были произведены оптимальные циторедуктивные операции, можно предположить, что установленная тенденция в изменении гормонального статуса пациенток указывает на устранение влияния фактора хронического стресса, каковым является наличие в организме пациенток самой опухоли.

Выводы

1. Установлены некоторые закономерности в изменении гормонального статуса как одного из механизмов адаптации больных РЯ к воздействию на организм факторов острого и хронического стресса, каковыми являются наличие самой опухоли и проведение этапов комбинированного лечения: оперативного вмешательства и различных вариантов адъювантной лекарственной

Таблица – Динамика гормонального статуса больных РЯ в процессе проведения лечения

Исследуемый показатель	Время обследования	Группы больных		Контроль n=15
		1 n=46	2 n=42	
T_3 (нмоль/л)	До лечения	2,16±0,14	2,28±0,08	1,86±0,09
	До ХТ	1,38±0,08	1,24±0,05	
	После лечения	1,70±0,18	1,94±0,15	
T_4 (нмоль/л)	До лечения	138,01±4,10	129,40±4,53	70,01±2,70
	До ХТ	109,50±2,90	102,90±3,80	
	После лечения	100,15±1,67	92,56±1,78	
ТТГ (мМЕ/л)	До лечения	3,88±0,60	4,49±0,40	2,50±0,17
	До ХТ	5,17±0,56	5,23±0,40	
	После лечения	4,17±0,19	3,93±0,14	
Кортизол (нмоль/л)	До лечения	879,32±12,23	867,20±2,70	451,01±3,50
	До ХТ	619,12±1,23	597,21±1,71	
	После лечения	509,02±1,33	491,21±1,43	

терапії. Установлено підвищення вмісту всіх досліджуваних гормонів щитовидної залози, а також кортизолу як реакції організму на наявність злоякісної пухлики яєчників.

- Відповідно до операційного стресу відзначається зниження вмісту в сироватці крові Т₃, Т₄ і ТТГ і підвищення кількісних значень показників рівня кортизолу.
- В післяопераційному періоді і в час проведення курсів ХТ різними способами введення препаратів встановлено тенденцію нормалізації показників вмісту досліджуваних гормонів у всіх хворих РЯ.

Перспективи подальших досліджень.

Проблема ефективності і переносимості регіонарного введення різних хіміопрепаратів, зокрема внутрішньочеревної введення, присвячено ряд досліджень, які проводилися ще на кафедрі онкології Харківської медичної академії післядипломної освіти, починаючи з 1990 р., і привели до захисту в 1996 р. докторської, а в 2001 р. кандидатської дисертацій. Після формування кафедри онкологічної гінекології в

2008 р. інтерес до вивчення різних аспектів регіонарної хіміотерапії не тільки не зменшився, а й зріс. В даний час завершена робота по вивченню і порівняльному аналізу переносимості і впливу на результати лікування різних режимів і способів проведення ад'ювантної хіміотерапії у хворих розповсюдженим раком яєчників. Фрагмент роботи представлений в цій статті. Продовжується вивчення внутрішньочеревної введення паклітакселу, карбоплатину і таксотера в неад'ювантній, інтраопераційній і ад'ювантній режимах введення, як в комбінаціях, так і в монорежимі проведення лікарської терапії, а також в комбінації з таргетним препаратом бевацизумабом. Враховуючи зменшення побічних ефектів хіміотерапії при внутрішньочеревній введенні цитостатиків, вважаємо, що розробка і вивчення цього напрямку в сучасній онкологічній гінекології не тільки не втрачає актуальності, а й є одним з перспективних напрямків її подальшого розвитку.

References

- Garkavi LKh, Kvakina EB, Kuzmenko TS. *Antistressornye reaktsii i aktivatsionnaya terapiya*. M: Imedis, 1998. 655 s. [Russian]
- Garkavi LKh, Shikhlyarova AN, Barsukova LM, i dr. Vzaimootnoshenie opukholi i organizma pri razvitii razlichnykh nespetsificheskikh adaptatsionnykh reaktsiy. Tezisy dokladov II sezda onkologov stran SNG. Kiev, 2000. s. 39. [Russian]
- Perevodchikova NI. *Protivoopukholevaya khimioterapiya*. M: Meditsina, 2015. 376 s. [Russian]
- Aghajanian C, Finkler N, Rutherford T, Smith DA, Yi J, Parmar H, Nycum LR, Sovak MA. OCEANS: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC) or fallopian tube cancer (FTC). *Clin Oncol*. 2012; 29: Abstr. LBA5007.
- Asadollahi R, Hyde C, Zhong X. Epigenetics of ovarian cancer: from the lab to the clinic. *Gynecol. Oncol*. 2013; 118 (1): 81-7. PMID: 20421130. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.03.015
- Burger R, Brady M, Bookman M, Walker JL, Homesley HD, Fowler J, Monk BJ, et al. Phase III trial of bevacizumab (bev) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC) or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2012; 28: Abstr. LBA 1.
- Best C, Pratt H. Diagnosis and treatment of ovarian cancer. *Nurs Times*. 2009; 95: 6-7.
- Crawford S, Brunskill P. Guidelines for the management of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynecol*. 2011; 107: 1059-60. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb10419.x>
- Chambers S, Chambers J, Davis C, Kohorn EI, Schwartz PE, Lorber MI, Handschumacher RE, Pizzorno G. Pharmacokinetic and phase I trial of intraperitoneal carboplatin and cyclosporine in refractory ovarian cancer patients. *J Clin Oncol*. 2012; 15: 945-52.
- Francis P, Rowinsky E, Schneider J, et al. Phase I feasibility and pharmacologic study of weekly intraperitoneal paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group pilot study. *J Clin Oncol*. 2015; 13: 2961-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.12.2961>
- Rothenberg M, Liu P, Braly P, et al. Combined intraperitoneal and intravenous chemotherapy for women with optimally debulked ovarian cancer: results from an intergroup phase II trial. *J Clin Oncol*. 2013; 21: 1313-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.07.031>

УДК [618.11-006.6:577.17]-085.28.032.38

ВПЛИВ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ НА ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ

Неффа М. Ю.

Резюме. У статті розглянуті перспективи застосування ад'ювантної внутрішньочеревної хіміотерапії у хворих на поширений рак яєчників. Проведено вивчення і оцінку дії на гормональний статус пацієнток, як

на один з механізмів регуляції процесів адаптації організму, використання регіонарного способу введення лікарських препаратів. Встановлені тенденції динаміки гормонального статусу залежно від дії чинників гострого стресу якими є в комбінованому лікуванні захворювання оперативне втручання і хіміотерапія. Також проведено аналіз впливу на показники чинників, що вивчаються, хронічного стресу у вигляді наявності в організмі самої пухлини. Показано, що при внутрішньочеревному способі проведення хіміотерапії зміни змісту рівнів ряду гормонів, які відповідають за реакцію на стрес з боку організму, в сироватці крові хворих на рак яєчників порівнянні зі змінами, виявленими при дослідженні відповідних показників у пацієнток, яким використано традиційний режим введення лікарських препаратів. Потрібні подальші дослідження в цьому напрямі для можливості індивідуалізації лікувальних підходів при поширеному раку яєчників.

Ключові слова: рак яєчників, внутрішньочеревна хіміотерапія, гормональний статус, реакція адаптації, стрес.

UDC [618.11-006.6:577.17]-085.28.032.38

**Influence of Intraperitoneal Chemotherapy
on the Hormonal Status of Patients with Ovarian Cancer**

Neffa M. Iu.

Abstract. World science keeps trying to improve the effectiveness of treating malignant ovarian tumors, taking into account the fact that the death rate from this pathology takes a stable first place in oncological gynecology. There is a constant search for algorithms for screening and early diagnosis, as well as for improving the surgical treatment of this type of tumor. Clinical experience suggests that the detection of early stages of malignant ovaries tumors is more likely an exception than the rule. Hidden, asymptomatic clinical course; lack of clear ideas about etiology and pathogenesis; early and intensive universal metastasis; high degree of malignancy of the tumor – all these lead to the fact that 70-90% of patients with ovarian cancer (hereinafter – OC) are detected in the III-IV stage of the disease. That is why 5-year survival at all stages of the tumor process does not exceed 30%.

Recent publications analysis suggests that the issues of overcoming the OC resistance to used drugs and their combinations, as well as regimens and modes of administration remain the subject of ongoing discussions in the world of scientific oncology. The interest of researchers is mainly concentrated on studying and developing new drugs that can not only improve the effectiveness of treatment, but also not reduce the life quality of these patients. In modern oncology this indicator is becoming increasingly important and is in line with such criteria for assessing the effectiveness of treatment as survival, duration of the disease-free period, median survival, etc.

The tumor process in the body leads to violations of the regulation mechanisms by adaptation systems, and ongoing treatment deepens the already existing changes. In the literature there is more and more information about the research aimed at studying the peculiarities of hormonal regulation of the general adaptation reaction of cancer patients, as well as various attempts to correct it.

This article considers the perspectives of using different variants of drug administration in adjuvant mode in patients with advanced ovarian cancer. The author studied and assessed the impact on the hormonal status of patients, as one of the mechanisms for regulating the processes of organism adaptation, using a regional mode of drug administration. In this research, we studied the dynamics of blood serum indices of a number of hormones that are considered to reflect the body's response to stress. Trends in hormonal status have been established depending on the effects of acute stress factors, such as surgical intervention and drug therapy in combination therapy. We also analyzed the influence of chronic stress factor as a tumor itself on the studied indicators. It was shown that with intraperitoneal administration of chemotherapy drugs, the change in the levels of the studied hormones in the blood serum of OC patients was comparable with the changes revealed in the study of the corresponding parameters in patients using the traditional mode of drug administration. Further studies are needed in this direction to allow individualization of therapeutic approaches in patients with advanced OC.

Keywords: ovarian cancer, intraperitoneal chemotherapy, hormonal status, adaptation reaction, stress.

Стаття надійшла 16.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування