

## ВЛИЯНИЕ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Проф. Ю. А. Винник, В. В. Пряников\*, доц. М. Ю. Неффа

Харьковская медицинская академия последипломного образования,  
\*Харьковский областной клинический онкологический центр

*Рассмотрены перспективы применения различных вариантов адъювантной химиотерапии у больных распространенным раком яичников. Проведены изучение и оценка воздействия на гормональный статус пациенток (как на один из механизмов регуляции процессов адаптации организма) использования лекарственных препаратов в различных режимах и способах введения. Установлены тенденции изменения гормонального статуса в зависимости от воздействия фактора острого стресса, каковым является в комбинированном лечении заболевания лекарственная терапия. Показано, что при внутривнутрибрюшинном способе проведения химиотерапии изменения уровней ряда гормонов в сыворотке крови больных раком яичников сравнимы с изменениями, выявленными при исследовании соответствующих показателей у пациенток, для лечения которых использованы как традиционные, так и дозоинтенсивные схемы и режимы введения лекарственных препаратов.*

**Ключевые слова:** рак яичников, адъювантная химиотерапия, гормональный статус, адаптационная реакция.

### ВПЛИВ АДЪЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ НА ДИНАМІКУ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ

Проф. Ю. О. Вінник, В. В. Пряников\*, доц. М. Ю. Неффа

*Розглянуто перспективи застосування різних варіантів ад'ювантної хіміотерапії у хворих на поширений рак яєчників. Проведено вивчення й оцінку впливу на гормональний статус пацієнток (як на один з механізмів регуляції процесів адаптації організму) використання лікарських препаратів у різних режимах та способах введення. Встановлено тенденції зміни гормонального статусу залежно від дії чинника гострого стресу, якою є в комбінованому лікуванні захворювання лікарська терапія. Показано, що за внутрішньоочеревинного способу проведення хіміотерапії зміни рівнів ряду гормонів у сироватці крові хворих на рак яєчників є порівнянними зі змінами, виявленими при дослідженні відповідних показників у пацієнток, для лікування яких використані як традиційні, так і дозоінтенсивні схеми та режими введення лікарських препаратів. Потрібні подальші дослідження в цьому напрямі для можливості індивідуалізації лікувальних підходів у хворих на поширений рак яєчників.*

**Ключові слова:** рак яєчників, ад'ювантна хіміотерапія, гормональний статус, адаптацийна реакція.

### INFLUENCE OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY ON THE DYNAMICS OF HORMONAL STATUS OF PATIENTS WITH OVARIAN CANCER

Yu. A. Vinnyk, V. V. Pryanikov\*, M. Yu. Neffa

*In the article the prospects of application of different variants of adjuvant chemotherapy are considered for patients by the widespread cancer of ovaries. A study and affecting estimation are conducted hormonal status of patients, as on one of mechanisms of adjusting of processes of adaptation of organism, use of medicinal preparations in the different modes and methods of introduction. The tendencies of change of hormonal status are set depending on influence of factor of sharp stress which medicinal therapy is in the combined treatment of disease. It is shown that at the intraperitoneal method of realization of chemotherapy of change of maintenance of levels of row of hormones in the serum of blood of patient with a cancer ovaries comparable with the changes, educed at research of corresponding indexes for patients, used that both traditional and intensiv dose charts and modes of introduction of medicinal preparations.*

**Keywords:** cancer of ovaries, adjuvant chemotherapy, hormonal status, adaptation reaction.

Изучение проблем диагностики и лечения рака яичников (РЯ) по-прежнему актуально в связи с высоким уровнем показателей заболеваемости и смертности [5]. Позднюю

диагностику (у 65,5 % больных на момент установления диагноза имеет место III–IV стадия опухолевого процесса) обуславливают основные особенности заболевания — длительное

бессимптомное клиническое течение; преимущественно местное распространение опухоли в брюшной полости и малом тазу; отсутствие четких представлений об этиопатогенезе; раннее и интенсивное универсальное метастазирование; высокая степень злокачественности опухоли. Клинический опыт свидетельствует о том, что выявление ранних стадий злокачественных новообразований яичников — скорее исключение, чем правило [3].

Стандартная тактика по отношению к таким больным предусматривает циторедуктивную операцию и химиотерапию (ХТ) с использованием препаратов платины и таксанов, что позволяет достичь полной клинической ремиссии в 54 % случаев. Однако у значительного количества пациенток заболевание прогрессирует на фоне проведения лекарственной терапии. Вопросы преодоления резистентности опухолей яичников к используемым лекарственным препаратам и их комбинациям, а также режимам и способам введения и сегодня являются предметом дискуссий [6]. Основными направлениями поиска более эффективных лекарственных методов в настоящее время являются интенсификация режимов проведения ХТ, использование регионарных способов введения и включение в схемы принципиально новых препаратов, а также индивидуализация лечения. Несмотря на множество исследований, направленных на улучшение результатов лекарственной терапии РЯ, значение новых подходов до сих пор окончательно не определено [4, 7].

Проводимое лечение приводит к нарушениям механизмов регуляции адаптационных реакций организма. В последнее время в литературе появляется все больше информации о проведении исследований, направленных на изучение особенностей гормональной регуляции общей адаптационной реакции онкологических больных, а также производятся попытки ее коррекции с целью создания оптимальных условий для проведения интенсивного специального лечения. Однако на сегодня гормональная регуляция как процессов адаптации организма опухоленосителя к росту и прогрессированию новообразования, так

и влияние на нее различных методов лечения изучены недостаточно [1, 2].

Цель работы — изучение влияния комбинированного лечения с использованием различных вариантов адъювантной ХТ на гормональный статус больных распространенным РЯ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 102 больных РЯ, которым проведено комбинированное лечение на базе Харьковского областного клинического онкологического центра за период 2011–2015 гг. С целью углубленного изучения динамики изменений показателей гормонального статуса все пациентки были разделены на три группы методом временной рандомизации.

Больные, которым проведена ХТ в традиционном режиме введения — паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АUC 5 в/в каждые 3 недели (36 пациенток), — составили 1 группу; 2 группа — 32 пациентки, которым проведена внутрибрюшинная химиотерапия (ВБХТ): паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> в/б + карбоплатин АUC 5 в/в каждые 3 недели; 3 группа — 34 больных, которым ХТ проводилась в интенсивном режиме введения: паклитаксел 150 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АUC 5 в/в каждые 2 недели.

Сравнение производилось с группой контроля, которую составили 15 практически здоровых женщин, не имеющих достоверных различий по возрасту с пациентками исследуемых групп.

Все больные исследуемых групп были ознакомлены с планом лечебно-диагностических мероприятий и дали письменное согласие на участие в исследовании.

Всем больным РЯ, вошедшим в настоящее исследование, лечение было начато с выполнения хирургического вмешательства в объеме максимально оптимальной циторедуктивной операции, во время которой проводилась обязательная процедура хирургического стадирования. Лимфаденэктомия не была включена в процедуру стадирования и при выполнении настоящего исследования не проводилась. До начала лечения у всех больных РЯ проводилась цитологическая верификация

диагноза. Адьювантная терапия начиналась на 10–14 сутки послеоперационного периода. В послеоперационном периоде всем пациенткам исследуемых групп проведено 6 курсов ХТ. Неoadьювантная терапия в исследуемых группах не проводилась. В группу ВБХТ включались больные РЯ с наличием метастазирования по брюшине и остаточной опухоли до 1 см в диаметре. Вопрос о показаниях к проведению ВБХТ решался интраоперационно.

Средний возраст больных РЯ в исследуемых группах в целом составил 54 года. У большинства пациенток установлена ПС ( $T_{3c}N_xM_0$ ) стадия заболевания — 89 (87,3 %) больных. Только у 8 (7,8 %) пациенток из общего числа наблюдений диагностирована ПВ ( $T_{26}N_0M_0$ ) стадия опухолевого процесса, у 2 (2,0 %) больных — ПС ( $T_{2c}N_xM_0$ ) стадия, у 3 (2,9 %) пациенток — IV ( $T_{3c}N_xM_1$ ) стадия. В ходе проведения исследования I стадия заболевания у больных РЯ не установлена. Отмечено, что у большинства больных (как в целом, так и по группам) выявлена серозная аденокарцинома яичников — 68 (66,7 %) пациенток. Несколько реже встречались недифференцированные опухоли яичников — у 15 (14,7 %) пациенток. Из объективных симптомов нами проведен анализ наличия асцита у больных РЯ исследуемых групп. Установлено, что в большинстве случаев имела место асцитная форма заболевания — 83 (81,4 %) больных. Сравнительный анализ, проведенный с учетом возраста, распространенности опухолевого процесса, гистологического типа опухоли, сопутствующей патологии, клинического течения заболевания, а также объема выполненных оперативных вмешательств, не установил достоверного различия в группах исследуемых больных РЯ.

Гормональный статус пациенток исследовали методом радиоиммунологического анализа с определением в сыворотке крови содержания кортизола, инсулина и пролактина. Исследование проводилось до начала ХТ, после проведения первого курса ХТ и после окончания лечения.

Статистическая обработка данных производилась с использованием программы GraphPad Prism v. 4.0, пакета программ Statistical Package for the Social Sciences software program.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных, полученных в результате обследования больных РЯ всех исследуемых групп до начала проведения ХТ, выявил изменения гормонального статуса, произошедшие под влиянием выполненного оперативного вмешательства. Адаптация к острому стрессу, каковым является операция, не может осуществляться без определенных нарушений гомеостаза, ведущую роль в которых отводится системе «гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников». Учитывая, что все группы больных РЯ были сравнимы по объему выполненных оперативных вмешательств, то при сравнительном анализе результатов исследования изучаемых гормонов мы ожидали получить сопоставимые данные при обследовании до начала лекарственной терапии.

Установлено, что при сравнимых значениях в группах больных РЯ содержание кортизола в сыворотке крови больных РЯ в 1,9 раза выше данных контрольной группы. Аналогичные данные получены и при исследовании содержания пролактина. Средние значения количественных показателей его содержания превышают показатели нормы в 2,3 раза. Содержание инсулина у всех больных РЯ исследуемых групп ниже показателей в группе здоровых женщин в среднем в 1,4 раза.

Нами выявлены как общие закономерности изменения уровней гормонов, так и некоторые отличия в группах после проведения одного курса ХТ. При изучении содержания кортизола после проведения лекарственной терапии у больных РЯ установлено следующее: уровень гормона снизился во всех группах 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 первого курса ХТ, однако в группе больных, которым проведена ВБХТ, количественное значение данного показателя достоверно ниже по сравнению с аналогичными показателями в 1 и 3 исследуемых группах.

Установлено значительное (в среднем в 1,8 раза) снижение уровней пролактина по сравнению с исследованием до начала проведения ХТ.

Значения данного показателя в группах больных РЯ — ниже исходных данных и приближаются к нормальным величинам контрольной группы после начала проведения адъювантного лечения.

При проведении сравнительного анализа нами установлено, что после первого курса ХТ содержание инсулина возрастает и приближается как к исходным уровням, так и к показателю нормы. Как и в случае с пролактином, так и с кортизолом, у больных РЯ с проведенной ВБХТ отмечено наиболее выраженное восстановление содержания инсулина, тогда как в группе с использованием дозоинтенсивного режима ХТ рост количественного значения данного показателя происходил медленнее. Однако различия в полученных количественных значениях показателя содержания инсулина в исследуемых группах больных РЯ недостоверны, а тенденция к нормализации его значений установлена у всех пациенток, вошедших в настоящее исследование (табл. 1).

Для анализа переносимости больными РЯ комбинированного лечения с использованием различных вариантов адъювантной ХТ нами проведено изучение содержания исследуемых гормонов в сыворотке крови больных РЯ после окончания лечения. Забор материала

производился после проведения последнего курса послеоперационной ХТ.

Проведение лекарственного лечения не оказало существенного влияния на изменение содержания кортизола, инсулина и пролактина в исследуемых группах больных РЯ. Содержание кортизола у всех исследуемых больных продолжало снижаться по сравнению с данными, полученными после проведения первого курса ХТ и приближалось к нормальным значениям группы контроля. Уровни показателя гормона сравнимы у больных, которым проведены различные варианты послеоперационной ХТ. При этом наиболее выражено приближение к нормальным значениям количественного значения показателя у больных, которым была проведена ВБХТ, что, по нашему мнению, указывает на хорошую переносимость пациентками такого способа введения лекарственных препаратов и более быструю адаптацию организма к проводимому лечению. При использовании после операции стандартной схемы ХТ в традиционном режиме введения изменения гормонального статуса больных в сторону нормализации количественных значений показателя содержания кортизола происходили медленнее, чем при использовании ВБХТ. Однако общая тенденция осталась неизменной.

Таблица 1

## Влияние комбинированного лечения на гормональный статус больных РЯ

Группы	Время обследования гормонального статуса	Кортизол (нмоль/л)	Пролактин (нмоль/л)	Инсулин (нмоль/л)
1 n=36	До начала ХТ	879,32±12,23	677,16±37,87	49,99±2,53
	После первого курса ХТ	619,12±1,23	367,67±23,87	59,99±2,55
	После окончания лечения	509,02±1,33	317,77±22,17	61,19±2,05
2 n=32	До начала ХТ	867,20±20,70	661,35±61,50	45,02±5,71
	После первого курса ХТ	597,21±1,71	354,15±21,50	65,22±2,71
	После окончания лечения	491,21±1,43	284,15±21,39	66,02±2,11
3 n=34	До начала ХТ	871,75±25,90	666,36±30,30	47,80±4,30
	После первого курса ХТ	621,75±1,19	376,16±20,30	57,82±2,30
	После окончания лечения	511,52±1,20	306,16±22,37	67,52±2,03
Контроль n=15		451,01±43,50	295,01±51,40	68,01±9,20

Уровень инсулина у всех больных РЯ после окончания лечения сравним как в исследуемых группах, так и в каждой группе по отношению к контрольной. За время проведения различных вариантов послеоперационной ХТ количественные значения данного показателя не изменились как по сравнению с исходными данными, так и по отношению к значению данного показателя в группе здоровых женщин.

Повышенным по сравнению со значением контрольной группы остается уровень пролактина у всех больных РЯ. При этом содержание гормона ниже по сравнению с исходными данными в среднем в 1,3 раза. Отмечается снижение содержания пролактина у всех исследуемых больных РЯ на протяжении проведения адъювантной ХТ в предложенных различных вариантах. Результаты, полученные после окончания лечения у больных в 1 и 3 группах, недостоверно выше значений в контрольной группе. При этом во 2 группе количественные значения данного показателя сравнимы с группой контроля (табл. 1).

Сравнительный анализ количественных значений исследуемых показателей указывает на то, что проведение различных вариантов ХТ не оказало существенного влияния на изменение их содержания у всех больных РЯ. Следует также отметить, что использование ВБХТ не ухудшает условий для нормализации процессов адаптации организма к проведению комбинированного лечения. Учитывая полученные результаты, можно предположить, что использование лекарственной терапии не приводит к существенным нарушениям механизмов адаптации, в отличие от выполнения оперативного вмешательства.

При этом следует отметить, что речь идет о группах больных РЯ, у которых объем операции соответствует оптимальной циторедукции.

## ВЫВОДЫ

1. Установлены некоторые закономерности в изменении гормонального статуса как одного из механизмов адаптации больных РЯ к воздействию на организм фактора острого стресса — различных вариантов адъювантной лекарственной терапии. Выявлена тенденция нормализации количественных значений исследуемых показателей. При проведении адъювантной ХТ в различных предложенных вариантах отмечается снижение содержания кортизола и пролактина, а также повышение уровня инсулина.

2. Проведение лекарственного лечения не оказало существенного влияния на изменение содержания исследуемых гормонов. При этом наиболее выражено приближение к нормальным количественным значениям исследуемых показателей у больных с проведенной ВБХТ, что, по нашему мнению, указывает на хорошую переносимость пациентками такого способа введения лекарственных препаратов и более быструю адаптацию организма к проведению лечения.

Учитывая преимущественное распространение опухоли по брюшине, использование ВБХТ с целью воздействия на оставшиеся метастазы путем создания высокой концентрации препаратов в брюшной полости у больных РЯ III стадии после выполнения оптимальной циторедуктивной операции является *перспективным* направлением ХТ.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Гаркави Л. Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, М. А. Уколова. — Ростов-на-Дону: изд-во Ростовского университета, 1990. — 224 с.
2. Гаркави Л. Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Т. С. Кузьменко. — Москва: Имедис, 1998. — 655 с.
3. Best C. Diagnosis and treatment of ovarian cancer / C. Best, H. Pratt // Nurs. Times. — 2009. — Vol. 95. — P. 6–7.
4. Combined intraperitoneal and intravenous chemotherapy for women with optimally debulked ovarian cancer: results from an intergroup phase II trial / M. Rothenberg, P. Liu, P. Braly [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2013. — Vol. 21. — P. 1313–1319.
5. Crawford S. Guidelines for the management of ovarian cancer / S. Crawford, P. Brunskill // Br. J. Obstet. Gynecol. — 2011. — Vol. 107. — P. 1059–1060.

6. Pharmacokinetic and phase I trial of intraperitoneal carboplatin and ctclosporine in refractory ovarian cancer patients / S. Chambers, J. Chambers, C. Davis [et al.] // Clin. Oncol. — 2012. — Vol. 15. — P. 1945–1952.

7. Phase I feasibility and pharmacologic study of weekly intraperitoneal paclitaxel : a Gynecologic Oncology Group pilot study / P. Francis, E. Rowinsky, J. Schneider [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2015. — Vol. 13. — P. 2961–2967.

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН ХМАПО ПЛАТНИХ ЦИКЛІВ  
СПЕЦІАЛІЗАЦІЙ УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКАРІВ НА 2016 РІК**

**КАФЕДРА ГЕНЕТИКИ, АКУШЕРСТВА, ГІНЕКОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ ПЛОДА**

*Зав. кафедри проф. Л. Г. Назаренко* *тел.: 93-41-87; 93-00-72*

Скринінгові програми в перинатальній медицині (для акушерів-гінекологів, неонатологів, генетиків, лікарів сімейної медицини, лікарів УЗД) 03.10–02.11

Ультразвукова діагностика (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорію) 04.11–02.12

**КАФЕДРА ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ–СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ**

*Зав. кафедри проф. О. М. Корж* *тел.: 725-24-73*

Терапія (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорію) 24.10–22.11

**КАФЕДРА МЕДИЦИНИ НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ ТА МЕДИЦИНИ КАТАСТРОФ**

*Зав. кафедри проф. В. В. Ніконов* *тел.: 715-33-41; 711-29-73*

Медицина невідкладних станів (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорію) 10.10–09.11

**КАФЕДРА ТЕРАПІЇ ТА НЕФРОЛОГІЇ**

*зав. кафедри проф. О. В. Більченко* *тел.: 343-12-98*

Нефрологія (для лікарів-терапевтів) 01.09.2016–04.03.2017

Внутрішні хвороби. Випуск 2016 р. 01.09–30.12

**КАФЕДРА ТРАВМАТОЛОГІЇ, АНЕСТЕЗИОЛОГІЇ ТА ВІЙСЬКОВОЇ ХІРУРГІЇ**

*Зав. кафедри проф. В. Г. Ринденко* *тел.: 711-41-45*

Лікувальні блокади (для ортопедів-травматологів, анестезіологів, невропатологів, нейрохірургів, онкохірургів, фізіотерапевтів, рефлексотерапевтів) 03.10–18.10