

Ю.О. Вінник,
М.Ю. Неффа,
Т.В. Скрицька

Харківська медична академія
післядипломної освіти,

Харківський обласний
клінічний онкологічний
диспансер

Вплив різних варіантів передопераційної хемотерапії на гормональний статус хворих на рак яєчників

Influence of different varieties of pre-operative
chemotherapy on the hormonal status
of the patients with ovarian cancer

Цель работы: Изучение и сравнительный анализ динамики гормонального статуса больных раком яичников (РЯ) при проведении комбинированного лечения с использованием различных вариантов предоперационной химиотерапии (ХТ).

Материалы и методы: Больные РЯ (88 чел.) были разделены на 2 группы. В первую вошли 46 пациенток с проведенной в предоперационном периоде системной ХТ (СХТ), во вторую — 42 больные, которым комбинированное лечение начато с применения внутривентральной ХТ (ВВХТ). Внутривентральную ХТ проводили за 48 часов до оперативного вмешательства с использованием цисплатина в разовой дозе 100 мг/м² в комбинации с внутривенным введением циклофосфамида в разовой дозе 600 мг/м²; СХТ проводили по той же схеме за 21 день до операции. Курсу ХТ предшествовала цитологическая верификация диагноза. Методом радиоиммунологического анализа в сыворотке крови определяли концентрации Т₃, Т₄, ТТГ, кортизола, инсулина и пролактина до начала лечения, после проведения ХТ, в день операции, на 1, 4 и 10-е сутки послеоперационного периода.

Результаты: Установлены общие закономерности динамики содержания гормонов вне зависимости от способа проведения ХТ, которые характеризуются снижением уровня Т₃, повышением концентрации ТТГ, кортизола и пролактина. При сохранении общей закономерности изменения гормонального статуса в послеоперационном периоде выявлены достоверные различия количественного содержания некоторых гормонов: уровень кортизола в 1,3, а инсулина в 2,3 раза выше у больных, которым проведена предоперационная СХТ.

Выводы: Комбинированное лечение с применением неоадьювантной ВВХТ обладает менее выраженным стрессорным воздействием на организм больных РЯ по сравнению с применением предоперационной СХТ.

Ключевые слова: рак яичников, внутривентральная химиотерапия, гормональный статус, системная химиотерапия.

Objective: To study and compare the changes in the hormonal status of the patients with ovarian cancer (OC) at combined treatment with the use of different variants of pre-operative chemotherapy (CT).

Materials and Methods: Eighty-eight patients with ovarian cancer were divided into 2 groups: group 1 — 46 patients who were administered pre-operative intravenous chemotherapy, group 2 — 42 patients, in whom combined treatment was started with intraperitoneal CT chemotherapy. Intraperitoneal chemotherapy was administered 48 hours prior to surgery with the use of cisplatin at a single dose of 100 mg/m² in combination with intravenous injection of cyclophosphamide at a single dose of 600 mg/m². Intravenous chemotherapy was administered according to the same protocol 21 days prior to surgery. CT course was preceded by cytology diagnosis. Radioimmunological assay was used to determine T₃, T₄, TTH, cortisol, insulin and prolactin blood serum concentration before the treatment, after chemotherapy, on the day of the operation, on the 1st, 4th and 10th days after the operation.

Results: General regularities of the changes in the contents of hormones irrespective of the way of chemotherapy administration, which are characterized by reduction in T₃ level, increase of TTH, cortisol and prolactin concentration, were determined. Significant differences in the amount of some hormones were revealed though general regularities of the hormonal status changes did not change. Thus, cortisol level increased 1.3 times and that of insulin increased 2.3 times in the patients who underwent pre-operative intravenous chemotherapy.

Conclusion: Combined treatment with application of pre-operative intraperitoneal chemotherapy has less expressed stress influence on the organism of the patients with ovarian cancer in comparison with administration of pre-operative intravenous chemotherapy.

Key words: ovarian cancer, intraperitoneal chemotherapy, hormonal status, intravenous chemotherapy.

Тісний зв'язок механізмів імунної та ендокринної регуляції в системі гомеостазу, їх участь в адаптаційних реакціях організму, що розвиваються в хворих на рак яєчників (РЯ) у процесі лікування, залишаються предметом докладного вивчення для дослідників. Гормональний статус та особливості його зміни в онкологічних хворих можна розглядати як один

із провідних факторів, що відбиває стресорний вплив пухлини та запровадженого спеціального лікування на організм пухлиноносія [1]. Роботами вітчизняних та зарубіжних дослідників доведено системний вплив самої пухлини на організм хворих, який характеризується підвищенням порогу чутливості в системі гіпоталамус — гіпофіз, а також ослабленням

клітинної ланки імунітету, з одного боку, та підсиленням функції надниркових залоз, з іншого (так звана «стресорна дія пухлини»), що, в свою чергу, призводить до зміни проти-пухлинної резистентності організму [2, 3].

Через вираженість змін ендокринної системи в хворих на РЯ та її роль у регуляції загальної адаптаційної реакції організму створюється несприятливий фон для проведення спеціального лікування цієї категорії пацієнток [4].

Операційна травма, а також лікарська терапія спричиняють серію адаптаційних реакцій, сприятливе завершення яких може статися лише за умов гормонально-метаболічного балансу. Всі лікувальні заходи, застосовувані нині для корекції патологічних проявів стресу при проведенні хемотерапії (ХТ) та в ранньому післяопераційному періоді, спрямовані на зниження надмірних токсичних, метаболічних впливів та дефіциту окисників. Часто цих методів недостатньо, вони дають короточасний ефект у зв'язку з тим, що лікують наслідок, а не причину, враховуючи недостатню інформацію та засоби впливу на порушення нейроендокринної регуляції, яка відіграє провідну роль у розвитку цілого комплексу патологічних проявів стресу на клітинному, органному та системному рівнях [5, 6].

Розлади гормональної регуляції у хворих на РЯ, що призводять до зниження реактивності організму, багато в чому обмежують можливості проведення спеціального лікування — комбінованих оперативних утручань та поліхемотерапії. Вивчення та корекція регуляторних механізмів адаптаційних реакцій із застосуванням нових підходів та методів є перспективним напрямком сучасної медицини [7, 8].

Метою цього дослідження було вивчення та порівняльний аналіз динаміки гормонального статусу хворих на РЯ при проведенні комбінованого лікування із застосуванням різних варіантів передопераційної ХТ.

Методика дослідження

Обстежено 88 хворих на РЯ, яким протягом 1999–2001 рр. було проведено комбіноване лікування на базі Харківського обласного клінічного онкологічного диспансеру. До першої групи ввійшли 46 хворих на РЯ, яким у передопераційному періоді здійснено системну ХТ (СХТ). Середній вік пацієнтів становив 53 роки. У більшості — 40 ($87,0 \pm 3,2\%$) пацієнток — встановлено III ст. захворювання, у 6 ($13,0 \pm 1,6\%$) — IV ст. У всіх хворих виявлено епітеліальні пухлини яєчників, із них у 35 серозну аденокарциному. Асцитна форма захворювання відзначена у всіх хворих на РЯ. Екстирпація матки з придатками (ЕМП) та екстирпація великого сальника (ЕС) виконана 33 ($71,7 \pm 4,4\%$) пацієнткам, надпівхова ампутація матки з придатками (НАМП) та ЕС — 13 ($28,3 \pm 2,7\%$).

Другу групу склали 42 хворі на РЯ, яким у передопераційному періоді була проведена внутріочеревинна ХТ (ВОХТ). Середній вік хворих становив 55 років. У 37 ($88,1 \pm 4,1\%$) пацієнток встановлено III ст. хвороби, IV ст. — у 5 ($11,9 \pm 1,8\%$). У всіх хворих виявлено епітеліальні пухлини яєчників, більшість ($80,9 \pm 4,4\%$) випадків становили серозні аденокарциноми. Наявність асциту встановлено в усіх хворих; ЕМП та ЕС виконано 30 ($71,4 \pm 4,8\%$), НАМП та ЕС — 12 ($28,6 \pm 2,4\%$) хворим на РЯ.

Контрольну групу склали 10 практично здорових жінок.

Проведенню курсу ХТ у всіх хворих передувала цитологічна верифікація діагнозу та максимальна евакуація асциту. Спеціальних критеріїв при відборі хворих на РЯ для проведення ВОХТ не було.

Передопераційну ХТ проводили за схемою циклофосфамід–цисплатин в дозах $600 - 100 \text{ мг/м}^2$. Інтервал між курсом СХТ та оперативним утручанням становив 21 день, між курсом ВОХТ та операцією — 48 годин.

Методом радіоімунного аналізу в сироватці крові хворих на РЯ визначали кількісний вміст T_3 , T_4 , ТТГ, кортизолу, інсуліну та пролактину. Дослідження проводили до початку лікування, після проведення курсу ХТ, у день операції, на 1, 4 та 10-ту добу післяопераційного періоду.

Результати та їх обговорення

Аналіз даних дослідження виявив ряд універсальних змін, характерних для хронічного стресу, зумовленого наявністю власне пухлини в організмі хворих на РЯ. Наші дані вказують на напруження тироїдної системи у вигляді збільшення рівня T_4 в 1,8 разу та зменшення концентрації T_3 в середньому в 1,2 разу.

В усіх досліджуваних хворих на РЯ був вірогідно підвищений вміст пролактину до проведення спеціального лікування порівняно з контрольними даними.

Не встановлено закономірності, характерної для зміни рівня ТТГ, кортизолу та інсуліну, у хворих на РЯ під впливом пухлинного подраз-

Таблиця 1 — Вплив передопераційної ХТ на гормональний статус хворих на РЯ
 Table 1 — Influence of pre-operative CT on the hormonal status of the patients with OC

Показник	До хемотерапії		Після хемотерапії		Контроль (n = 10)
	1-ша група (n = 46)	2-га група (n = 42)	1-ша група (n = 46)	2-га група (n = 42)	
T ₃ , нмоль/л	1,68 ± 0,36*	1,62 ± 0,06*	1,16 ± 0,14*	1,68 ± 0,08	1,86 ± 0,09
T ₄ , нмоль/л	120,80 ± 19,70*	114,60 ± 18,01*	138,01 ± 4,10*	109,40 ± 4,53*	70,01 ± 2,70
ТТГ, ммОд/л	2,43 ± 0,15	2,59 ± 0,28	4,88 ± 0,60*	4,49 ± 0,40*	2,50 ± 0,17
Кортизол, нмоль/л	446,80 ± 32,80	447,10 ± 17,23	729,72 ± 24,15*	587,09 ± 23,20*	451,01 ± 43,50
Інсулін, нмоль/л	70,28 ± 15,29	72,33 ± 10,30	114,40 ± 3,70*	105,09 ± 9,20*	68,01 ± 9,20
Пролактин, нмоль/л	335,90 ± 45,40*	339,28 ± 26,61*	696,04 ± 26,07*	491,70 ± 57,40*	295,01 ± 51,40

Примітка. * — імовірність відмінності від контролю (p < 0,05).

ника. Кількісні значення концентрації цих гормонів вірогідно не відрізнялися від відповідних показників групи здорових жінок.

Вплив проведеної передопераційної ХТ на гормональний статус хворих на РЯ наведено в табл. 1.

Установлено загальні закономірності динаміки вмісту досліджуваних гормонів незалежно від способу введення хемопрепаратів, які характеризуються підвищенням концентрації ТТГ, кортизолу та пролактину. При цьому кількісний вміст T₄ після проведення ВОХТ знижується, тоді як після застосування СХТ відзначається підвищення його концентрації. Порівнянням показників рівнів кортизолу та T₃ після проведення ХТ встановлено, що СХТ має більш виражену стресорну дію, ніж ВОХТ: вміст кортизолу в 1,2 разу вищий, а рівень T₃ в 1,5 разу нижчий, ніж у хворих на РЯ після проведення передопераційної СХТ порівняно із застосуванням передопераційної ВОХТ. Слід звернути увагу на збільшення концентрації пролактину після проведення курсу ХТ. Вміст гормону в сироватці крові в 2 рази перевищує вихідний рівень у хворих на РЯ після застосування СХТ, в 1,5 разу — після проведення ВОХТ та в 2,5 разу — кількісне значення відповідного показника в контрольній групі.

При дослідженні в день операції в хворих на РЯ 1-ї групи відзначається вірогідне зниження вмісту T₄, кортизолу, інсуліну та пролактину,

підвищення рівня T₃ порівняно з даними, отриманими після проведення курсу лікарської терапії.

Після проведення передопераційної ВОХТ знижується вміст T₃.

Концентрація гормону при дослідженні в день операції склала 1,28 ± 0,08 нмоль/л, тоді як у хворих на РЯ із проведеною СХТ цей показник відзначено на рівні 1,52 ± 0,08 нмоль/л, а в групі здорових жінок — 1,86 ± 0,09 нмоль/л. На відміну від даних 1-ї групи у хворих, яким було проведено ВОХТ, не встановлено динаміку рівнів кортизолу (587,09 ± 23,20 нмоль/л після проведення ХТ та 547,10 ± 17,23 нмоль/л у день операції, p < 0,05). При цьому концентрація даного гормону вірогідно відрізняється від відповідного показника в групі хворих, яким проведено СХТ. Динаміку вмісту інсуліну в хворих 2-ї групи не встановлено. Концентрація гормону вірогідно перевищує кількісні значення як 1-ї групи, так і контрольної. Дані наведено в табл. 2.

Встановлено різноспрямовані зміни кількісних значень вмісту пролактину залежно від термінів і способу проведення передопераційної ХТ. При дослідженні в день операції виявлено вірогідне зниження рівня пролактину в хворих на РЯ із передопераційною СХТ. При цьому кількісне значення даного показника залишається підвищеним порівняно з даними контрольної групи. Після проведення ВОХТ

Таблиця 2 — Динаміка гормонального статусу хворих на РЯ у процесі лікування
Table 2 — Changes in the hormonal status of the patients with OC during treatment

Показник	Час дослідження	Група		
		1-ша (n = 46)	2-га (n = 42)	Контроль (n = 10)
Т ₃ , нмоль/л	до операції	1,52 ± 0,08*	1,28 ± 0,08*	1,86 ± 0,09
	1-ша доба	1,08 ± 0,08*	1,14 ± 0,05*	
	4-та доба	0,90 ± 0,04*	1,21 ± 0,08*	
	10-та доба	1,51 ± 0,40	1,52 ± 0,05	
Т ₄ , нмоль/л	до операції	119,50 ± 2,90*	112,90 ± 3,80*	70,01 ± 2,70
	1-ша доба	129,50 ± 3,75*	125,01 ± 5,52*	
	4-та доба	120,30 ± 4,50*	109,50 ± 3,75*	
	10-та доба	121,10 ± 4,40*	113,30 ± 7,80*	
ТТГ, мМОд/л	до операції	5,15 ± 0,50*	4,57 ± 0,56* p < 0,05	2,50 ± 0,17
	1-ша доба	5,23 ± 0,40*	5,21 ± 3,60*	
	4-та доба	10,39 ± 1,64*	5,66 ± 1,05* p < 0,05	
	10-та доба	9,89 ± 1,43*	6,18 ± 0,70* p < 0,05	
Кортизол, нмоль/л	до операції	665,75 ± 26,60*	547,10 ± 17,23*	451,01 ± 43,50
	1-ша доба	799,94 ± 12,23*	557,20 ± 20,70* p < 0,05	
	4-та доба	818,55 ± 21,12*	530,67 ± 19,84* p < 0,05	
	10-та доба	670,03 ± 16,80*	540,31 ± 10,60*	
Інсулін, нмоль/л	до операції	87,501 ± 4,60	100,14 ± 5,71*	68,01 ± 9,20
	1-ша доба	226,30 ± 10,70*	127,50 ± 24,60* p < 0,05	
	4-та доба	157,80 ± 8,50*	105,09 ± 9,20* p < 0,05	
	10-та доба	90,68 ± 4,30	100,40 ± 7,70*	
Пролактин, нмоль/л	до операції	434,84 ± 29,90*	480,76 ± 33,20* p < 0,05	295,01 ± 51,40
	1-ша доба	677,16 ± 37,87*	761,35 ± 61,50* p < 0,05	
	4-та доба	920,23 ± 53,82*	692,53 ± 36,60* p < 0,05	
	10-та доба	831,48 ± 42,07*	629,88 ± 24,04* p < 0,05	

Примітка. * — імовірна відмінність від контролю (p < 0,05).

змін кількісного вмісту пролактину не встановлено.

Після проведення оперативного втручання виявлено загальні закономірності в змінні гормонального статусу всіх досліджуваних хворих на РЯ. В ранньому післяопераційному періоді (1-ша доба) відзначено зниження концентрації Т₃, підвищення вмісту Т₄, ТТГ, кортизолу, інсуліну та пролактину. На 10-ту добу післяопераційного періоду наближаються до передопераційних значень рівні Т₄, кортизолу, інсуліну і залишаються підвищеними концентрації ТТГ та пролактину.

Однак при збереженні загальної закономірності змін гормонального статусу, що

відбуваються в досліджуваних групах хворих на РЯ в післяопераційному періоді, встановлено вірогідні відмінності показників кількісного вмісту деяких гормонів у процесі дослідження в цей період. У хворих 2-ї групи на 10-ту добу після операції рівень Т₃ вірогідно вище доопераційного значення даного показника, тоді як у 1-й групі кількісний вміст гормону в сироватці крові пацієнок до операції та на 10-ту добу після неї вірогідно не відрізняється. На 4-ту добу після операції рівень кортизолу в 1,5 разу вищий у хворих, яким була проведена передопераційна СХТ, порівняно з пацієнтками з передопераційною ВОХТ.

Привертають увагу підвищені рівні пролактину на 10-ту добу після операції в усіх хворих на РЯ. При цьому в пацієнток, у яких при комбінованому лікуванні була застосована передопераційна ВОХТ у запропонованому інтервалі введення, вміст гормону вірогідно нижчий за відповідний показник у групі хворих на РЯ, яким проведено передопераційну СХТ у традиційному режимі введення: 1-ша група — $831,48 \pm 42,07$ нмоль/л, 2-га група — $629,88 \pm 24,04$ нмоль/л ($p < 0,05$).

Отже, одержані результати свідчать про те, що комбіноване лікування із застосуванням передопераційної ВОХТ приводить до менш виражених порівняно із СХТ порушень гормональної регуляції процесів адаптації у хворих на поширений РЯ.

Зниження стресорного впливу запропонованого способу передопераційної ХТ характеризується відсутністю динаміки кількісних значень показника концентрації T_3 , а також менш вираженим, порівняно із застосуванням СХТ, збільшенням рівнів кортизолу та пролактину після проведення курсу лікарської терапії.

ВИСНОВКИ

1. Зміни гормонального статусу в хворих на поширений РЯ, що виникають під впливом безпосередньо пухлини, характеризуються зниженням концентрації T_3 в 1,2 разу, збільшенням вмісту T_4 в 1,8 разу, ТТГ в 1,9 разу та пролактину в 1,2 разу порівняно з контрольними даними. Закономірностей змінення рівнів інсуліну та кортизолу у відповідь на дію пухлинного подразника не встановлено.

2. Ступінь стресорного впливу на організм хворих з поширеним РЯ комбінованого лікування із застосуванням ВОХТ за 48 годин до оперативного втручання нижчий, ніж при застосуванні передопераційної СХТ у традиційному режимі введення. Після проведен-

ня передопераційної ВОХТ на 10-ту добу післяопераційного періоду концентрація кортизолу в 1,2, а пролактину — в 1,5 разу нижча, ніж у хворих із проведеною передопераційною СХТ.

Література

1. Ахметов М.Г., Колосова Р.Т. Эффект физической стрессовой нагрузки на рост экспериментальной опухоли // *Материалы I съезда онкологов стран СНГ*. — М., 1996. — Ч. 2. — С. 447.
2. Балабанин М.И., Герасимов Г.А., Магомелова З.Б. Возможности медикаментозного регулирования нарушений гипоталамо-гипофизарной системы. — М.: Медицина, 1983. — С. 134–138.
3. Гаркави Л., Шихлярова А., Барсукова Л., Марьяновская Г. и др. Взаимоотношение опухоли и организма при развитии различных неспецифических адаптационных реакций / *Материалы II съезда онкологов стран СНГ*. — К., 2000. — С. 39.
4. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. — Ростов-на-Дону, 1990. — 128 с.
5. Ганцев Ш.Х., Решетова Л.А., Карбанов Г.Н. Некоторые особенности предоперационной подготовки больных с распространенными формами рака яичников // *Матер. межрегион. конф. «Актуальные вопросы мед. радиологии»*. — Челябинск, 1997. — С. 63–65.
6. Selie H. *Stress, cancer and mind / Cancer, stress and death*. — London: NY-L, 1981. — P. 11–21.
7. Рябов Г.А., Бобков А.И., Савчук Б.Д. и др. // *Анестезиол. и реаниматол.* — 1989. — № 3. — С. 11–15.

Дата надходження: 05.07.2002.

Адреса для листування:
Вінник Юрій Олексійович,
вул. Корчагінців, 58, ХМАПО, Харків, 61176, Україна