Показатели свободнорадикального окисления в диагностическом комплексе оценки эффективности неоадъювантной полихимиотерапии при раке яичников

М. В. Князева, А. В. Прокопюк

https://doi.org/10.31174/SEND-NT2018-157VI17-21

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина,
Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина
Corresponding author. E-mail: m_knyazyeva@ukr.net

Paper received 28.01.18; Accepted for publication 05.02.18.

Аннотация. Работа посвящена проблеме повышения эффективности лечения рака яичников III-IV стадий. Диагностический комплекс количественных критериев оценки эффективности неоадъювантной полихимиотерапии (НПХТ) больных раком яичников (РЯ) поздних стадий, включающий количественные клинические, морфологические, ультразвуковые и биохимические критерии, предлагается дополнить показателями перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной активности (АОА). Предложенный диагностический комплекс позволяет повысить эффективность лечения рака яичников III-IV стадий от уровня результатов лечения с применением химиотерапии без операции до уровня лечения у больных с операцией на первом этапе лечения.

Ключевые слова: *рак яичников, неоадъювантная полихимиотерапия (1-6 курсов), диагностический комплекс количественных критериев оценки эффективности лечения.*

Введение. Рак яичников (РЯ) занимает пятое место в общей структуре онкологической смертности женщин и первое- среди опухолей женских половых органов [2,4]. Стандартным методом лечения поздних стадий РЯ является хирургическая циторедукция видимых опухолевых очагов в брюшной полости с последующими циклами полихимиотерапии (ПХТ) препаратами платины и таксанами [4,8,12]. В случаях местнораспространенного опухолевого процесса при РЯ поздних стадий лечение начинают с неоадъювантной полихимиотерапии (НПХТ) с последующей циторедуктивной операцией. Больные этой категории подвергаются НПХТ на первом этапе лечения, поскольку ее использование приводит клинически к уменьшению опухолевого конгломерата и повышению подвижности опухоли, снижению объема или полному исчезновению жидкости в брюшной и плевральной полостях, торможению роста метастазов разной локализации или их полному исчезновению, после чего может быть рассмотрен вопрос о возможности проведения операции [2,8]. Объем терапевтических действий, необходимых для уничтожения чувствительных опухолевых клонов, составляет 6 курсов (2-3 НПХТ), однако в этом вопросе нет единого мнения специалистов [8,13]. Одним из наиболее актуальных подходов к лечению больных РЯ с улучшением показателей выживаемости является поиск количественных критериев оценки эффективности НПХТ больных РЯ III-IV стадий, в число которых могут быть включены продукты ПОЛ и АОА как показатели степени деструкции опухолевой ткани. Следует отметить, что до настоящего времени вопрос о возможности проведения операции после проведения НПХТ полностью зависел от квалификации врача и его интуиции.

Краткий обзор публикаций по теме. Как известно, несмотря на изучение большого количества молекулярных маркеров при развитии опухолей различной локализации, в том числе РЯ, серьезной проблемой остается поиск количественных критериев оценки эффективности НПХТ у больных РЯ по результатам УЗИ, КТ, МРТ, молекулярно-биологических и биохимических исследований [1-3].

В соответствии с теорией А.А. Богомольца (о физиологической системе соединительной ткани - СТ), которую творчески развили Р.Е. Кавецкий (теория взаимосвязи опухоли и организма), Л.И. Слуцкий (о роли СТ в реакциях организма на химиотерапию опухолей, диагностическую роль гликозаминогликанов – ГАГ), перспективным является изучение компонентов СТ как критериев эффективности НПХТ больных РЯ [2-5;15-16]. Кроме того, по данным [6-7], выявленная взаимосвязь между ПОЛ, АОА и метаболической активностью опухоли является информативной для прогноза клинического течения РЯ и повышения эффективности его лечения.

Цель – определить возможность повышения эффективности лечения больных РЯ III-IV стадий путем разработки комплекса количественных критериев оценки эффективности НПХТ на основе изучения клинических, ультразвуковых, морфологических характеристик, показателей СТ и ПОЛ.

Материалы и методы. Были обследованы 146 больных РЯ III-IV стадий. I основную группу составили 82 больные РЯ III-IV стадий, которым на первом этапе комбинированного лечения была проведена НПХТ (1-6 курсов), а на втором- операция (ОП) с последующей ПХТ (НПХТ+ОП). II (контрольную) группу составили 44 больные РЯ III-IV стадий, которым на первом этапе комбинированного лечения была проведена операция, а в послеоперационном периоде проведено 6 курсов ПХТ (ОП+ПХТ); III группа – 20 больных РЯ III-IV стадий, которым была назначена только ПХТ (6 курсов) в связи с наличием противопоказаний к оперативному вмешательству (результаты обследования этой группы использовались как контроль к данным по выживаемости). Операционный материал с доброкачественными опухолями яичников (ДОЯ) служил контролем при исследовании гликозаминогликанов (ГАГ) в опухолях яичников. Сыворотка крови больных с ДОЯ и практически здоровых женщин служила контролем при исследовании концентрации ГАГ в сыворотке крови больных РЯ. Все больные были обследованы с использованием общепринятых клинических и лабораторных методов. УЗИ органов малого таза и брюшной полости проводили

 ©M. V. Knyazyeva, A. V. Prokopyuk 2018

на аппарате «Aloka» модели SSD 1100. Оценивали следующие ультразвуковые характеристики: размеры опухоли и метастазов различной локализации, метастатические изменения сальника, наличие или отсутствие асцитической жидкости до начала лечения и в процессе проведения НПХТ. Морфологическое изучение опухолевой ткани производили универсальными методами. Определяли экспрессию маркера пролиферации Ki-67 иммуногистохимическим методом. Биохимические исследования включали определение в сыворотке крови суммарного содержания ГАГ и их фракций мо методу Штерн М.Р. с соавт., карбогидратного антигена СА25, продуктов ПОЛ- диеновых конъюгатов – ДК, малонового диальдегида- МДА, суммарной АОА спектрофотометрическими методами. В ткани опухоли определяли суммарное содержание ГАГ и их фракций по методу Shiller S. в модификации Слуцкого Л.И., оксипролин по Stegemann H., тирозин – по методу Слуцкого Л.И., глюкозамин – по Boas N.P., гексуроновые кислоты по Bitter T. и Muir H.M. , ДК, МДА, АОА. Биологический материал для биохимических исследований отбирали в наиболее многочисленной группе больных РЯ III-IV стадий с серозной аденокарциномой. Для контроля исследований биохимических параметров крови и тканей опухолей использовали доброкачественные опухоли яичников 25 больных и сыворотку крови 30 здоровых женщин соответствующего возраста. Для характеристики эффективности лечения больных оценивали: частоту возникновения ремиссии, длительность безрецидивного периода и выживаемость через 1-3 года. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ STATGRAPHICS Plus 5.0 и SPSS for Windows Release10.0.5, а также пакета программ Excel [8,13,14].

Результаты и их обсуждение. Было установлено, что при увеличении количества курсов НПХТ от 1-2 до 3-4 и 5-6 размеры конгломерата уменьшались соответственно на 10-15%, 20-30% до значений менее 50% от первоначальных . Структура опухоли у 93,1% больных становилась более гетерогенной за счет участков повышенной гетерогенности, контур – более четким. Если до лечения выявлялась асцитическая жидкость (1-10л), то под действием НПХТ асцитическая жидкость, как и метастатический плеврит, не выявлялись практически у всех больных после 1-2 курсов. Метастаз в ректо-влагалищной перегородке под действием НПХТ снижался в среднем на 10-15% после 1-2 курсов НПХТ, на 20-30%- после 3-4 курсов, на 50-30% от первичных размеров после 5-6 курсов. У некоторых больных после 6 курсов НПХТ он совсем не определялся. Толщина сальника в процессе увеличения количества курсов НПХТ от 1-2 до 5-6 уменьшалась на 1-3 см. Под действием НПХТ размеры субкапсулярных метастазов в среднем уменьшались после 1-2 курсов на 10-20%, после 3-4 курсов у 67,9% размеры образования уменьшались на 40-60%, а после 5-6 курсов у 23 больных из 78- исчезали. Эти данные согласовывались с результатами, полученными при ревизии органов малого таза и брюшной полости во время операции. Морфологические изменения, выявленные при исследовании опухолей у больных РЯ III-IV стадий после проведенной операции, которой предшествовала НПХТ (1-2, 3-4, 5-6 курсов), подтвердили вывод, полученный при обобщении УЗИ-характеристик о том, что у этой категории больных, неоперабельных на первом этапе комбинированного лечения, проведение 3-4 и 5-6 курсов НПХТ в большинстве случаев демонстрирует больший терапевтический эффект, чем проведение 1-2 курсов. Наиболее чувствительными к проведению разного количества курсов НПХТ из всех исследованных нами типов опухолей, являются серозные эпителиальные опухоли с низкой и умеренной дифференцировкой. Это подтверждается появлением расширенных очагов некроза в опухоли с наличием в них ядерного детрита, а также апоптоза опухолевых клеток на разных стадиях их гибели. В процессе увеличения количества курсов НПХТ в опухоли появляются типовые апоптические структуры в виде «тутовых ягод» с пустыми ядрами, имеющими только кариолемму. При исследовании маркера пролиферации клеток Ki-67 было установлено, что средняя пролиферативная активность серозного рака яичников без НПХТ составляет 40,3%, что достоверно выше, чем средняя пролиферативная активность серозного РЯ после проведения НПХТ- 11,8% ($p<0,05$). Чем больше чувствительность опухоли к действию химиопрепаратов, тем меньше значение индекса пролиферации. Результаты исследования биохимических компонентов соединительной ткани (СТ) в крови и опухолях больных РЯ III-IV стадий показал, что применение 1 курса НПХТ привело к достоверному снижению суммарных хондроитинсульфатов (0,8±0,07ед) по сравнению с их содержанием у больных РЯ до лечения (1,02±0,08 ед). После 2 курса НПХТ их содержание снижалось (0,64±0,06 ед) по сравнению с предыдущим воздействием и оставалось на том же уровне после 3-4 и 5-6 курсов НПХТ (0,65±0,05; 0,65±0,07; 0,65±0,07), соответственно, однако эти значения были выше нормы (0,08±0,02ед). Отмечено также снижение содержание суммарных ГАГ и отдельных фракций до значений более низких, чем при РЯ до лечения, а в отдельных случаях - до нормы как результат торможения инвазии РЯ [], повышение в опухоли содержания коллагеновых белков (по оксипролину) и снижение содержания неколлагеновых белков (по тирозину), что отражает усиление развития стромы и торможение развития паренхимы под влиянием НПХТ. Содержание СА125 снижалось от 501,8±21,50 МЕ/мл в сыворотке крови больных перед началом лечения до 3,6% после 5-6 курсов НПХТ. Полученные данные позволили индивидуализировать количество курсов НПХТ для больных РЯ и повысить эффективность их лечения.

Следует отметить, что изучение состояния ПОЛ и АОА у больных РЯ III-IV стадий в сыворотке крови после завершения НПХТ показало повышенный уровень ДК (230-240% по сравнению с сывороткой крови здоровых людей), МДА (120-130%), сниженное содержание суммарных липидов (57-61%) и АОА (45-50% по сравнению с контролем). Сравнение этих данных с результатами исследования тех же показателей в сыворотке крови больных РЯ III-IV стадий с операцией на первом этапе лечения показало отсутствие достоверных различий, что может свидетельствовать об эффективности НПХТ, проведение которой сближает результаты проведения двух вариантов лечения РЯ. Эти данные позволяют дополнить комплекс коли-

чественных клинических, морфологических, ультразвуковых и биохимических критериев оценки эффективности НПХТ при РЯ III-IV стадий такими параметрами как ДК, МДА и АОА в сыворотке крови, что имеет огромное значение в решении вопроса о возможности проведения циторедуктивной операции после данного количества курсов НПХТ в условиях отсутствия результатов гистологического исследования опухоли. Исследование содержания продуктов ПОЛ и уровня АОА в тканях опухоли показало сниженную АОА при двух вариантах лечения (50-55% по сравнению с этим параметром в доброкачественной опухоли), снижение содержания общих липидов после НПХТ (68-73%), в то время как в опухоли без НПХТ содержание липидов составляло 150-157%. Содержание таких первичных продуктов ПОЛ как ДК после проведения НПХТ составляло 355-365% и было выше, чем в опухоли больных с операцией на первом этапе лечения (255-265%), в то время как содержание МДА было 80-87% и 140-147%, соответственно. Это может свидетельствовать о том, что активность процессов ПОЛ в опухолях при двух вариантах лечения преобладает над активностью антиоксидантной системы, работа которой при НПХТ сводится в основном к нейтрализации вторичных продуктов ПОЛ, а при варианте лечения с операцией на первом этапе – к нейтрализации первичных продуктов ПОЛ.

Выводы. Полученные результаты позволили разработать диагностический комплекс количественных критериев оценки эффективности НПХТ, а результаты биохимических исследований дополнить показателями ПОЛ и АОА. Предложенный комплекс позволяет индивидуализировать количество курсов НПХТ для каждой больной РЯ III-IV стадией РЯ рспространенных форм и повысить эффективность лечения от уровня показателей у больных с использованием полихимиотерапии без операции до уровня таковых у пациенток с операцией на первом этапе лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонеева И.И. Перекисное окисление липидов и ферментативное звено антиоксидантной системы крови при раке яичников // Казан.мед.журнал.-2006.-№3.-С.158-166.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии.- СПб: ООО Издательство Фолиант», 2002.- 542 с.
3. Безбородова О.А., Немцова Е.Р., Александрова Л.Н. и др. Оценка детоксирующего действия препарата «ремаксол» на экспериментальной модели токсикоза индуцированного цисплатином // Эксперимент.клин.фармакол.-2011.-№3.-С.26-31.
4. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных.-СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ»,-2004.-336 с.
5. Добровольская М.М., Кормош Н.Г., Горожанская Э.Г. Нарушения свободнорадикальных процессов у онкологических больных // V международная крымская конф. «Окислительный стресс и свободнорадикальные патологии».- Программа и тезисы докладов, Судак, Крым, Украина, 2009.-С.20.
6. Заплутанов В.А., Коваленко А.Л., Дельвиг-Каменская Т.Ю., Романцов М.Г., Суханов Д.С., Либеранская О.М. Ремаксол: эксперимент и клиника.Сборник экспериментальных и клинических научных работ, процитированных в Pab-Med в 2013 году (база данных медицинских и биологических публикаций)/ Под ред. Н.А. Пересадина.- Санкт-Петербург, 2014 .-144с.
7. Коваленко Л.А., Петров А.Ю., Суханов Д.С. и др. Ремаксол- препарат для восстановления системы антиоксидантной защиты при поражении печени циклофосфаном в эксперименте // Эксперимент.клин.фармакол.-2011.-№1.-С.32-35.
8. Павлова Т.Д., Князева М.В., Прокопюк А.В. Онкогинекология (учебное пособие для врачей онкогинекологов и акушеров-гинекологов)-2-е изд., испр. и доп.-Х.: Вид-во ТОВ «Щедра садиба плюс», 2014.-380с.
9. Поддубная И.В., Орел Н.Ф. Осложнения противоопухолевой химиотерапии, терапия неотложных состояний // Рук. по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Переводчиковой Н.И., М.,2011.-С.423-445.
10. Суханов Д.С., Коваленко А.Л., Романцев М.Г. и др. Цитопротекторная активность сукцинатсодержащих препаратов на функциональную активность печени в эксперименте // Эксперимент.клин.фармакол.-2010.-№8.-С.35-38.
11. Черенков В.Г., Петров А.Б., Васильева Т.М., Строженков М.М. Возможности «ремаксола» для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных // Вопросы онкологии, №3.-Т.59(3).-2013.-С.369-374.
12. Bozetti F.,Mori V. Nutritional support and tumour growth in humans: a narrative review of the literature // Clin. Nutr.-2009.-Vol.28.-P.226-230.
13. Knyazyeva M., Prokopyuk A. Targeting ovarian cancer at the molecular mechanisms level of the treatment efficiency increase // The FEBS Journal, 2013.- St. Petersburg, Russia.-V.280.- Supplement1.-P. 389.
14. Knyazyeva M., Prokopyuk A., Pavlova T. Connective tissue metabolism markers for increase of ovarian cancer efficiency treatment // The FEBS Journal, 2014.- Paris, France.-V.281.-Supplement1.- TUE-378.-P. 565.
15. Knyazyeva M.V., Prokopyuk A.V. Clinical and biochemical criteria for evaluating the efficiency of neoadjuvant chemotherapy in patients having ovarian cancer of III-IV stages // Fundamental and applied sciences today XII, 2017.- North Charleston, SC, USA 29406.-V.2.-P.29-33.
16. Knyazyeva M.V., Prokopyuk A.V. About individual approach to application of neoadjuvant chemotherapy at ovarian cancer of III-IV stages // Fundamantalis scientiam (Spanish scientific Journal).-Madrid.- 2017, N9. -P. 39-42.

REFERENCES

1. Antoneeva I.I. Lipid Peroxidation and Enzymatic Link of the Antioxidant System of Blood in Ovarian Cancer // Kazan.med.journal.-2006.-№3.-C.158-166.
2. Bohman Ya.V. Guide to oncogynecology.- SPb: OOO Edition Pholiant», 2002.- 542 c.
3. Bezborodova O.A., Nemtsova E.R., Alexandrova L.N. et al. Evaluation of the detoxifying effect of the drug "remaxol" on the experimental model of toxicity induced by cisplatin // Experiment.klin.pharmakol.-2011.-№3.-C.26-31.
4. Vinokurov V.L. Ovarian cancer: the patterns of metastasis and the choice of adequate treatment for patients.- SPb: OOO Edition Pholiant»,-2004.-336 c.
5. Dobrovolskaya M.M., Kormosh N.G., Gorozhanskaya E.G. Violations of free-radical processes in cancer patients // V International Crimean Conf. "Oxidative stress and free radical pathologies." - Program and Abstracts of Reports, Sudak, Crimea, Ukraine, 2009.-C.20.
6. Zaplutanov V.A., Kovalenko A.L., Delvig-Kamenskaya T.U., Romantsev M.G., Sukhanov D.S., Liberanskaya O.M. Remaxol: an experiment and a clinic. A collection of experi-

mental and clinical scientific papers cited in Pab-Med in 2013 (a database of medical and biological publications), Ed. ON. Peresadina - St. Petersburg , 2014 .-144c.
7. Kovalenko A.L., Petrov A.Yu., Sukhanov D.S. et al. Remaxol-preparation for restoration of the system of antioxidant protection in liver damage by cyclophosphamide in the experiment // Experiment.clin.pharmakol.-2011.-№1.-C.32-35.
8. Pavlova T.D., Knyazyeva M.V., Prokopyuk A.V. Oncogynecology (a training manual for oncogynecologists and obstetrician-gynecologists) -2nd ed., Rev. and additional -H .: View of "Shedra Sadiba Plus" Ltd. , 2014.-380c.
9. Poddubnaya I.V., Orelл N.F. Complications of antitumor chemotherapy, therapy of urgent conditions // Hand. on chemotherapy of neoplastic diseases / Ed. Translator NI, M.,2011.-C.423-445.
10. Sukhanov DS, Kovalenko AL, Romantsev MG. and others. The cytoprotective activity of succinate-containing preparations on the functional activity of the liver in the experiment // Experiment.clin.pharmakol.-2010.-No. 8.-P.35-38.
11. Cherenkov VG, Petrov AB, Vasilyeva TM, Strozhenkov MM Possibilities of "remaxol" for the prophylaxis of toxic hepatitis during chemotherapy of oncological patients // Oncology questions, №3.-T.59 (3) .- 2013.-C.369-374.

Parameters of free radical oxidation in the diagnostic complex for evaluating the effectiveness of neoadjuvant polychemotherapy in ovarian cancer

M. V. Knyazyeva, A. V. Prokopyuk

Abstract. The work is devoted to the problem of increasing the effectiveness of treatment of ovarian cancer of III-IV stages. The diagnostic complex of quantitative criteria for evaluating the effectiveness of neoadjuvant polychemotherapy (NPHT) in patients with ovarian cancer (OC) of late stages including quantitative clinical, morphological, ultrasonic and biochemical criteria is suggested to be supplemented with indicators of lipid peroxidation (LPO) and antioxidant activity (AOA). The proposed diagnostic complex allows to increase the effectiveness of treatment of ovarian cancer III-IV stages from the level of results of treatment with the use of chemotherapy without surgery to the level of treatment in patients with the operation in the first stage of treatment.

Keywords: *ovarian cancer, neoadjuvant polychemotherapy (1-6 courses), diagnostic complex of quantitative criteria for evaluating the effectiveness of treatment.*