

I. В. Тишук

Буковинська державна медична академія, Чернівці, Україна

Ключові слова: рак молочної залози, мелатонін, неoad'ювантна поліхіміотерапія.

НАВЕДЕНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕКОМЕНДОВАНЕ ДО ПУБЛІКАЦІЇ ЗА ПІДСУМКАМИ ІV РЕСПУБЛІКАНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ОНКОЛОГІВ УКРАЇНИ (КИЇВ, 2001)

ЗАСТОСУВАННЯ МЕЛАТОНІНУ ПРИ НЕОАД'ЮВАНТНІЙ ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ З МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИМ РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. Встановлено, що застосування у хворих з місцево-поширеним раком молочної залози (МПРМЗ) гормону шишкоподібного тіла – мелатоніну (внутрішньо, сукупна доза – 9 мг/добу) одночасно з проведенням неoad'ювантної хіміотерапії (схема CMF) підвищує ефективність та зменшує прояви токсичності останньої.

ВСТУП

Рак молочної залози (РМЗ) – найпоширеніше у світі злоякісне новоутворення у жінок. В Україні показники захворюваності на РМЗ (С50) в 1999 р. серед жіночого населення були також найбільш високими. Зокрема, в Чернівецькій області захворюваність на РМЗ складає 46,6 (грубий показник) або 47,2 (український стандарт 2000 р.) випадків на 100 тис. жіночого населення [2]. Сучасним методом лікування хворих на РМЗ є комплексний, до складу якого входить неoad'ювантна хіміотерапія (НХТ), яку проводять з метою девіталізації найбільш інвазивних пухлинних клітин та зменшення маси пухлини [5, 8]. Але проведення НХТ обмежується зв'язку із наявністю токсичних ефектів та вираженої побічної дії. Мелатонін (М) – гормон шишкоподібного тіла – виявляє антипроліферативні, антиоксидантні та імуностимулювальні властивості. У хворих онкологічного профілю визначали рівень М та одержали попередні дані щодо ефектів його застосування в онкологічній клініці. Дійшли висновку, що М можна розглядати як фізіологічну протипухлинну речовину [4, 6, 7].

Метою дослідження було визначення впливу М на протипухлинну дію і побічні ефекти НХТ при комплексному лікуванні хворих з МПРМЗ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 80 жінок (клінічне обстеження, біохімічне та імунологічне дослідження крові), яких розподілили на такі групи: контрольна – 20 здорових жінок; хворі зі щойно верифікованим діагнозом МПРМЗ стадії T3–4N1–3M0 – 30 жінок; група «НХТ» – 15 хворих з МПРМЗ, які отримали НХТ за схемою CMF (1–14-й день – циклофосфамід у дозі 200 мг/м², 1-й і 8-й день – метотрексат по 40 мг/м² та флуороурацил – 600 мг/м²); група «НХТ + М» – 15 хворих на МПРМЗ, яким проводили курс НХТ

за схемою CMF у комбінації з М, який призначали в дозі 3 мг 3 рази на день (о 9-й, 15-й, 20-й годині) всередину протягом всього курсу лікування. Усіх жінок обстежували та лікували на базі Чернівецького обласного клінічного онкодиспансеру протягом 1999–2001 рр. Ефективність терапії оцінювали за критеріями об'єктивної відповіді пухлини (повна або часткова регресія, стабілізація процесу, прогресування), токсичні прояви – за ступенем згідно з рекомендаціями ВООЗ та NCI. Біохімічне (на біохімічному аналізаторі «Ultra905-KONE») та імунологічне (за загальноприйнятими методиками клінічної імунології) дослідження крові проводили на базі Чернівецького обласного діагностичного центру. Статистичну обробку результатів здійснювали із застосуванням t-критерію Стьюдента за спеціальними програмами [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінка ефективності проведеного лікування наведена в табл. 1.

Таблиця 1
Оцінка об'єктивного ефекту лікування хворих з МПРМЗ

Схема лікування	Повна регресія	Часткова регресія	Стабілізація процесу	Прогресування
НХТ	3 (20%)	7 (46%)	4 (27%)	1 (7%)
НПХТ + М	5 (33%)	8 (53%)	2 (13%)	0 (0%)

Отримані дані свідчать про підвищення частоти повної та часткової регресії в групі хворих, які одночасно з НХТ одержували М, в порівнянні з групою, в якій застосовували лише НХТ (з 20 до 33% та з 46 до 53% відповідно). Привертає увагу відсутність випадків прогресування пухлини та зниження частоти випадків регресії пухлини менше ніж на 50% (стабілізація процесу) в групі хворих, яким призначали НХТ у комбінації з М.

Середні показники рівня лейкоцитів у крові хворих, які отримували НХТ в комбінації з М, протягом всього курсу лікування були вищі за такі у групі

хворих, які отримували тільки НХТ. Результати аналізу (за шкалою ВООЗ) загального стану хворих протягом лікування свідчать, що під час проведення НХТ у 6 (15%) з 15 жінок погіршення загального стану відповідало 1-му, а у 9 (60%) з 15 – 2-му ступеню проявів токсичності. При одночасному призначенні М стан не змінювався у 5 (33%) хворих з 15 ($p = 0,05$), відповідав 1-му ступеню токсичності у 10 (67%) з 15. Вираженість диспепсичних явищ у групі «НХТ» була такою: відсутні – у 6,7%, 1-й ступінь – у 26,7%, 2-й ступінь – у 53,3% та 3-й ступінь – у 6,7% хворих; у групі «НХТ + М» диспепсичні явища були відсутні у 5 (33,3%) та сягали 1-го ступеня – у 10 (66,7%) хворих.

За результатами біохімічного дослідження крові у хворих з МПРМЗ (табл. 2) виявлено достовірне підвищення рівнів АЛАТ, АсАТ та лужної фосфатази, вмісту глюкози і тригліцеридів, а також зниження рівня загального білірубину та альбуміну в порівнянні з такими показниками у здорових жінок. Після проведення НХТ рівні АЛАТ і АсАТ ще продовжували підвищуватись, що є проявом токсичної дії хіміопрепаратів. Нормалізація вмісту глюкози, альбуміну

і тригліцеридів (з одночасним зниженням рівня холестерину) може свідчити про нормалізацію біохімічних процесів і обміну речовин в організмі хворих, що зумовлено зменшенням пухлинної маси. У разі призначення М хворим під час проведення специфічного лікування жоден з біохімічних показників не мав достовірних відмінностей від таких у здорових жінок. Це свідчить, що М може або зменшувати токсичний вплив хіміопрепаратів та пухлинних токсинів на клітинну стінку, або підвищувати її резистентність.

Дані імунологічних досліджень (табл. 3) свідчать про наявність змін в імунному статусі хворих з МПРМЗ: достовірне зниження рівня Т-лімфоцитів та Т-хелперів, показників функціональної активності фагоцитуючих клітин (результатів НСТ-тесту, фагоцитарного числа). На фоні пригнічення клітинної ланки імунітету наявне достовірне підвищення деяких показників гуморальної ланки: рівня ІgА, ЦІК, нормальних антитіл, а також зниження титру комплекменту. Згідно з даними багатьох дослідників, підвищення рівнів ЦІК та ІgА на певних стадіях пухлинного процесу відзначається у хворих не тільки РМЗ, але й зі злоякісними пухлинами інших локалізацій

Таблиця 2

Показник	Біохімічні показники крові			
	Здорові жінки	Хворі з МПРМЗ	Хворі з МПРМЗ, які отримали НХТ	Хворі з МПРМЗ, які отримали НХТ + М
Білірубін (загальний), мкмоль/л	15,43 ± 0,52	13,13 ± 0,93 ¹	11,76 ± 1,25 ¹	14,73 ± 1,60
Білірубін (прямий), мкмоль/л	4,12 ± 0,17	3,83 ± 0,31	3,86 ± 0,31	3,88 ± 0,26
Глюкоза, ммоль/л	5,25 ± 0,12	6,54 ± 0,47 ¹	6,08 ± 0,33	6,07 ± 0,36
Холестерин, ммоль/л	5,29 ± 0,23	5,71 ± 0,17	4,13 ± 0,36 ^{1,2}	4,55 ± 0,24 ²
Тригліцериди, ммоль/л	0,86 ± 0,09	1,41 ± 0,18 ¹	1,58 ± 0,34	1,32 ± 0,18
Сечова кислота, мкмоль/л	228,90 ± 14,88	195,00 ± 10,65	159,80 ± 16,66 ¹	212,70 ± 17,94
АЛАТ, Од/л	14,80 ± 0,89	22,80 ± 2,74 ¹	29,06 ± 3,17 ¹	23,27 ± 3,82
АсАТ, Од/л	15,45 ± 0,97	25,77 ± 3,37 ¹	30,44 ± 4,35 ¹	21,40 ± 3,16
Альбумін, г/л	43,85 ± 0,69	39,97 ± 1,04 ¹	41,56 ± 1,53	38,53 ± 1,94
Заг. білок, г/л	73,95 ± 0,79	74,13 ± 1,33	75,75 ± 1,97	73,47 ± 2,07
Сечовина, ммоль/л	5,89 ± 0,21	5,53 ± 0,27	5,59 ± 0,38	5,83 ± 0,57
ЛДГ (заг.), од/л	269,00 ± 9,05	286,60 ± 13,22	300,80 ± 19,34	330,90 ± 25,74
Лужна фосфатаза, од/л	132,90 ± 9,90	162,30 ± 10,44 ¹	155,00 ± 27,15	139,70 ± 14,74
ГГТП, од/л	14,75 ± 1,22	27,73 ± 12,11	36,56 ± 14,57	32,40 ± 15,28
Залізо, мкмоль/л	18,51 ± 0,92	17,27 ± 1,29	20,62 ± 2,00	19,99 ± 1,86
Неорганічний фосфор, ммоль/л	1,00 ± 0,05	0,96 ± 0,09	1,06 ± 0,13	0,91 ± 0,104

¹ $p < 0,05$ в порівнянні з групою здорових жінок;

² $p < 0,05$ в порівнянні з групою хворих на МПРМЗ жінок.

Таблиця 3

Показник	Імунологічні показники крові			
	Здорові жінки	Хворі з МПРМЗ	Хворі з МПРМЗ, які отримали НХТ	Хворі з МПРМЗ, які отримали НХТ + М
Т-лімфоцити, %	45,15 ± 0,57	37,23 ± 1,56 ¹	30,88 ± 2,50 ^{1,2}	40,33 ± 2,76 ³
Т-лімфоцити (активні), %	24,55 ± 0,75	24,33 ± 1,35	28,38 ± 2,14	27,27 ± 2,44
Т-супресори, %	18,15 ± 0,41	16,60 ± 1,006	15,94 ± 1,35	17,60 ± 1,66
Т-хелпери, %	26,95 ± 0,69	21,10 ± 1,18 ¹	19,34 ± 1,19 ¹	22,73 ± 1,01 ³
ТхТс	1,54 ± 0,04	1,43 ± 0,15	1,24 ± 0,20	1,43 ± 0,22
В-лімфоцити, %	27,10 ± 0,43	26,63 ± 1,31	30,12 ± 1,82	26,07 ± 1,46
IgA, г/л	3,57 ± 0,07	4,15 ± 0,17 ¹	4,04 ± 0,26	4,19 ± 0,28
IgM, г/л	1,08 ± 0,04	1,24 ± 0,08	1,27 ± 0,11	1,19 ± 0,104
IgG, г/л	17,40 ± 0,29	18,90 ± 0,71	18,50 ± 0,90	19,07 ± 0,64
Фагоцитарна активність, %	65,50 ± 1,08	64,07 ± 0,64	66,25 ± 1,02	63,13 ± 1,66
Фагоцитарне число, од.	4,78 ± 0,08	4,35 ± 0,06 ¹	4,01 ± 0,14 ^{1,2}	4,37 ± 0,09 ^{1,3}
НСТ-тест (спонтан.), од.	15,40 ± 0,65	10,07 ± 0,39 ¹	9,94 ± 0,65 ¹	10,07 ± 0,73 ¹
ЦІК, оод.	93,15 ± 2,20	178,70 ± 16,29 ¹	159,60 ± 14,18 ¹	133,70 ± 12,79 ¹
Титр нормальних антитіл, од.	1:18,4 ± 1,3	1:42,5 ± 7,2 ¹	1:25,0 ± 4,3 ²	1:30,4 ± 4,9
Титр комплекменту, од.	0,072 ± 0,002	0,053 ± 0,004 ¹	0,048 ± 0,005	0,074 ± 0,014

¹ $p < 0,05$ в порівнянні з групою здорових жінок.

² $p < 0,05$ в порівнянні з групою жінок з МПРМЗ.

³ $p < 0,05$ в порівнянні з групою жінок з МПРМЗ, які отримали НХТ.

та є поганою прогностичною ознакою [3]. Після проведення НХТ перелічені порушення показників клітинного імунітету поглиблюються; рівні IgA та ЦІК залишаються підвищеними (ЦІК – достовірно), тобто ступінь порушень стану імунної системи має тенденцію до підвищення. Дані, що були отримані після проведення НХТ при одночасному призначенні М, свідчать про статистично суттєвий позитивний вплив останнього на клітинну ланку імунітету (див. табл. 2). Рівень IgA не мав достовірної відмінності від такого в групі здорових жінок, середній рівень ЦІК мав більшу, ніж після проведення тільки НХТ, тенденцію до зниження, хоча й не повернувся до фізіологічної норми. Привертає увагу поява значних індивідуальних коливань рівнів IgA та ЦІК у хворих цієї групи: у деяких пацієнток рівень зазначених показників навіть повністю нормалізувався.

Отже, призначення гормону шишкоподібного тіла у складі курсу НХТ за схемою CMF сприяє посиленню регресії пухлини, зменшенню побічних наслідків НХТ, покращує суб'єктивну переносимість хворими курсу лікування. Виражені порушення імунного статусу хворих з МПРМЗ поглиблюються після хіміотерапевтичного лікування, але нівелюються після одночасного призначення НХТ і М. Застосування мелатоніну зменшує також біохімічні прояви токсичності НХТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ашмарин ІП. Быстрые методы статистической обработки и планирование экспериментов. Изд 2-е, испр. Л: Ленингр ун-т, 1975. 78 с.
2. Рак в Україні, 1998–2000. Бюлетень Національного канцер-реєстру України (Гол ред Шалімов СО). Київ, 2001. 116 с.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3. Справочник по онкологии (Под ред Трапезникова НН, Поддубной ИВ). Москва: КАППА, 1996. 624 с.
4. Тащук ІВ, Сениотович РВ. Мелатонін та злоякісний ріст. Буковинський мед вісн 2001; (2): 220–5.
5. Kuefer HM, Sahin AA, Hunt KK, et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph-node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg 1999; 230 (7): 72–8.
6. Panzer A, Viljoen M. The validity of melatonin as an oncostatic agent. J Pineal Res 1997; 22 (4): 184–202.
7. Bubenik GA, Blask DE, Brown GM, et al. Prospects of the clinical utilization of melatonin. Biol Signals Recept 1998; 7 (4): 195–219.
8. Gradishar WJ. Recently initiated studies: neoadjuvant treatments in the next century. Semin Oncol 1999; 26 (2): 26–9.

APPLICATION OF MELATONIN IN NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY OF PATIENTS WITH LOCALLY SPREAD BREAST CANCER

I. V. Tashuk

Summary. Application of a hormone of the pineal gland – melatonin (per os, overall dose of 9 mg per day) in a combination with an neoadjuvant chemotherapy (CMF schedule) was shown to improve the efficiency and reduce the toxicity of the latter in patients with locally spread breast cancer.

Key Words: breast cancer, melatonin, neoadjuvant polychemotherapy.

Адреса для листування:

Тащук І.В.

58000, м. Чернівці, вул. Червоноармійська, 242

Чернівецький обласний онкологічний диспансер

E-mail: illya@sacura.net