

*І.В.Ташук, Р.В.Сенютович*

## ПРОВЕДЕННЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ З МЕЛАТОНІНОМ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ МІСЦЕВО-ПОШИРЕНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Кафедра онкології, променевої діагностики та променевої терапії (зав. – проф. Р.В.Сенютович)  
Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці

**Резюме.** Неоад'ювантна поліхіміотерапія хворих на місцево-поширений рак молочної залози (МПРМЗ) за схемою: 1-14-й день – циклофосфан по 200 мг/м<sup>2</sup>, 1-й і 8-й день – метотрексат по 40 мг/м<sup>2</sup>, та 1-й і 8-й день – 5-фторурацил по 600 мг/м<sup>2</sup> (СМФ), призводить до глибокої імунологічної депресії організму, протектором якої може виступати призначення гормону шишкоподі-

бного тіла – мелатоніну (М) в 9.00, 15.00 та 20.00 по 3 мг per os (сукупна доза 9 мг на добу) протягом 14 днів хіміотерапії. Також при супутньому призначенні М підвищувалась ефективність та зменшувалась токсичність хіміотерапії.

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

**Вступ.** Рак молочної залози - найпоширеніший у світі злоякісний процес у жінок. Захворюваність на рак молочної залози (РМЗ) в Чернівецькій області складає 38,7 випадків на 100 тисяч жіночого населення. Незадовільні результати

хірургічного лікування стали основою для розробки комплексних методів лікування раку молочної залози. Неоад'ювантна хіміотерапія проводиться перед виконанням радикальної операції з метою девіталізації найбільш інвазивних пух-

линних клітин та зменшення маси пухлини [3,6]. Але проведення неoad'ювантної хіміотерапії обмежується, у зв'язку з наявністю токсичних ефектів та побічної дії. Вважається, що мелатонін, гормон шишкоподібного тіла, має антипроліферативні, антиоксидантні та імуностимулювальні властивості. Цих висновків дійшли після вивчення рівня М в онкохворих та призначення М у клінічних дослідженнях [2]. Висновком стало те, що його дійсно можна розглядати як фізіологічну протиракову речовину [4,5].

**Мета дослідження.** Зменшити токсичні наслідки та підвищити ефективність неoad'ювантної хіміотерапії у комплексному лікуванні МПРМЗ, шляхом призначення препарату мелатоніну.

**Матеріал і методи.** Обстежено 80 жінок (проведено аналіз об'єктивної регресії пухлини та токсичного впливу поліхіміотерапії, біохімічне та імунологічне обстеження крові хворих), які склали наступні групи: 1. - 20 здорових жінок; 2. - 30 хворих із щойно верифікованим діагнозом місцево-поширеного раку молочної залози T<sub>3-4</sub> N<sub>1-3</sub> M<sub>0,3</sub>. - 15 хворих на МПРМЗ, які отримали хіміотерапію за схемою CMF (1-й-14-й день – циклофосфан по 200 мг/м<sup>2</sup>, 1-й і 8-й день – метотрексат по 40 мг/м<sup>2</sup>, та 1-й і 8-й день – 5-фторурацил по 600 мг/м<sup>2</sup>); 4. - 15 хворих на МПРМЗ, яким проведений курс неoad'ювантної поліхіміотерапії за схемою CMF в комбінації з мелатоніном.

Мелатонін (М) призначався в дозі 3мг 3 рази на день per os, впродовж всього курсу лікування. Біохімічне (на біохімічному аналізаторі "Ultra905-KONE") та імунологічне дослідження крові, взятої у хворих на МПРМЗ одразу після закінчення курсу спецлікування на базі Чернівецького обласного клінічного онкодиспансеру за період 1999-2001 років, проводилося на базі Чернівецького обласного діагностичного центру. Статистична обробка результатів дослідження здійснювалась загальноновизнаними методами варіаційної статистики із застосуванням критерію вірогідності відмінностей Стьюдента за спеціальними програмами [1].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Оцінка ефективності проведеного лікування проводилася на підставі даних клінічного обстеження хворих через 1 місяць після закінчення курсу поліхіміотерапії (ПХТ). Отримані дані наведені в таблиці 1.

Отримані дані показують підвищення частоти повної та часткової ремісії в 4-й групі хворих, в порівнянні із 3-ю групою (з 20% до 33% та з 46% до 53% відповідно). Привертає увагу відсутність прогресування пухлини в групі хворих із супутнім призначенням М та зменшення випадків частоти регресії пухлини менш ніж на 50% у групі хворих, що отримували мелатонін.

Отримані дані про середні показники рівня лейкоцитів крові у хворих, яким проведено поліхіміотерапію з та без комбінації з мелатоніном, показали виражену тенденцію щодо підвищення рівня лейкоцитів впродовж всього курсу лікуван-

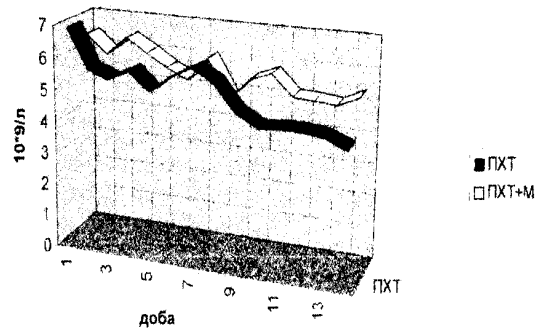


Рис. Динаміка показників рівня лейкоцитів крові

ня у групи хворих, які отримували спецлікування в комбінації з М, (рис.).

Аналіз загального стану хворих під час спеціального лікування за шкалою ВООЗ засвідчив, що під час проведення поліхіміотерапії без комбінації з мелатоніном загальний стан пацієнтів погіршувався та сягав 1-го ступеня (40%, 6/15) та 2-го ступеня токсичності (60%, 9/15), коли після супутнього призначення М зовсім не змінювався (33%, 5/15) або був на рівні 1-го ступеня погіршення самопочуття (67%, 10/15). Наявність диспептичних явищ у 3-й групі хворих була наступною: відсутні в 1-му випадку (6,7%, 1/15), 1-й ступінь у 4 хворих (26,7%, 4/15), 2-й ступінь у 8 осіб (53,3%, 8/15) та 3-го ступеня в однієї пацієнтки (6,7%, 1/15). У хворих на РМЗ із супутнім призначенням мелатоніну була наступна картина: відсутні диспептичні явища у 5 хворих (33%, 5/15), 1-ступінь токсичності у 10 осіб (67%, 10/15), 2-й та 3-й ступінь – не спостерігалися.

Після обробки даних біохімічного дослідження крові в 4 обстежених груп (табл. 2) виявлено вірогідне підвищення АЛАТ, АСАТ та лужної фосфатази в групі хворих на РМЗ, порівняно зі здоровими жінками, що вказує на підвищення деструкції клітинної стінки та вихід вказаних ферментів у плазму крові. Останнє має тенденцію до посилення у хворих на РМЗ, які отримували поліхіміотерапію. Зазначені зміни зменшуються з призначенням хворим на РМЗ мелатоніну під час спецлікування. Цей факт можна пояснити тим, що мелатонін зменшує токсичний вплив хіміопрепаратів та пухлинних токсинів на клітинну стінку чи підвищує резистентність клітинної мембрани до впливу останніх.

Імунологічні результати (табл.3) свідчать про наявність вираженої депресії клітинної ланки імунітету у хворих на РМЗ, порівняно з контрольною групою здорових жінок. Про останнє свідчить вірогідне зниження рівня Т-лімфоцитів та Т-хелперів, тенденція до зниження фагоцитарної активності та фагоцитарного числа, вірогідне зниження функціональної активності фагоцитів (спонтанний НСТ-тест). На фоні депресії клітинної ланки імунітету наявна активація гуморальної ланки імунної відповіді: вірогідне підвищення рівня Ig A, ЦІК та зменшення титру комплекменту, що є наслідком його активної участі в реакції

Таблиця 1

## Оцінка ефективності лікування в групах 3 та 4

Групи хворих	Повна ремісія	Часткова ремісія	Без змін	Прогресування
3 (ПХТ)	3 (20%)	7 (46%)	4 (27%)	1 (7%)
4 (ПХТ+М)	5 (33%)	8 (53%)	2 (13%)	-

Таблиця 2

## Біохімічні показники крові у обстежених жінок (M±m)

Показник	Одиниці виміру	Здорові жінки	Хворі на рак молочної залози	Хворі на рак молочної залози, що отримали курс хіміотерапії	Хворі на рак молочної залози, що отримали курс хіміотерапії з мелатоніном
Білірубін (заг.)	мкмоль/л	15,43±0,52	13,13±0,93*	11,76±1,25	14,73±1,604
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*	6,08±0,33	6,07±0,36
Холестерин	ммоль/л	5,29±0,23	5,71±0,17	4,13±0,36**	4,55±0,24
Тригліцериди	ммоль/л	0,86±0,09	1,41±0,18*	1,58±0,34	1,32±0,18
Сечова кислота	мкмоль/л	228,9±14,88	195±10,65	159,8±16,66	212,7±17,94***
АЛАТ	Ед/л	14,8±0,89	22,8±2,74*	29,06±3,17	23,27±3,82
АСАТ	Ед/л	15,45±0,97	25,77±3,37*	30,44±4,35	21,4±3,16
Альбумін	Г/л	43,85±0,69	39,97±1,04*	41,56±1,53	38,53±0,94
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.)	Ед/л	269±9,05	286,6±13,22	300,8±19,34	330,9±25,74
Лужна фосфатаза	Ед/л	132,9±9,90	162,3±10,44*	155±27,15	139,7±14,74
ГГТП	Ед/л	14,75±1,22	27,73±12,11	36,56±14,57	32,4±15,28
Залізо	мкмоль/л	18,51±0,92	17,27±1,29	20,62±2,00	19,99±1,86
Неорг. фосфор	ммоль/л	1±0,05	0,96±0,09	1,06±0,13	0,91±0,104

Примітка. \* - відмінності є достовірними в порівнянні із групою здорових жінок (p<0.05); \*\* - відмінності є достовірними в порівнянні із групою хворих на РМЗ (p<0.05); \*\*\* - відмінності є достовірними в порівнянні із групою хворих на РМЗ+М (p<0.05)

Таблиця 3

## Імунологічні показники крові у обстежених жінок (M±m)

Показники	Одиниці виміру	Здорові жінки	Хворі на рак молочної залози	Хворі на рак молочної залози, що отримали курс хіміотерапії	Хворі на рак молочної залози, що отримали курс хіміотерапії з мелатоніном
T-лімфоцити	%	45,15±0,57	37,23±1,56*	30,88±2,5**	40,33±2,76***
T-лімфоцити (активні)	%	24,55±0,75	24,33±1,35	28,38±2,14	27,27±2,44
Ts	%	18,15±0,41	16,6±1,006	15,94±1,35	17,6±1,66
Th	%	26,95±0,69	21,1±1,18*	19,34±1,19	22,73±1,01***
Th/Ts	Од.	1,54±0,04	1,43±0,15	1,24±0,20	1,43±0,22
B-лімфоцити	%	27,1±0,43	26,63±1,31	30,12±1,82	26,07±1,46
Ig A	Г/л	3,57±0,07	4,15±0,17*	4,04±0,26	4,19±0,28
Ig M	Г/л	1,075±0,035	1,24±0,08	1,27±0,11	1,19±0,104
Ig G	Г/л	17,4±0,29	18,9±0,71	18,5±0,90	19,07±0,64
Фагоцитарна активність	%	65,5±1,075	64,07±0,64	66,25±1,02	63,13±0,66***
Фагоцитарне число	Од.	4,78±0,08	4,35±0,06*	4,01±0,14**	4,37±0,096***
НСТ-тест (спонтан.)	Од.	15,4±0,65	10,07±0,39*	9,94±0,65	10,07±0,73
ЦІК	Од.	93,15±2,20	178,7±16,29 <sup>1</sup>	159,6±14,18	133,7±12,79
Титр нормальних антитіл	Од.	1:18,4±1,31	1:42,47±7,19*	1:25±4,31**	1:30,4±4,95
Титр комплекменту	Од.	0,072±0,002	0,053±0,004*	0,048±0,005	0,074±0,014

Примітка. \* - відмінності є достовірними в порівнянні із групою здорових жінок (p<0.05); \*\* - відмінності є достовірними в порівнянні із групою хворих на РМЗ (p<0.05); \*\*\* - відмінності є достовірними в порівнянні із групою хворих на РМЗ+М (p<0.05)

антиген-антитіло. Додатковим доказом потенційної активної здатності гуморального імунітету в 2-ї групи хворих є вірогідне підвищення титру нормальних антитіл.

Після проведення першого курсу поліхіміотерапії за схемою CMF, вказані порушення значно поглиблюються, причому вірогідно зменшився рівень Т-лімфоцитів, наявні тенденції до зниження рівня Т-хелперів та Т-супресорів, Ig A та Ig G, ЦІК, фагоцитарного числа та спонтанного НСТ-тесту на фоні зростання фагоцитарної активності.

Дані, отримані після проведення першого курсу ПХТ за схемою CMF з призначенням мелатоніну, показали позитивний (стимулювальний) вплив мелатоніну на клітинну ланку імунітету: вірогідне підвищення рівня Т-лімфоцитів, зростання показника Т-хелперів та нівелювання тенденції до зниження імунорегуляторного індексу (депресія якого спостерігалась у групах 2 та 3); гуморального імунітету - виникає тенденція до підвищення рівня Ig A та Ig G. Останнє відбувається на фоні модуляторного впливу мелатоніну на фагоцитарну ланку клітинного імунітету: зростання фагоцитарного числа та спонтанного НСТ-тесту на фоні зниження фагоцитарної активності.

#### Висновки

1. Призначення гормону шишкоподібного тіла – мелатоніну, протягом проведення курсу хіміотерапії, призводить до підсилення регресії пухлини, зниження частоти побічних наслідків хіміотерапії, покращує суб'єктивне перенесення хворими курсу лікування.

### NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH MELATONIN IN THE TREATMENT OF LOCALLY-ADVANCED BREAST CANCER

*I.V.Tashchuk, R.V.Seniutovych*

**Abstract.** Neoadjuvant polychemotherapy of patients with locally advanced breast cancer (LABC) according to the CMF regimen : days 1-14 – cyclophosphan: 200mg/m<sup>2</sup>, days 1 and 8 – methotrexate 40mg/m<sup>2</sup> and 5-fluoracil 600mg/m<sup>2</sup>. (CMF) brings about deep immunologic depression of the organism whose protector may be a prescription of the pineal body hormone – melatonin(M): 3mg per os at 9.00, 15.00 and 20.00 (the total dose 9 mg per diem) during 14 days of chemotherapy. The efficacy of chemotherapy also increased and its toxicity reduced upon an accompanying prescription of M.

**Key words:** melatonin, breast cancer, neoadjuvant polychemotherapy.

2. Імунодепресія в онкологічних хворих, що поглиблюється після хіміотерапевтичного лікування, нівелюється після призначення хіміотерапії з мелатоніном та проявляється в імуномодулювальному ефекті мелатоніну на клітинну ланку імунітету та неспецифічну резистентність організму.

#### Література

1. Ашмарин И.П. Быстрые методы статистической обработки и планирование экспериментов. Изд. 2-е, испр. - Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1975. – 78 с.
2. Ташук І.В., Сенютівич Р.В. Мелатонін та злоякісний ріст // Бук. мед. вісник.- 2001.- Т. 2, – С. 220-225;
3. Kuerer H.M., Sahin A.A., Hunt K.K. et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymphnode metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy // Ann. Surg.-1999.- Vol. 230, №7. – P.72-78.
4. Panzer A., Viljoen M. The validity of melatonin as an oncostatic agent // J. Pineal Res. – 1997. – Vol.22, №4. – P.184-202.
5. Bubenik G.A., Blask D.E., Brown G.M., et al. Prospects of the clinical utilization of melatonin // Biol. Signals Recept. – 1998. – Vol. 7, №4. – P.195-219.
6. Gradishar W.J. Recently initiated studies: neoadjuvant treatments in the next century // Semin. Oncol.- 1999.- Vol 26, №2.- P. 26-29.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.178-181

Надійшла до редакції 13.05.2006 року