

AGE-SPECIFIC ASPECTS OF OVARIAN CANCER PREVALENCE

V.V.Stankevych, J.K.Gorbunova, I.M.Kryvchanskyi

Abstract. The authors have analyzed the efficacy of treating 1625 patients with ovarian cancer (OC), depending on age, the stage of the disease and histopathological differentiation. It has been established, that the maximum morbidity falls down on the age group after 50 where tumours of epithelial origin prevail. A considerable percentage of undifferentiated tumours and an elevated intensity of metastatic spread is observed that negatively influences on the survival period. Patients under 30 are characterized by the prevalence of germinogenic and boundary tumours. Three year survival in this group is almost 2 times higher than in patients over 50.

Key words: ovarian cancer, patients' age, morbidity pattern.

P.L. Shupyk Medical Academy of Post-Graduate Education (Kyiv)
Regional Onkologic Dispensary (Kyiv)
Regional Onkologic Dispensary (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 1.07.2002 року

УДК 618.19-006.6-085.28+615.35

I.V.Ташук, P.B.Сенютович

ЗАСТОСУВАННЯ ВЕЧІРНЬОГО РЕЖИМУ ВВЕДЕННЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Кафедра онкології, променевої діагностики та променевої терапії (зав. –проф. P.B.Сенютович)
Буковинської державної медичної академії;

Резюме. Встановлено, що введення неоад'ювантної хіміотерапії хворим на місцево-поширений рак молочної залози у вечірній час підвищує ефективність та зменшує прояви токсичності.

Ключові слова: рак молочної залози, хіміотерапія, мелатонін.

Вступ. Рак молочної залози (PMЗ) як у багатьох країнах світу, так і в Україні, посідає перше місце серед інших локалізацій злоякісних пухлин у жінок. В Україні щороку захворює близько 15 тис. жінок (57 випадків на 100 тис. жіночого населення) [5]. Лікування PMЗ є комплексним, починається із доопераційної терапії, яка включає неоад'ювантну хіміотерапію (НАХТ) з подальшим проведенням оперативного втручання та застосуванням ад'ювантної хіміотерапії та гормонотерапії [7]. За даними різних авторів, схема CMF є найбільш ефективною [6]. Однак внаслідок виникнення низки ускладнень [3], які дозолімітують та порушують цю схему, її ефективність знижується. Центральне місце в хронобіологічній організації, регулюванні циркадіанних ритмів та в процесі адаптації організму до змін зовнішнього середовища належить шишкоподібному тілу [4]. Показано, що синтез мелатоніну (М), основного індоламіну епіфіза відбувається тільки за умови темряви і гальмується у світлу фазу доби [2]. Нами було вирішено, з метою підвищення ефективності та зменшення проявів токсичності НАХТ, використати фізіологічний підйом мелатонін та гормони пептидної природи (епіталамін), які продукуються епіфізом, мають нейропротекторні, імуностимулювальні та онкостатичні властивості [8].

Мета дослідження. Підвищити ефективність та зменшити токсичні прояви неоад'ювантної хіміотерапії у хворих на місцево-поширений рак молочної залози (МПМЗ).

Матеріал і методи. Обстежено 85 жінок (клінічне обстеження, біохімічне та імунологічне дослідження крові), яких розподілили на такі групи: контрольна - 20 здорових жінок;

хворі зі щойно верифікованим діагнозом МПРМЗ стадії $T_{2-4}N_{1-2}M_0$ – 30 жінок; група “НАХТ” – 20 хворих на МПРМЗ $T_{2-4}N_{1-2}M_0$, яким проведено курс неoad’ювантної поліхіміотерапії за схемою CMF (1-14-й день - циклофосамід у дозі 100 мг/м², 1-й і 8-й день - метотрексат по 40 мг/м² та 5-фторурацил по 600 мг/м²); група “НАХТ+ніч” – 15 хворих на МПРМЗ $T_{2-4}N_{1-2}M_0$, яким проведено курс неoad’ювантної поліхіміотерапії за схемою CMF у вечірньому режимі (введення хіміопрепаратів здійснювали о 21.00 години). Обстежені хворі на МПРМЗ, перебували на стаціонарному лікуванні у Чернівецькому обласному онкологічному диспансері у 1999-2002рр. Ефективність оцінювали за критеріями об’єктивної відповіді пухлини (повна або часткова регресія, стабілізація процесу, прогресування). Біохімічне (на біохімічному аналізаторі “Ultra905-KONE”) та імунологічне (за загальноприйнятими методами клінічної імунології) дослідження крові проводили на базі Чернівецького обласного діагностичного центру. Статистичну обробку результатів здійснювали із застосуванням t-критерію Стюдента на ПІОМ за спеціальними програмами [1].

Результати дослідження та їх обговорення. Оцінка ефективності проведеного лікування проводилася на підставі даних клінічного обстеження хворих через 1 міс. після закінчення курсу поліхіміотерапії (табл.1). Отримані дані свідчать про підвищення частоти повної та часткової регресії в групі хворих, що отримали курс НАХТ у вечірній час, у порівнянні з групою “НАХТ”. Привертає увагу зменшення майже в 2 рази частоти регресій пухлини менш ніж на 50% та відсутність випадків прогресування пухлини на фоні хіміотерапії в групі “НАХТ + ніч”.

Таблиця 1

Ефективність НАХТ, що проведена в стандартному та вечірньому режимах

Групи хворих	Повна регресія	Часткова регресія	Без змін	Прогресування
НАХТ n=20	3 (15%)	10 (50%)	5 (25%)	2 (10%)
НАХТ+ніч n=15	3 (20%)	10 (67%)	2 (13%)	

Примітка. n - кількість спостережень.

Як відомо, НАХТ призводить до цілого ряду ускладнень. У табл.2 наведені дані клінічних спостережень проявів токсичності ізольованого проведення НАХТ та при введенні НАХТ у вечірній час.

Таблиця 2

Ускладнення НАХТ у хворих на МПРМЗ при застосуванні мелатоніну та при вечірньому введенні хіміопрепаратів

Ускладнення	Група ПХТ (n=20)		Група ПХТніч (n=15)	
	%	n	%	n
Нудота	75	15	40	6
Блювота	55	11	13	2
Діарія	25	5	13	2
Алопеція (мінімальні втрати)	50	10	13	2
Лейкопенія (I-II ст.)	25	5	0	0
Стоматит	40	8	7	1

Примітка. n - кількість спостережень.

У групі з введенням ПХТ у вечірній період доби, у порівнянні з групою із стандартним режимом введення ПХТ, наявне: зниження нудоти майже в 2 рази, блювоти – у 4 рази, алопеції – у 4 рази та розвитку стоматиту – у 5,5 рази, лейкопенія I-II ст. не розвинулась у жодному випадку.

За результатами біохімічного дослідження крові у хворих на МПРМЗ (табл.3) виявлено вірогідне підвищення рівнів АлАТ та АсАТ, вмісту глюкози та тригліцеридів, а також зниження рівня загального білірубину й альбуміну в порівнянні з такими показниками у здорових жінок.

Після проведення НАХТ рівні АлАТ та АсАТ продовжували підвищуватись, що є проявом токсичної дії хіміопрепаратів, а нормалізація рівня альбуміну, глю-

Біохімічні показники крові в обстежених жінок

№	Показник	Одиниці виміру	Здорові жінки n=20	Хворі на МПРМЗ n=30	НАХТ n=20	НАХТ+ніч n=15
1.	Білірубін (заг.)	мкмоль/л	15,43±0,52	13,13±0,93 <0,05*	11,17±0,86 >0,05	11,00±0,45 >0,05
2.	Білірубін (прям.)	мкмоль/л	4,12±0,17	3,37±0,19 <0,02*	3,36±0,19 >0,05	3,50±0,17 >0,05
3.	Глюкоза	ммоль/л	5,25±0,12	6,54±0,47 <0,02*	6,01±0,30 >0,05	5,45±0,21 >0,05
4.	Холестерин	ммоль/л	5,29±0,23	5,71±0,17 >0,05	4,26±0,30 <0,001*	4,51±0,15 >0,05
5.	Тригліцериди	ммоль/л	0,86±0,08	1,16±0,12 <0,05*	1,37±0,18 >0,05	1,15±0,10 >0,05
6.	Сечова кислота	мкмоль/л	228,90±14,88	195,00±10,65 >0,05	160,70±13,27 >0,05	175,50±8,40 >0,05
7.	АЛАТ	Ед/л	14,80±0,89	20,52±1,57 <0,01*	30,38±2,93 <0,01*	21,53±2,17 <0,05*
8.	АСАТ	Ед/л	15,45±0,97	22,31±1,95 <0,01*	30,64±2,64 <0,02*	19,13±1,84 <0,01*
9.	Альбумін	Г/л	43,85±0,69	39,97±1,04 <0,01*	41,25±1,26 >0,05	39,80±0,90 >0,05
10.	Заг. білок	Г/л	73,95±0,79	74,13±1,33 >0,05	75,25±1,64 >0,05	75,10±1,30 >0,05
11.	Сечовина	ммоль/л	5,89±0,21	5,53±0,27 >0,05	5,34±0,33 >0,05	4,76±0,37 >0,05
12.	ЛДГ (заг.)	Ед/л	269,00±9,05	286,60±13,22 >0,05	300,80±16,78 >0,05	303,70±10,40 >0,05
13.	Лужна фосфатаза	Ед/л	132,90±9,90	150,50±6,87 >0,05	126,50±9,90 >0,05	120,70±5,70 >0,05
14.	ГГТЩ	Ед/л	14,75±1,21	15,39±1,60 >0,05	21,21±3,79 >0,05	14,47±1,69 >0,05
15.	Залізо	мкмоль/л	18,51±0,92	17,27±1,29 >0,05	18,05±1,62 >0,05	16,70±1,10 >0,05
16.	Неорг. фосфор	ммоль/л	1,00±0,05	0,96±0,08 >0,05	0,97±0,09 >0,05	0,94±0,04 >0,05

Примітка. n - кількість спостережень.

кози і тригліцеридів, з одночасним зниженням рівня холестерину, може свідчити про нормалізацію біохімічних процесів в організмі хворих, внаслідок зменшення пухлинної маси. У групі з вечірнім введенням хіміопрепаратів жоден показник не мав вірогідних відмінностей від таких у здорових, рівні АЛАТ та АСАТ були вірогідно меншими, ніж у групі НАХТ. Це може свідчити про те, що мелатонін, який виробляється в нічний час, коли концентрація хіміопрепаратів у крові досягає максимальних величин, зменшує токсичний вплив останніх на клітинну стінку.

Дані імунологічних досліджень (табл. 4) свідчать про пригнічення клітинної ланки імунітету у хворих на МПРМЗ: вірогідне зниження Т-лімфоцитів та Т-хелперів, показників функціональної активності фагоцитів (результатів НСТ-тесту, фагоцитарного числа). На цьому фоні наявне вірогідне підвищення деяких показників гуморальної ланки: рівня ІgА, ЦІК, нормальних антитіл та зниження титру комплементу. Після проведення НАХТ порушення клітинного імунітету поглиблюються у вигляді подальшого вірогідного зниження Т-лімфоцитів. Хоча показник фагоцитарної активності вірогідно підвищився, фагоцитарне число зменшилося, що говорить про гальмування активності фагоцитуючих клітин, показник ЦІК залишається підвищеним, тобто ступінь порушень стану імунної системи має тенденцію до зростання. Дані, що були отримані після проведення НАХТ у вечірній час, свідчать про статистично суттєвий позитивний вплив такого режиму введення хіміопрепаратів на клітинну та гуморальну ланки імунітету: підвищення рівня Т-лімфоцитів за рахунок Т-хелперів та Т-супресорів, зростання ІgА, ІgМ, фагоцитарного числа, зниження ЦІК до рівня у здорових жінок. На нашу думку, останнє

Імунологічні показники крові в обстежених жінок

№	Показники	Од. виміру	Здорові жінки n=20	Хворі на МІРМЗ n=30	НАХТ n=20	НАХТ+ніч n=15
1.	Т-лімфоцити	%	45,15±0,57	37,23±1,56 <0,001*	32,23±1,84 <0,05*	41,40±1,65 <0,01*
2.	Т-лімфоцити (активні)	%	24,55±0,75	24,33±1,35 >0,05	25,33±1,68 >0,05	22,87±1,05 >0,05
3.	Ts	%	18,15±0,41	16,60±1,00 >0,05	15,00±0,97 >0,05	20,73±1,50 <0,01*
4.	Th	%	26,95±0,69	22,22±1,11 <0,002*	20,17±1,62 >0,05	24,27±1,08 <0,05*
5.	Th/Ts	Од.	1,54±0,04	1,43±0,14 >0,05	1,43±0,11 >0,05	1,45±0,10 >0,05
6.	В-лімфоцити	%	27,10±0,43	26,63±1,31 >0,05	28,12±1,30 >0,05	27,40±1,26 >0,05
7.	Ig A	Г/л	3,57±0,07	4,15±0,16 <0,01*	4,06±0,18 >0,05	4,70±0,23 <0,05*
8.	Ig M	Г/л	1,07±0,03	1,24±0,08 >0,05	1,32±0,09 >0,05	1,70±0,12 <0,05*
9.	Ig G	Г/л	17,40±0,29	18,90±0,71 >0,05	18,45±0,75 >0,05	18,90±0,47 >0,05
10.	Фагоцитарна активність	%	65,50±1,07	64,07±0,64 >0,05	66,35±0,91 <0,05*	65,40±0,90 >0,05
11.	Фагоцитарне число	Од.	4,78±0,08	4,35±0,05 <0,001*	4,01±0,11 <0,01*	4,46±0,07 <0,01*
12.	НСТ-тест	Од.	15,40±0,65	10,07±0,39 <0,001*	10,20±0,59 >0,05	11,00±1,00 >0,05
13.	НСТ-стимул. Пірогенаюм	Од.		17,62±0,65	18,44±1,22 >0,05	21,70±1,17 >0,05
14.	ЦПК	Од.	93,15±2,20	162,10±12,25 <0,001*	156,10±12,11 >0,05	101,00±4,70 <0,001*
15.	Титр норм. Антитіл	Од.	1:18,4±1,31	1:30,4±4,1 <0,01*	1:22,8±3,5 >0,05	1:33,0±5,3 >0,05
16.	Титр комплекменту	Од.	0,072±0,002	0,053±0,004 <0,001*	0,050±0,004 >0,05	0,051±0,005 >0,05

Примітка. n - кількість спостережень.

відбувається за рахунок фізіологічного підйому рівня гормону епіфізу - мелатоніну в крові в нічний час, коли концентрація хіміопрепаратів в крові сягає максимальних.

Висновки.

1. Проведення курсу НАХТ за схемою СМФ у вечірній період доби сприяє посиленню регресії пухлини та зменшенню побічних наслідків хіміотерапії.

2. Виражені зміни біохімічних показників та імунного статусу хворих на МІРМЗ поглиблюються після курсу НАХТ, але нівелюються при проведенні її у вечірній час.

Література. 1. *Гланц С.* Медико-біологіческая статистика. – М: Практика, 1999. – 459с. 2. *Мецишен І.Ф., Пішак В.П., Заморський І.І.* Мелатонін: обмін та механізм дії // Бук. мед. вісник. - 2001. - Т. 5, №2. - С. 3-15. 3. *Переводчикова Н.И.* Противоопухолевая химиотерапия. – М.: Медицина, 1986. – 203 с. 4. *Пішак В.П.* Клиническая анатомия шишковидного тела (эпифиза).- Черновцы, 1992.- 101 с. 5. *Рак в Україні, 1998-2000* (бюлетень національного канцер-ресстру України). – Київ, 2001. – 116 с. 6. *Семизгазов В.Т., Тонущов Э.Э., Павли Я.Л. и др.* НАХТ в комплексном лечении рака молочной железы // Труды симп. «Актуальные проблемы профилактики и лечения рака молочной железы». – Орел, 1993. – С.103-110. 7. *Тарутинів В.І.* Основні принципи вибору схеми поліхіміотерапії, способу та режиму введення хіміо-гормоно-препаратів // Праці І республіканської науково-практичної конференції "Нове в медикаментозній терапії раку молочної залози". – Київ, 1998. – С. 85-87. 8. *Panzer A., Viljoen M.* The validity of melatonin as an oncostatic agent // J.Pineal Res. – 1997. – Vol.22, №4. – P.184-202.

**USING EVENING REGIMEN OF INJECTING NEOADJUVANT
POLYCHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY SPREAD
BREAST CANCER**

I.V.Tashchuk, R.V.Seniutovych

Abstract. It has been established that the administration of neoadjuvant chemotherapy to patients with locally spread breast cancer during the evening time was shown to improve efficiency and reduce the manifestations of toxicity.

Key words: breast cancer, chemotherapy, melatonin.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 16.02.2002 року