УДК 615.849:612.018:611.22-006.6

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ И ГИПОФИЗ-АДРЕНОКОРТИКАЛЬНАЯ СИСТЕМА ПРИ РАКЕ ГОРТАНИ

© 2010 г. В.В. Калий, Л.М. Бурина

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,
14 линия, 63, г. Ростов-на-Дону, 344037,
rnoi@list.ru

Rostov Research Oncological Institute,
14 Line, 63, Rostov-on-Don, 344037,
rnoi@list.ru

Изучены параметры гормонов гипофиза и надпочечников в моче и крови у больных раком гортани при лучевой терапии. Установлена зависимость гормонального статуса от проведения лучевой терапии.

Ключевые слова: рак гортани, лучевая терапия, гормоны гипофиза, гормоны коры надпочечников.

We studied parameters of hormones of hypophysis and adrenal glands in urine and blood of larynx cancer patients under radiotherapy. Dependence of hormonal status upon performed radiotherapy was established.

Keywords: larynx cancer, radiotherapy, hormones of hypophysis, hormones of cortex of adrenal glands.

Наличие опухоли сопряжено с нарушением секреторной активности отдельных нейроэндокринных структур и сбоям тонких регуляторно-функциональных механизмов их взаимодействия, приводящем к изменению в эндокринном звене системы адаптации у больных с онкологической патологией [1].

Большинство исследователей считают, что противоопухолевый эффект лучевого метода лечения нельзя сводить только к непосредственному воздействию лучей на опухолевую клетку [2, 3].

Противоопухолевое лечение вызывает развитие сложных нейроэндокринных реакций с участием многих гормонов [4, 5].

Стрессиндуцирующее влияние, которое оказывают операция, и лучевое лечение, требует всестороннего анализа особенностей ответа нейроэндокринного адаптационного звена.

Результаты лучевого лечения у больных раком гортани обусловлены этим ответом, ассоциированным с интенсивностью защитно-приспособительных реакций организма и состоянием его общей адаптационной системы [6].

Вопрос об участии организма в реализации лечебного действия лучевой терапии при раке гортани приобретает особое значение в связи с тем, что ионизирующее излучение в большинстве случаев лишь тормозит злокачественный рост и повреждает опухолевые клетки, а окончательное разрушение их осуществляется защитными механизмами организма.

Вне всякого сомнения, нельзя рассчитывать на гибель опухолевых клеток под влиянием антибластной

терапии без участия компенсаторного потенциала организма [4].

Нейроэндокринному звену в этом процессе принадлежит главенствующая роль. Еще в 70-х гг. XX в. С.Н. Александров показал, что при наличии нормально функционирующих надпочечников лучевое воздействие вызывает отчетливое угнетение синтеза белка в опухолях экспериментальных животных [см. 4]. Между тем у животных-опухоленосителей с удаленными надпочечниками эффективность лучевого воздействия на опухоль значительно ниже.

Большой теоретический интерес и важное практическое значение при лучевом и химиолучевом лечении рака гортани приобретает поиск путей воздействия, направленных на стимуляцию защитных сил организма, и устранения неблагоприятных сдвигов в защитно-приспособительных реакциях, которые возникают под влиянием как опухоли, так и проводимого лечения.

Хорошо известны данные о дегенеративных изменениях под влиянием лучевого воздействия не только в опухолевой ткани, но и в других клетках и тканях человека и животных, прежде всего в нейроэндокринной системе [5].

Действие ионизирующей радиации на организм проявляется в изменении количества стероидных и тиреоидных гормонов в плазме крови и моче, сдвиге их соотношения с тройными гормонами гипофиза [7].

Вполне правомерно предположить, что лучевая терапия больных раком гортани действует на опухоль не только непосредственно, но и опосредовано через эндокринные железы, прежде всего гипофизадрено-

кортикальную систему, производящую основные адаптационные гормоны глюкокортикоидного ряда: кортизол, кортизон, кортикостерон.

В процессах адаптации имеет значение активность их синтеза и состояние метаболизма, величина накопления предшественников, соотношение отдельных фракций между собой, уровень тетрагидродериватов, скорость выведения их из организма [4].

До и после лучевой терапии у больных раком гортани мы изучали содержание в крови АКТГ, уровень кортизола, экскрецию с мочой кортизола, кортизона, тетрагидрокортизола и тетрагидрокортизона, 11-оксигенированные 17-КС, 11-дезоксикортизола в виде его тетрагидродеривата. Кроме того, в суточной моче определяли основной гормон сетчатой зоны коры надпочечника – дегидроэпиандростерон (ДЭА), который оказывает влияние на состояние адаптационной системы организма не только непосредственно, но и опосредовано через изменение синтеза глюкокортикоидов путем влияния на активность 11 β -гидроксилазы – одного из основных ферментов, принимающих участие в синтезе глюкокортикоидных гормонов [8].

Результаты анализа показали, что после лучевой терапии больных раком гортани в самостоятельном варианте или в составе комбинированного лечения у подавляющего большинства больных наблюдается угнетение адrenoкортикальной системы как пучковой, так и сетчатой зоны надпочечников.

Изменения, характеризующие торможение продукции кортикоидных гормонов, в наибольшей мере проявились в снижении экскреции суммарных 17-оксикортикоидов. Средняя величина выделения суммы 17-ОКС под влиянием лучевой терапии уменьшилась в 2,7 раза, составив $8,68 \pm 0,76$ против $23,32 \pm 2,1$ мкмоль/сут, наблюдаемых до лечения.

Абсолютное количество свободных 17-ОКС ($2,48 \pm 0,21$) существенно не изменилось, оставаясь в пределах исходных колебаний ($2,34 \pm 0,23$), превышающих норму. При этом коэффициент отношения свободных форм 17-ОКС к сумме 17-ОКС после лучевой терапии возрос в среднем от $10 \pm 1,2$ до $25,8 \pm 2,7$ %, т.е. более чем в 2,5 раза.

Учитывая, что процессы образования глюкуронидов и сульфатов происходят в печени, накопление свободных форм 17-ОКС можно расценивать как последствия отрицательного влияния ионизирующей радиации при лучевом лечении больных раком гортани на конъюгирующую функцию печеночных клеток. Печеночная терапия, проводимая в этом случае совместно с лучевой терапией, видимо, является обоснованным мероприятием. Параллельно под влиянием лучевой терапии происходит снижение содержания в циркулирующей крови кортизола в среднем почти в 2 раза. На этом фоне концентрация АКТГ уменьшилась в 1,2 раза (табл. 1).

Таблица 1

Изменение параметров гипофиз-адrenoкортикальной системы под влиянием лучевой терапии

Этап исследования	АКТУ, пг/мл	Fкрови, нмоль/л	10-ОКС мочи, мкмоль/сут						Своб. ум., %
			Сумма	Своб.	F	E	ТНФ	ТНЕ	
До лечения	$96,80 \pm 9,20$	$582,0 \pm 64,1$	$23,32 \pm 2,91$	$2,84 \pm 0,23$	$0,85 \pm 0,06$	$0,70 \pm 0,05$	$3,60 \pm 0,28$	$6,00 \pm 0,58$	$12,40 \pm 1,10$
После лучевой терапии	$78,20 \pm 8,80$ $p > 0,5^*$	$299,0 \pm 1,3$ $p < 0,001$	$8,68 \pm 0,76$ $p < 0,001$	$2,48 \pm 0,21$ $p > 0,10$	$0,45 \pm 0,05$ $p < 0,001$	$0,47 \pm 0,03$ $p < 0,001$	$2,01 \pm 0,25$ $p < 0,05$	$3,20 \pm 10,44$ $p < 0,001$	$28,5 \pm 2,90$ $p < 0,001$
Норма	$76,0 \pm 6,20$	$293,0 \pm 19,0$	$15,68 \pm 1,28$	$1,62 \pm 0,15$	$0,70 \pm 0,06$	$0,84 \pm 0,06$	$2,61 \pm 0,20$	$5,60 \pm 0,53$	$10,30 \pm 0,92$

* – p – достоверность различий с исходными данными.

Индивидуальные показатели экскреции кортизола колебались в широком диапазоне. Более того, динамика их нередко характеризовалась диаметрально противоположной направленностью. У половины больных отмечено снижение его уровня в сравнении с исходными данными, у 33,7 % – повышение и лишь у 16,7 % больных исходный фон данного стероида сохранялся. Аналогичный характер динамики отмечен и со стороны кортизона. У 43,3 % больных количество его снизилось, у 26,7 % возросло и у 30 % – не изменилось. В результате среднее количество его стало ниже фонового в 1,4 раза.

Таким образом, у половины больных под влиянием лучевой терапии происходило значительное снижение экскреции кортизола и кортизона. В среднем количество их после лучевого лечения установилось на отметке значительно ниже нормальной.

Одновременно данный вид лечения сопровождался существенным уменьшением продукции метаболитов

кортизола – ТНФ и ТНЕ. Количество первого из них снизилось в среднем в 1,8 раза, количество второго – вдвое.

Изменения иного характера наблюдались под влиянием лучевой терапии со стороны 11-дезоксикортизола – промежуточного продукта синтеза глюкокортикоидных гормонов: у 50 % больных количество его вдвое повысилось, у 50 – снизилось. Но в том и другом случае оно существенно отличалось от соответствующего показателя здоровых лиц.

Экскреция 11-оксигенированных 17-КС в среднем под влиянием ионизирующего излучения почти не изменилась. До лечения этот показатель у обследуемых больных составил $4,08 \pm 0,56$, после окончания лучевой терапии – $4,45 \pm 0,45$ мкмоль/сут. При этом в силу различий динамики данного показателя больные по ее характеру распределились на несколько групп: из 73 пациентов у 33 (53,4 %) количество данной фракции было ниже нормы, у 21 (28,8 %) – выше нормы, у 13 (17,8 %) – соответствовало нормальным величинам.

Лучевое лечение сопровождалось существенным снижением продукции не только глюкокортикоидов, синтезируемых пучковой зоной коры надпочечников, но и дегидроэпиандростерона – основного гормона

сетчатой зоны коры надпочечников желез. В среднем количество ДЭА, экскретируемого с суточной мочой, уменьшилось в 1,96 раза в сравнении с исходным уровнем и в 2,6 раза в сравнении с нормой (табл. 2).

Таблица 2

Изменение уровня экскреции ДЭА под влиянием лучевой терапии

Этап исследования	Снижение экскреции ДЭА	
	мкмоль/сут	%
До лечения	4,90±0,52 (2,1–9,8)	на 32 < нормы
После лучевой терапии	2,52±0,21 (0,65–7,35)	на 49 < исходного
Здоровые мужчины	6,41 ±0,58 (3,15–8,4)	на 60,9 < нормы

У 90 % больных после лучевой терапии установился уровень ДЭА ниже нормального. Распределение больных с разным уровнем ДЭА в сравнении с нормой представлено в табл. 3.

Таблица 3

Распределение больных по уровню ДЭА после лучевой терапии

Уровень экскреции ДЭА	Количество больных	
	Абс.	%
Низкий	66	90,4
Нормальный	6,0	8,2
Высокий	1,0	1,4

У 31 пациента, т.е. у 42,5 % обследуемых, количество ДЭА было ниже нормы в 4 раза. У 8 (25,8 %) из них продолжительность безрецидивного периода была менее 1 года. Таким образом, низкий уровень ДЭА, установившийся после лучевой терапии, не превышающий 25 % от нормального, является плохим прогностическим признаком. Нормальное количество этого гормона у всех больных сопряжено с длительным безрецидивным периодом и продолжительностью жизни больных более 3 лет.

Что касается прогностического значения основного глюкокортикоидного гормона – кортизола, то возобновление злокачественного роста после лучевой терапии в первые 2 года наблюдалось в одинаковом проценте случаев (10–15 %) как при низком его уровне (ниже нормы в 3 и более раза), так и при высоком

его содержании (более чем в 2,5 раза в сравнении с соответствующим показателем здоровых лиц).

Динамические изменения данного стероида после лучевой терапии, видимо, могут также служить прогностическим показателем эффективности лечения и продолжительности безрецидивного периода.

Сам по себе напрашивается вывод о необходимости применения одновременно с лучевой терапией воздействий, модулирующих уровень кортизола и поддерживающих его количество в пределах нормы или на уровне более-менее близком к нормальному.

Литература

1. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб., 2000. 172 с.
2. Андреев В.Г., Мардынский Ю.С. Лучевое и комбинированное лечение рака гортани. М., 1998. 116 с.
3. Ткачев С.И., Алиева С.Б., Алферов В.С. Стандартное и гиперфракционное облучение при местнораспространенном раке гортани Т₃N₀M₀ // Вопросы онкологии. 1999. № 3. С. 305–306.
4. Сидоренко Ю.С. Эндокринные аспекты рака почки. Ростов н/Д, 2007. 202 с.
5. Carr D.B., Murphy M.J. Operation, anesthesia and endocrine System // Int. Anesth. Clin. 1988. Vol. 1. P. 131–141.
6. Сидоренко Ю.С., Рубцов В.Р., Бордюшков Ю.Н. Консервативное лечение местно-распространенного рака пищевода. Ростов н/Д, 1998. 118 с.
7. Сидоренко Ю.С., Чирвина Е.Д., Тютюнова А.М. Эндокринная система и рак легкого. Ростов н/Д, 1994. 128 с.
8. Шонка И., Харват И. Метаболические эффекты дегидроэпиандростерона и его природных дериватов // Новое о гормонах и механизме их действия. Киев, 1977. С. 226–239.

Поступила в редакцию

14 января 2010 г.