

Влияние различных видов неoadъювантной химиотерапии на гормональный статус больных раком молочной железы

Ю.С. Сидоренко, О.И. Кит, А.Э. Лисутин, О.М. Семилеткин

ФГУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздравсоцразвития РФ, Ростов-на-Дону

Контакты: Юрий Сергеевич Сидоренко rnioi@list.ru

Цель исследования — изучение изменения гормонального баланса у больных раком молочной железы (РМЖ) под влиянием различных методов неoadъювантной химиотерапии (ХТ).

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили данные о 200 пациентках в возрасте от 30 до 65 лет с первичным РМЖ (стадии IIB—IIIA), проходивших лечение в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте в период с 2006 по 2009 г. До и после проведения неoadъювантной ХТ у больных РМЖ исследовали содержание стероидных гормонов эстрогенного, андрогенного и глюкокортикоидного ряда.

Результаты. При проведении неoadъювантной поли-ХТ на аутосредах уровень суммарных эстрогенов почти не изменился, фракции эстрона и эстриола также оставались стабильными. Некоторая тенденция к снижению зафиксирована лишь в отношении уровня эстрадиола. При проведении предоперационной системной поли-ХТ были зарегистрированы значительные изменения экскреции всех стероидных гормонов.

Значительные различия в зависимости от вида лекарственной терапии были обнаружены и в динамике уровня кортизола в крови.

Выводы. Проведение неoadъювантной ХТ на аутосредах приводит к снижению степени эстрогенизации организма больных независимо от возраста и фазы менструального цикла.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, уровни гормонов

Impact of various options of neoadjuvant chemotherapy on the hormonal status of patients with breast cancer

Yu.S. Sidorenko, O.I. Kit, A.E. Lisutin, O.M. Semiletkin

Rostov Cancer Research Institute, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Rostov-on-Don

Objective: to study hormone balance changes caused by various options of neoadjuvant chemotherapy (CT) in patients with breast cancer (BC).

Materials and methods. Data on 200 patients aged 30 to 65 years with primary BC (Stages IIB-III A), who had been treated at the Rostov Cancer Research Institute in 2006 to 2009, served as a material for the study. The levels of steroid hormones of the estrogenic, androgenic, and glucocorticoid series were studied before and after neoadjuvant CT.

Results. When neoadjuvant poly-CT (PCT) was performed on autotmedia, the levels of total estrogens were almost unchanged; the fractions of estrone and estriol also remained stable. Only estradiol levels were recorded to show a certain declining tendency.

There were considerable changes in the expression of all steroid hormones during preoperative systemic PCT.

According to the drug therapy option, significant differences were found in the time course of changes in blood cortisol levels.

Conclusion. Neoadjuvant CT on autotmedia results in diminished estrogenization irrespective of age and the phase of the menstrual cycle.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, levels

Введение

Неoadъювантная химиотерапия (ХТ) — одно из направлений в современном лечении рака молочной железы (РМЖ), которое стало широко внедряться с начала 80-х годов XX в. Схемы, применяемые для проведения неoadъювантной ХТ, разнообразны. Для повышения объективного эффекта при неoadъювантной ХТ одни исследователи предлагают использовать препараты платины и таксоиды [1], другие — высокодозные режимы [2], третьи — введение стволовых гемопоэтических клеток и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [3].

Ю.С. Сидоренко были предложены, разработаны и внедрены методы биотерапии с применением аутосред организма — крови, лимфы, плазмы — после экстракорпоральной их инкубации. Установлено, что инкубация цитостатика с аутосредой приводит к образованию качественно новых противоопухолевых соединений (химиопрепарат — форменный элемент, химиопрепарат — белок), что способствует значительному увеличению времени циркуляции химиопрепарата в крови, дополнительной его активации на поверхности клетки, усиливает биотрансформацию препарата и делает его более туморотропным [4, 5].

Цель исследования — изучение изменения гормонального баланса у больных РМЖ под влиянием различных методов неоадьювантной ХТ.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные о 200 пациентках в возрасте от 30 до 65 лет с первичным РМЖ (стадии IВ–IIА), проходивших лечение в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте в период с 2006 по 2009 г. Неоадьювантный лекарственный этап состоял из 2 курсов и включал один из 3 вариантов поли-ХТ (ПХТ) по схеме САР (цисплатин, доксорубин, циклофосфан): аутогемо- ($n=70$), аутоплазмо- ($n=60$) и системную ($n=70$) ПХТ (СПХТ). При неоадьювантной аутогемо-ХТ смесь аутокрови с цитостатиками вводили больным внутривенно капельно. Неоадьювантную аутоплазмо-ХТ проводили следующим образом: цитостатики по схеме в разовых дозах смешивали с аутоплазмой и вводили пациенткам в соответствующие дни лечения. Суммарная доза цитостатиков при всех вариантах лечения составила 80 мг/м² для доксорубина, 240 мг/м² — для цисплатина и 800 мг/м² — для циклофосфана.

До и после проведения неоадьювантной ХТ у больных РМЖ исследовали содержание стероидных гормонов эстрогенного, андрогенного и глюкокортикоидного ряда. В каждом конкретном случае было получено добровольное письменное согласие пациентки на проведение исследования.

В суточной моче определяли уровни следующих гормонов: дегидроэпиандростерон (ДЭА), андростерон, этиохоланолон [6], 11-ОН-17-КС, общие и свободные 17-оксикортикостероиды (17-ОКС) [7], кортизол, кортизон, тетрагидрокортизол (ТНФ), тетрагидрокортизон (ТНЕ) [8], эстрогены — эстрон, эстрадиол, эстриол [9]. С помощью радиоиммунных методов с использованием стандартных тест-наборов фирмы «CIS-BIO International» (Франция) определяли также содержание в крови кортизола и тестостерона. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью компьютерного пакета программы Statistica 6.0, при проведении оценки достоверности руководствовались t -критерием Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Как показал анализ полученных данных, при проведении неоадьювантной ПХТ на аутосредах уровень суммарных эстрогенов почти не изменился, фракции эстрона и эстриола также оставались стабильными. Некоторая тенденция к снижению зафиксирована лишь в отношении уровня эстрадиола (табл. 1).

Таблица 1. Влияние предоперационной ПХТ на аутосредах на уровень экскреции стероидных гормонов у больных РМЖ

Показатель	Этап исследования	
	до лечения	после ПХТ
Эстрогены, нмоль/сут:		
эстрон	4,13±0,48	4,55±0,52
эстрадиол	2,35±0,18	1,96±0,21
эстриол	11,90±1,33	10,85±1,43
сумма	14,70±1,56	17,57±2,38
Андростерон, мкмоль/сут	3,12±0,32	4,73±0,53*
Этиохоланолон, мкмоль/сут	5,15±0,53	3,12±0,34*
17-КС (сумма), мкмоль/сут	24,85±2,52	25,71±3,20
ДЭА, мкмоль/сут	3,22±0,34	1,89±0,15*
11-ОН-17-КС, мкмоль/сут	2,63±0,28	5,01±0,53*
17-ОКС, мкмоль/сут:		
свободные	2,38±0,32	2,21±0,36
кортизол	0,45±0,05	0,53±0,06
кортизон	0,39±0,04	0,67±0,06*
ТНФ	0,78±0,08	1,88±0,17*
ТНЕ	1,32±0,14	2,46±0,20*
сумма	11,51±1,04	15,74±1,29*

Примечание. Здесь и в табл. 2: *достоверность различия показателей.

Применение ПХТ на аутосредах вызывало четкие сдвиги в равновесии андрогенных стероидов с преобладанием 5 α -метаболитов. Данное явление обусловлено одновременным возрастанием продукции андростерона (в среднем более чем на 50%) и падением уровня этиохоланолон (на 40%). С учетом того что образование андростерона и 5 α -дигидротестостерона инициирует один и тот же фермент, можно ожидать и повышения в организме уровня 5 α -дигидротестостерона. Об усилении продукции глюкокортикоидных гормонов под влиянием нео-ПХТ свидетельствовало не только увеличение суммарных 17-ОКС, но и отдельных их фракций — кортизона и тетрагидропроизводных. Отмечено также повышение экскреции 11-ОН-17-КС, являющихся, как известно, метаболитами глюкокортикоидов. На этом фоне уровень основного андрогенного гормона сетчатой зоны коры надпочечников — ДЭА — снизился почти вдвое.

При проведении предоперационной СПХТ были зарегистрированы значительные изменения экскреции всех стероидных гормонов. Прежде всего необходимо отметить снижение уровня эстрадиола в среднем на 1/3 от исходного (табл. 2). Фракции эстрона и эстриола при этом оставались стабильными. Помимо изменений, выявленных в спектре женских половых гормонов, наблюдалась также определенная динамика и со стороны андрогенных метаболитов. Под влиянием химиопрепаратов зафиксировано повышение уровня 11-ОН-17-КС при явном (более чем в 2 раза) снижении содержания 11-оксигенированных андрогенных метаболитов. Вследствие того что экскреция андростерона оставалась стабильной при одновре-

Таблица 2. Влияние СПХТ на уровень стероидных гормонов у больных РМЖ (n=70)

Показатель	Этап исследования	
	до лечения	после СПХТ
Эстрогены, нмоль/сут:		
эстрон	12,64±1,40	10,57±1,16
эстрадиол	8,75±0,81	5,95±0,56*
эстриол	17,26±1,79	18,2±2,38
сумма	38,33±3,85	33,43±3,01
Андростерон, мкмоль/сут	1,51±0,18	1,61±0,14
Этиохоланолон, мкмоль/сут	6,90±0,74	8,26±0,88*
17-КС (сумма), мкмоль/сут	19,25±0,88	26,71±2,84*
ДЭА, мкмоль/сут	1,86±0,14	2,52±0,21*
11-ОН-17-КС, мкмоль/сут	4,20±0,49	1,82±0,21*
17-ОКС, мкмоль/сут:		
свободные	1,40±0,14	1,20±0,11
кортизол	0,34±0,03	0,95±0,06*
кортизон	1,04±0,11	1,60±0,17*
ТНГ	6,36±0,7	1,93±0,20*
ТНЕ	7,53±0,92	2,24±0,28*
сумма	29,82±3,08	19,74±1,90*

менном увеличении уровня этиохоланолонa, соотношение между 5α- и 5β-формами андрогенных стероидов изменялось в пользу последних.

Эти данные косвенно свидетельствуют о повышении под влиянием СПХТ активности 5β-редуктазы по сравнению с 5α-редуктазой – ферментом, который инициирует не только образование андростерона, но и превращение тестостерона в 5α-дигидротестостерон, самый активный в метаболическом плане андрогенный гормон, способный оказывать антиканцерогенное действие непосредственно на клетки молочной железы.

Под влиянием СПХТ отмечена также тенденция к повышению уровня свободных, не связанных с глюкуроновой кислотой, форм глюкокортикоидных гормонов. На фоне сохранения стабильного уровня суммы 17-ОКС обнаружено замедление инактивации кортизола в печени и, как следствие этого, – повышение содержания свободного кортизола при одновременном снижении уровня его тетрагидропроизводных.

При анализе влияния неоадьювантной аутогемо-ХТ на глюкокортикоидную функцию надпочечников и андрогенные стероиды выявлены различия динамики выведения 17-ОКС в изучаемых группах. У больных, получавших аутогемо-ХТ, содержание 17-ОКС в моче оставалось на исходном уровне, не отличающемся от фонового (табл. 3).

У больных с неоаутоплазмо-ХТ, не имевших до начала лечения значимых сдвигов уровня 17-ОКС, после курса терапии он снизился в 1,4 раза. Системная ХТ практически не повлияла на фоновый уровень 17-ОКС, который после лечения по-прежнему оставался ниже нормального. В связи с тем что снижение уровня 17-ОКС происходило только при

Таблица 3. Динамика содержания стероидных гормонов у больных, получавших аутогемо-ХТ (n=70)

Показатель	Этап исследования	
	до лечения (фон)	после аутогемо-ХТ
Кортизол, нмоль/л	336,50±26,91*	232,11±24,86*
Тестостерон, нмоль/л	2,77±0,51*	1,84±0,21*
17-ОКС, мкмоль/сут	16,27±1,20	16,45±1,47
17-КС (сумма), мкмоль/сут:		
репродуктивный возраст	28,25±3,32	32,05±4,32
менопауза	32,03±2,64*	29,14±4,17
ДЭА, мкмоль/сут:		
репродуктивный возраст	5,44±1,24	4,25±1,37
менопауза	2,20±0,53	2,43±0,51
Андростерон, мкмоль/сут:		
репродуктивный возраст	7,69±1,08	7,50±1,28
менопауза	7,07±1,01	6,26±0,96
Этиохоланолон, мкмоль/сут:		
репродуктивный возраст	9,17±0,80	0,11±2,01
менопауза	11,70±0,76	10,89±1,64*
11 ОН-17-КС, мкмоль/сут:		
репродуктивный возраст	2,50±0,24	2,70±0,21
менопауза	2,76±0,39	3,13±0,45

Примечание. Здесь и в табл. 4–5: *изменения достоверны по сравнению с фоном ($p < 0,05$).

проведении аутоплазмо-ХТ, можно предполагать, что динамика содержания данных стероидов обусловлена способом введения химиопрепаратов на плазме крови (табл. 4).

Таблица 4. Динамика содержания стероидных гормонов у больных, получавших аутоплазмо-ХТ (n=60)

Показатель	Этап исследования	
	до лечения (фон)	после аутогемо-ХТ
Кортизол, нмоль/л	255,0±18,60	342,78±42,88*
Тестостерон, нмоль/л	4,60±1,06	4,21±1,26
17-ОКС, мкмоль/сут	19,09±2,34	13,29±1,55*
17-КС (сумма), мкмоль/сут:		
репродуктивный возраст	22,96±2,31	26,67±5,99
менопауза	29,94±3,31	30,92±4,34
ДЭА, мкмоль/сут:		
репродуктивный возраст	1,29±0,30	1,57±0,29
менопауза	2,92±0,74	2,42±0,57
Андростерон, мкмоль/сут:		
репродуктивный возраст	3,90±0,78	4,78±1,42
менопауза	7,17±0,92	6,37±0,98
Этиохоланолон, мкмоль/сут:		
репродуктивный возраст	9,26±1,39	9,88±2,65
менопауза	10,26±1,43	10,54±1,50

Значительные различия в зависимости от вида лекарственной терапии были обнаружены и в динамике уровня кортизола в крови. В то время как у пациенток, получавших системную ХТ, исходное содержание его не изменилось, при аутогемо-ХТ наблюдалось снижение повышенной фоновой концентрации кортизола до нормальной величины, а при аутоплазмо-ХТ, наоборот, оно возрастало в 1,3 раза относительно фонового уровня.

Таким образом, изменения концентрации кортизола обнаружены в обеих группах с ХТ на аутосредах, однако их противоположная направленность позволяет считать, что влияющие на нее факторы в той и другой группах различны. Что касается повышения содержания кортизола у больных, получавших аутоплазмо-ХТ, то причины этого могут определяться превалирующим влиянием на механизмы его образования и метаболизма способа введения химиопрепаратов на аутоплазме.

Выведение 17-КС под воздействием всех примененных разновидностей неоадьювантной лекарственной терапии у больных репродуктивного возраста и пациенток, находящихся в состоянии менопаузы, в основном изменяется незначительно (табл. 5).

В большинстве случаев выявленные небольшие количественные сдвиги как в суммарной экскреции данной группы стероидов, так и в их фракционном составе не имели статистически достоверного отличия от фоновых показателей, в связи с чем и после лечения у больных сохранились имевшиеся до его начала особенности функционирования коры надпочечников и метаболизма стероидных гормонов. Исключение составляли пациентки, находившиеся в состоянии менопаузы и получавшие СПХТ: в процессе лечения у них было зарегистрировано снижение уровня андростерона в 1,9 раза. Что касается содержания тестостерона, то его уровень у больных всех групп оставался значительно повышенным.

Выводы

Проведение неоадьювантной ХТ на аутосредах приводит к снижению степени эстрогенизации

Таблица 5. Динамика содержания стероидных гормонов у больных РМЖ, получавших СПХТ (n=70)

Показатель	Этап исследования	
	до лечения (фон)	после СПХТ
Кортизол, нмоль/л	339,44±48,82	338,0±55,17
Тестостерон, нмоль/л	2,29±0,53	3,12±1,24
17-ОКС, мкмоль/сут	14,29±1,79	11,80±1,26
17-КС (сумма), мкмоль/сут: репродуктивный возраст менопауза	30,12±3,58	33,76±2,98
	27,53±2,92	22,30±2,83
ДЭА, мкмоль/сут: репродуктивный возраст менопауза	2,14±0,46	1,92±0,38
	2,09±0,42	1,37±0,31
Андростерон, мкмоль/сут: репродуктивный возраст менопауза	8,11±1,45	8,53±1,17
	5,99±0,69	3,18±0,53*
Этиохоланолон, мкмоль/сут: репродуктивный возраст менопауза	10,13±1,129	10,56±1,21
	9,26±1,40	7,16±1,40
11 ОН-17-КС, мкмоль/сут: репродуктивный возраст менопауза	2,69±0,29	3,07±0,41
	2,89±0,45	2,13±0,46

организма больных вне зависимости от возраста и фазы менструального цикла. Это обусловлено сдвигами в равновесии андрогенных стероидов с преобладанием 5α-метаболитов (одновременное возрастание продукции андростерона в среднем более чем на 50% и падение этиохоланолон в среднем на 40%) и оказывает модулирующее влияние на глюкокортикоидную функцию надпочечников, проявляющееся в снижении повышенной фоновой концентрации кортизола.

ЛИТЕРАТУРА

- Горбунова В.А. Новые платиновые производные. В кн.: Новые цитостатики в лечении злокачественных опухолей. Под ред. В.А. Горбуновой. М., 1998; с. 9–24.
- Pinedo H.M., Honkoop A.H., Boven E. et al. Improved disease free survival (DFS) of patients with locally advanced breast cancer (LABC) using prolonged dose intensive neoadjuvant doxorubicin (A), cyclophosphamide (C) and GM-CSF. Proc ASCO 1996;15; abstr. 88.
- Ayash L.J., Elias P., Ibrahim J. et al. High dose multimodality therapy with autologous stem-cell support for stage IIIB breast carcinoma. J Clin Oncol 1998;6:1000.
- Сидоренко Ю.С., Бордошков Ю.Н. Нетрадиционные методы химиотерапии и механизмы действия. I съезд онкологов стран СНГ. Ч. II. М., 1996.
- Сидоренко Ю.С. Аутогемохимиотерапия. Ростов н/Д, 2002.
- Dingemans E., Huts Z., Hartor Kats S.L. Хроматографическое фракционирование нейтральных 17-кетостероидов мочи. J Chimic Endocrin Metab 1952;12(1):66.
- Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М., 2004; с. 724–7.
- Дружинина К.В. Хроматографическое разделение кортикостероидов мочи на тонком слое силикагеля КСК-2. Вopr мед хим 1965;11(4):81–7.
- Савченко О.Н., Степанов Г.С. Фракционное определение эстрогенов в моче небеременных женщин. Пробл эндокринологии 1966;(3):11–7.