УДК 616.65-006.6-033.2:616.71]-08-07:577.17.5

ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ СИСТЕМА БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Шевченко А.Н., Франциянц Е.М., Швырев Д.А., Тараканов М.В., Комарова Е.Ф., Черярина Н.Д.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Исследован уровень АКТГ, глюкокортикоидов и их метаболитов в крови и моче больных раком предстательной железы $T_{3b}N_0M_{1b}$. При дополнении стандартной гормонотерапии доцетакселом (у 96% больных – 2х-летняя ремиссия) отмечено преобладание кортизола над кортизоном, повышение суммарных 17-ОКС при низком содержании истинных глюкокортикоидных фракций. При прогрессировании процесса (70% больных со стандартным лечением) выявлено повышение кортизона, снижение THF, THE и возрастание свободных 17-ОКС относительно их суммы. Коэффициент THS/F может быть критерием эффективности терапии и прогноза течения рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, АКТГ, глюкортикоиды и их метаболиты, химиогормонотерапия

PITUITARY AND ADRENAL SYSTEM IN PATIENTS HAVING PROSTATE GLAND CANCER UNDER ANTITUMOUR TREATMENT OF VARIED EFFICIENCY

Shevchenko A.N., Frantsiyants E.M., Shvyrev D.A., Tarakonov M.V., Komarova E.F., Cheryarina N.D.

FSBI «Rostov scientific and research institute of oncology» of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru

The level of ACTH, glucocorticoids and their metabolites in the blood and urine of patients having prostate gland cancer $T_{3b}N_0M_{1b}$ has been studied. When the standard hormone treatment was supplemented with docetaxel (2-year remission in 96% of patients), cortisol prevailing over cortisone was registered, as well as increase of the total 17-OCS at the low content of true glucocorticoid fractions. As the process progressed (70% of patients with standard treatment), higher cortisone, lower THF and THE, and the increase of free 17-OCS relative to the amount thereof. THS/F ratio may be a criterion for efficiency of therapy and prognosis of the course of prostate gland cancer.

Keywords: prostate gland cancer, ACTH, glucocorticoids and their metabolites, chemotherapy and hormonal treatment

Системе гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников принадлежит главенствующая роль в сохранении гомеостаза организма и регулировании его адаптационных реакций [5].

Роль адаптивных гормонов адренокортикального происхождения в поддержании гомеостаза при патологических процессах трудно переоценить, так как известно, что в условиях патологии возможны самые различные отклонения и сбои на разных уровнях функционирования регуляторных систем [6]. Регуляторная роль глюкокортикоидов в организме осуществляется посредством рецепторов, которые в больших или меньших количествах обнаружены во всех органах и тканях. Благодаря им осуществляется транслокация глюкокортикоидов в ядро, микросомы, митохондрии [3].

Накоплен большой экспериментальный материал, касающийся участия в патогенезе рака предстательной железы половых гормонов [1, 2]. Однако исследования, посвященные изучению кортикостероидов в клинике, остаются единичными. Вместе с тем, в настоящее время известно, что направление и интенсивность влияния этих гормонов изменяется в зависимости от стадии процесса и варианта лечения больных раком предстательной железы.

Целью исследования явилось изучение уровня АКТГ, глюкокортикоидов и их метаболитов у больных гормоночувствительным раком предстательной железы в зависимости от эффективности лечения.

Материалы и методы исследования

Исследование основано на результатах диагностики и лечения 50 пациентов, имеющих морфологически подтвержденный, впервые выявленный гормоночувствительный рак предстательной железы с метастазами в кости $T_{3b}N_0M_{1b}$. По основным клиническим параметрам пациентов, гистологии и иммуногистохимии опухоли обе группы были сопоставимы.

По методу применяемой терапии больные были распределены на две группы:

Контрольная группа – 25 пациентов, получавших лечение по стандартной схеме в виде интермиттирующей андрогенной супрессии (бикалутамид 50 мг внутрь 1 раз в день; гозералин подкожно 3,6 мг 1 раз в 28 дней; золедроновая кислота 4 мг внутривенно капельно каждые четыре недели)

Основная группа – 25 пациентов, получавших лечение по предложенной нами методике (шесть курсов химиотерапии доцетакселом 75 мг/м^{2}каждые три недели внутривенно капельно в дополнение к стандартному методу лечения).

Радиоиммунометрическим методом в периферической крови определяли уровень АКТГ (IMMUNOTECH, Чехия) и методом ИФА в крови и моче исследовались уровни кортизола, 17-ОКС (общего и свободного), кортизона, тетрагидрокортизола, тетрагидрокортизона, тетрагидро-11-дезоксигидрокортизола, 11-окси-17-кетостероидов, дегидроэпиандростерон (DRG, США).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica (версия 8). Оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень P<0,05 принимали как значимый.

Результаты исследования и их обсуждение

Неустойчивость гипофиз-адренокортикальной системы у больных обеих групп до начала лечения характеризовалась статистически значимым повышением продукции АКТГ (p<0,05) в 1,3 раза и увеличением в 1,8 раза уровня кортизола (p<0,01) периферической крови в сравнении с нормой. Это сопровождалось статистически достоверным увеличением его количества в суточной моче в 2 раза по сравнению с соответствующим показателем группы здоровых лиц (табл. 1).

Одновременно у данной категории больных найдено повышение в 1,5 раза уровня экскретируемого кортизона. Основной предшественник кортизола – 11-дезоксикортизол, определяемый нами в виде его тетрагидросоединения, достоверно не отличался от показателя у здоровых доноров. Такое соотношение глюкокортикоида, его предшественника и метаболита, а также уровень АКТГ со всей очевидностью свидетельствует об усилении напряженности всей гипофизарно-надпочечниковой системы.

Стимулирующие сигналы центральной регулирующей системы гипоталамо-гипофизарной области сопровождались парадоксальной реакцией со стороны сетчатой зоны коры адреналовых желез в виде снижения основного ее гормона – ДЭА в 6,3 раза относительно значений у здоровых доноров.

Таблица 1

Содержание гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы в крови и моче больных раком простаты

Показатели	Здоровые доноры	Больные раком простаты $T_{3b}N_0M_{1b}$
В крови		
АКТГ, pg/ml	82,00±7,40	108,40±7,02[1]
Кортизол, нмоль/л	342,31±17,36	622,00±57,60[1]
В моче		
17-ОКС (сумма), мкмоль/сут.	14,10±1,32	17,76±1,42[1]
17-ОКС (свободн.), кмоль/сут.	0,92±0,08	3,05±0,21[1]
Кортизол (F), мкмоль/сут.	0,80±0,07	1,62±0,05[1]
Кортизон (E), мкмоль/сут.	0,84±0,07	1,22±0,07[1]
Тетрагидрокортизол (THF), мкмоль/сут.	2,70±0,26	1,80±0,15[1]
Тетрагидрокортизон (THE), мкмоль/сут.	5,49±0,40	3,82±0,22[1]
Тетрагидро-11-дезоксикортизол (THS), мкмоль/сут.	0,74±0,08	0,61±0,07
11-окси-17-кетостероиды (11-ОН-17-КС), мкмоль/сут	3,00±0,29	3,94±0,31[1]
Дегидроэпиандростерон (ДГЭА), мкмоль/сут.	3,90±0,28	0,62±0,08[1]

Примечание. [1] – достоверность различий с данными группы здоровых лиц.

На этом фоне статистически достоверное снижение тетрагидрокортизола в 1,5 раза и тетрагидрокортизона в 1,4 раза свидетельствует о замедлении метаболизма глюкокортикоидных гормонов у больных раком предстательной железы. Вероятно, это связано с нарушением метаболической функции печени и с недостатком ферментов, инициирующих инактивацию глюкокортикоидных гормонов. Рост процентного содержания свободных форм 17-ОКС к их сумме как раз и свидетельствует о недостаточной интенсивности процесса образования глюкуронидов и сульфатов в печеночных клетках, скорее всего, вследствие нарушения конъюгирующей функции печени и недостаточной активности глюкуронил-и сульфотрансферазы, образующихся в печени. Это приводит к завышению свободных форм других стероидных гормонов, что и обеспечивает высокую степень пролиферации в тканях-мишенях. В связи с этим противоопухолевое лечение больных распространенными формами рака предстательной железы целесообразно сочетать с гепатотропной терапией.

Изучаемые соотношения между отдельными фракциями стероидных гормонов адренокортикоидного звена нейроэндокринной системы наиболее ярко отражают динамику всего их спектра, обусловленную прогрессированием злокачественного роста.

Несмотря на участие глюкокортикоидов в защитно-приспособительных реакциях организма, повышение уровня кортизола следует считать нежелательным проявлением активности стресс-реализующей системы, учитывая некоторые последствия его действия, среди которых угнетение процессов иммуногенеза занимает первое место [4].

Далее мы ретроспективно изучили состояние глюкокортикоидного статуса и особенностей метаболизма глюкокортикоидных гормонов у больных обеих групп после завершения специального лечения в зависимости от оценки его эффективности.

Практически все больные основной группы закончили лечение с эффектом, и состояние ремиссии продолжается, кроме одного пациента, в течение 2-х лет. Вместе с тем в контрольной группе только у 30 % больных отмечен непосредственный эффект, который оказался непродолжительным и закончился прогрессированием злокачественного процесса по истечению в среднем 10 месяцев.

Было установлено, что в период ремиссии в моче больных раком предстательной железы отмечено превалирование кортизола над кортизоном за счет статистически значимого снижения уровня последнего. Кроме того, в период ремиссии в 1,4 раза по отношению к нормативным показателям было повышено количество суммарных 17-ОКС и в 1,3 раза – их свободных фракций. При этом в составе суммарных 17-оксикортикостероидов отмечено низкое содержание истинных глюкокортикоидных фракций (табл.2).

В моче больных, у которых в короткие сроки отмечено прогрессирование процесса (больные контрольной группы) найдено статистически достоверное повышение экскретируемого кортизона на фоне выраженного снижения количества THF и THE в 2,2 раза и 3 раза соответственно при увеличении их свободных форм в 2,7 раза и почти трехкратном возрастании величины отношения свободных 17-ОКС к их сумме. При этом найдено повышение коэффициента соотношения кортизола и его предшественника (THF) более чем в 2 раза, что свидетельствует о замедлении метаболизма кортизола.

Различия в уровне глюкокортикоидных гормонов и состоянии их метаболизма у больных раком предстательной железы, лечение которых закончилось развитием стойкой в течение 2-х лет ремиссии (основная группа), и больных с дальнейшим в сроки 10-12 мес. прогрессированием процесса (контрольная группа), определили целесообразность использования показателей уровня экскретируемого кортизола, тетрагидро-11-дезоксикортизола и их соотношения, как факторов прогноза течения заболевания. При анализе особое внимание уделяли коэффициенту THS/F ввиду того, что он совокупно отражает не только обеспеченность организма основным глюкокортикоидным гормоном, но и особенности синтеза кортизола в данном случае при различных состояниях защитно-приспособительных реакций организма. Установлено, что у пациентов, находившихся в ремиссии, продолжительность которой была более 2 лет, величина коэффициента THS/F составила в среднем 1,12±0,11 при колебании от 0,8 до 1,4 при показателе у здоровых доноров 0,93±0,08. У больных с дальнейшим прогрессированием заболевания в первые 10 мес. после лечения, средняя величина коэффициента THS/F равнялась 1,67±0,13 с колебаниями от 1,5 до 2,2.

Таблица 2

Уровень глюкокортикоидов в моче больных раком предстательной железы в зависимости от эффективности лечения

Показатель	Больные раком простаты		Здоровые доноры
	Ремиссия	Прогрессирование	
Кортизол (F), мкмоль/сут	0,94±0,04[1]	0,69±0,06[1,2]	0,81±0,05
Кортизон (E), мкмоль/сут	0,59±0,04[1]	1,12±0,08[1,2]	0,82±0,06
Тетрагидро-кортизол (THF), мкмоль/сут	3,12±0,22[1]	1,24±0,12[1,2]	2,77±0,18
Тетрагидро-кортизон (THE), мкмоль/сут	6,01±0,23	1,82±0,19[1,2]	5,52±0,50
Тетрагидро-11-дезоксикортизол (THS), мкмоль/сут	1,02±0,11[1]	1,17±0,09[1]	0,63±0,06
17-ОКС сумма, мкмоль/сут	20,10±1,13[1]	13,05±1,05[2]	13,90±1,30
17-ОКС свободн., мкмоль/сут	1,27±0,11[1]	2, 71±0,22[1,2]	0,99±0,09
17-ОКСсвободн. % 17-ОКС сумма	6,58±0,61	19,90±2,10[1,2]	7,00±0,62
THS/F	1,12±0,11	1,67±0,13[1,2]	0,93±0,08
F+E+THF+THE+THS % 17-ОКСсумма	58,60±4,76[1]	38,60±3,34[1,2]	80,00±7,10
F/THF	0,27±0,02	0,58±0,05[1,2]	0,25±0,02

Примечание. [1] – достоверность различий с нормой; [2] – достоверность различий с результатами в группе с ремиссией.

Очевидно, что данный коэффициент может быть использован в качестве прогностического показателя, свидетельствующего о дальнейшем течении болезни после лечения и позволяющего прогнозировать возможное возобновление злокачественного процесса в ближайшие месяцы.

Список литературы

1. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. – СПб.: 2000. – 199 с.

2. Гранов А.М., Молчанов О.Е., Карелин М.И. Роль гормонального профиля в коррекции тактики лечения рака предстательной железы // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54. – №4. – С. 457-462.

3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. – М.: 2009. – С. 432.

4. Роберт С. Манфорд. Иммуно-эндокринные взаимодействия. Физиология эндокринной системы / под.ред. Дж. Гриффина, С. Охеды. – М.:2010. – С. 114-128.

5. Серхио Р. Охеда, Джеймс Е. Гриффин Организация эндокринной системы. Физиология эндокринной системы / под.ред. Дж. Гриффина, С. Охеды. – М., – 2010. – С. 11-29.

6. HamrahianA.H., OseniT.S., Arafah B. M. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients // N. Engl. J. Med. – 2004. – №350. – P. 1629-1638.