

Н.Е. Прохач

ДУ Інститут медичної
радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України, Харків

Вплив супровідної імунокоригувальної терапії на якість життя хворих на рак грудної залози при проведенні післяопераційного променевого лікування

Influence of accompanying immunocorrecting
therapy on the quality of life of breast cancer
patients at post-operative radiation therapy

Цель работы: Изучение влияния сопроводительной иммунотерапии на показатели качества жизни (КЖ) больных раком грудной железы (РГЖ) с разными профилями цитокинов при проведении послеоперационной лучевой терапии (ЛТ).

Материалы и методы: Обследовано 30 больных РГЖ на этапах комбинированного лечения. Для оценки уровня КЖ использовали опросник SF-36. Уровень цитокинов в сыворотке крови определяли с помощью наборов реактивов для иммуноферментного анализа (Россия, «Вектор-Бест»).

Результаты: Выделено 2 группы больных с разными вариантами профилей цитокинов. В 1-ю группу вошли больные, в сыворотке крови которых отмечены более высокие уровни противовоспалительных цитокинов, во 2-ю — больные, у которых преобладали провоспалительные цитокины. В группах проанализированы показатели КЖ на этапах терапии. После хирургического лечения каждую группу пациентов разделили на контрольную и основную подгруппы. Пациентки контрольных подгрупп после операции получили курс ЛТ, а пациентки основных подгрупп — курс ЛТ и сопроводительное иммунокорректирующее лечение. При сравнении показателей КЖ после ЛТ наиболее благоприятный эффект выявлен в подгруппе больных с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов.

Выводы: Сопроводительное иммунокорректирующее лечение галавитом и мелатонином наиболее целесообразно применять больным РГЖ, в цитокиновом профиле которых преобладают провоспалительные цитокины.

Ключевые слова: рак грудной железы, лучевая терапия, иммунокорректирующая терапия, цитокиновый профиль, качество жизни.

Objective: To investigate the influence of accompanying immunotherapy on the parameters of the quality of life (QL) of the patients with breast cancer (BC) with various profiles of cytokines at post-operative radiation therapy (RT).

Material and Methods: The study was performed on 30 BC patients at stages of combination therapy. To assess the level of QL SF-36 questionnaire was used. Blood serum cytokine amount was determined using the kits for immunoenzyme analysis (Russia, Vektor-Best).

Results: The patients were distributed into two groups by the variants of cytokine profiles. Group 1 included the patients with higher levels of anti-inflammatory cytokine; group 2 included the patients with pro-inflammatory cytokines prevailing in the cytokine profile. In the both groups QL parameters were analyzed at the stages of anti-tumor therapy. After the surgery the patients were divided into the controls and main group. The patients from the control subgroups were administered RT after the surgery, those of the main subgroups were administered RT accompanied by immunocorrecting treatment. Comparison of QL parameters in the patients after RT demonstrated most favorable effect in the subgroup of the patients with increased levels of pre-inflammatory cytokines.

Conclusion: It is reasonable to administer accompanying immune-correcting treatment with Galavit and melatonin to the patients with BC patients with prevailing pro-inflammatory cytokines in the cytokine profile.

Key words: breast cancer, radiation therapy, immunocorrecting therapy, cytokine profile, quality of life.

Мета роботи: Дослідження впливу супровідної імунотерапії на показники якості життя (ЯЖ) хворих на рак грудної залози (РГЗ) з різними профілями цитокинів при проведенні післяопераційної променевої терапії (ПТ).

Матеріали і методи: Обстежено 30 хворих на РГЗ на 3 етапах комбінованого лікування. Для оцінки рівня ЯЖ використовували опитувальник SF-36. Вміст цитокинів (ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10 та ФНП-α) у сироватці визначали з використанням наборів реагентів для імуноферментного аналізу (Росія, «Вектор-Бест»). Отримані результати статистично обробляли з використанням пакета програм БІОСТАТ (версія 4.03).

Результати: За варіантами профілів цитокинів виділено дві групи хворих. До 1-ї групи увійшли хворі, в сироватці крові яких були більш високі рівні антизапального цитокину, до 2-ї групи — хворі, у цитокиновому профілі яких переважали прозапальні цитокини. В обох групах проаналізовано показники ЯЖ на етапах протипухлинного лікування. Після хірургічного лікування пацієнок кожної групи розподілили на контрольну та основну підгрупи. Хворі контрольних підгруп після операції отримували курс ПТ, а основних підгруп — курс ПТ й супровідне імунокоригувальне лікування. Порівняння показників ЯЖ у пацієнок після ПТ виявило найбільш сприятливий ефект у підгрупі хворих зі збільшеним рівнем прозапальних цитокинів.

Висновки: Супровідне імунокоригувальне лікування галавітом та мелатоніном найдоцільніше застосовувати хворим на РГЗ, у цитокиновому профілі яких переважають прозапальні цитокини.

Ключові слова: рак грудної залози, променева терапія, імунокоригувальна терапія, цитокиновий профіль, якість життя.

Одним із головних методів лікування хворих на рак грудної залози (РГЗ) упродовж останніх десятиріч залишається променева терапія (ПТ). Застосування сучасних інтенсивних схем лікування дозволяє значно збільшити тривалість життя хворих, але водночас погіршує якість життя (ЯЖ) онкологічних пацієнток [1, 2]. З огляду на те, що рівень ЯЖ є одним із критеріїв оцінки результатів лікування, а також прогностичною ознакою виживаності, стає зрозумілою необхідність підвищення ЯЖ таких хворих [3]. Погіршення пов'язане з розвитком таких психосоматичних ефектів (ПСЕ), як втома, порушення сну, депресивні реакції, симптоми втрати апетиту, когнітивні розлади та ін. [4, 5]. Отримані на цей час дані свідчать про те, що важливу роль у виникненні ПСЕ відіграють прозапальні цитокіни, які продукуються безпосередньо пухлинами або клітинами організму у відповідь на пухлинну інвазію та протирадіаційне лікування [6–10]. У зв'язку з цим включення імуномодуляторів до супровідного лікування при ПТ онкологічних хворих є патогенетично обґрунтованим та актуальним [11–17]. Враховуючи специфічний характер впливу імуномодуляторів на продукцію цитокінів, вибір схеми імунотерапії, виходячи з особливостей цитокінового профілю хворих на РГЗ, дозволить оптимізувати супровідну імунотерапію і сприятиме зменшенню вираженості ПСЕ та поліпшенню ЯЖ пацієнток, які отримують курс післяопераційної променевої терапії.

Метою цієї роботи було дослідження впливу супровідного лікування імуномодулятором галавітом та мелатоніном на показники ЯЖ хворих на РГЗ із різним характером порушень цитокінового балансу та виявлення групи пацієнток, для яких призначення такої схеми терапії при проведенні сеансів опромінення є найбільш ефективним.

Методика дослідження

Клініко-лабораторне обстеження проведено 30 хворим на РГЗ II–III стадії. Гістологічно у них усіх діагностовано аденокарциному. Радикальну мастектомію та післяопераційний курс дистанційної гамма-терапії на апараті РОКУС-АМ методом класичного фракціонування по 2 Гр кожного дня до СОД 40–45 Гр на зони регіонарного метастазування проведено 14 хворим, 16 — крім зазначеної терапії, виконували супровідне лікування за схемою, яка включала 100 мг галавіту внутрим'язово через день упродовж 20 діб; 9 мг мелатоніну per os два рази на добу — 3 мг о 14-й год та 6 мг за 30 хв до нічного сну впродовж 24 діб. Усіх хворих обстежено на 3 етапах комбіновано-

го лікування: до початку всіх видів протипухлинної терапії, після радикальної операції перед початком ПТ та після променевого чи променевого і супровідного імунокоригувального лікування.

Для оцінки ЯЖ використовували опитувальник SF-36, що складається з восьми шкал, згрупованих за показниками фізичного та психологічного компонентів ЯЖ. До фізичного компонента ЯЖ відносять та кількісно оцінюють показник фізичного функціонування (physical functioning — PF), який визначає ступінь обмеження виконання фізичних навантажень; показник ролі фізичного функціонування (role-physical functioning — RP), який оцінює ступінь обмеження виконання повсякденних обов'язків залежно від фізичного стану; показник загальної здоров'я (general health — GH), який визначає оцінку хворим свого стану здоров'я на даний час та показник інтенсивності тілесного болю (bodily pain — BP), який відтворює ступінь обмеження активності пацієнта через біль. До психологічного компонента ЯЖ відносять та кількісно оцінюють показник життєвої активності (vitality — VT), який визначає ступінь стомлюваності пацієнта; показник соціального функціонування (social functioning — SF), який відображує ступінь обмеження соціальної активності (спілкування) у зв'язку з погіршенням фізичного або емоційного стану; показник ролі емоційного функціонування, зумовленого емоційним станом (role emotional — RE), який характеризує ступінь обмеження виконання повсякденних обов'язків, залежно від емоційного стану, та показник психічного здоров'я (mental health — MH), який визначає ступінь вираженості у пацієнта депресивних станів. Результати представляють таким чином, що більш висока оцінка (в балах) вказує на вищий рівень ЯЖ [18].

Вміст цитокінів інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) та фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) у сироватці крові визначали з використанням наборів реагентів для імуноферментного аналізу (Росія, «Вектор-Бест»).

Отримані результати статистично обробляли з використанням пакета програм БІОСТАТ (версія 4.03). Для перевірки вірогідності відмінностей пов'язаних вибірок використовували критерій Вілкоксона, не пов'язаних вибірок — критерій Манна-Уїтні.

Результати та їх обговорення

Для виявлення характеру порушень цитокінового балансу у хворих на РГЗ оцінку рівнів цитокінів було проведено на трьох етапах лікування. До початку протипухлинної терапії рівні цитокінів були низькими у більшості хворих, що не дозволило виявити групи зі специфічними характеристиками цитокінового профілю.

На другому етапі (після хірургічного лікування) рівні цитокінів збільшувались і за варіантами профілів цитокінів нами було виділено дві групи хворих. До 1-ї увійшли хворі, в сироватці крові яких після проведення хірургічного лікування реєстрували більш високі рівні антизапального цитокіну ІЛ-10 і значно менші рівні прозапальних цитокінів ІЛ-2, ІЛ-6, та ФНП- α (відношення антизапального цитокіну ІЛ-10 до кожного з прозапальних цитокінів перевищувало 1). До 2-ї групи увійшли хворі, у цитокіновому профілі яких

превалювали один чи кілька прозапальних цитокінів (відношення антизапального цитокіну ІЛ-10 до одного чи кількох з прозапальних цитокінів було нижче 1). Специфічність профілів цитокінів, встановлена після хірургічного лікування, зберігалась і після проведення променевої терапії.

У цих двох групах хворих нами було проаналізовано показники ЯЖ на етапах протипухлинного лікування (таблиці 1, 2).

Більшість жінок обох груп на першому етапі обстеження не мали істотних скарг на фізичний стан здоров'я, показники фізичного компонента ЯЖ були доволі високими. Деяко нижчим у всіх па-

цієнток був показник GH, який визначає оцінку хворою свого стану здоров'я на теперішній час.

Показники психологічного компонента ЯЖ були нижчими у порівнянні з показниками фізичного компонента. Це пов'язано з розвитком тривожних, а іноді депресивних реакцій, які виникають у хворих після усвідомлення свого діагнозу та необхідності проведення тривалої протипухлинної терапії. Найнижчим у хворих 1-ї та 2-ї груп були показники МН, який визначає ступінь вираженості тривоги та депресивних реакцій, і VT, який оцінює вираженість втоми та зниження життєвої активності пацієнток.

Таблиця 1

Показники якості життя хворих на рак грудної залози першої групи на етапах комбінованого лікування за даними опитувальника SF-36, бали

The parameters of the quality of life of breast cancer patients from group 1 at the stages of combination therapy by SF-36 questionnaire, points

Показник	1 етап	2 етап	3 етап	
			контрольна підгрупа K ₁	основна підгрупа O ₁
	Медіана (мінімум-максимум)			
PF	90 (30–100)	45* (0–80)	65 (15–75)	75 (15–90)
RP	75 (25–100)	0* (0–0)	25 (0–75)	25 (0–75)
BP	84 (51–100)	51* (0–84)	74 (50–100)	84 (31–100)
GH	65 (25–82)	52 (20–77)	57 (25–77)	62 (45–85)
VT	60 (20–85)	50 (30–75)	60 (0–80)	70 (35–85)
SF	87,5 (37,5–100)	25* (12,5–75,0)	62,5 (25,0–87,5)	75 (37,5–100)
RE	66,7 (0–100)	0* (0–33,3)	0 (0–33,3)	33,3 [∇] (0–66,7)
МН	56 (12–100)	48 (0–80)	52 (8–84)	76 (12–92)

Примітка. Вірогідно відрізняються показники: * — на першому та другому етапах лікування; [∇] — K₁ та O₁ підгруп на третьому етапі лікування.

Таблиця 2

Показники якості життя хворих на рак грудної залози другої групи на етапах комбінованого лікування за даними опитувальника SF-36, бали

The parameters of the quality of life of breast cancer patients from group 2 at the stages of combination therapy by SF-36 questionnaire, points

Показник	1 етап	2 етап	3 етап	
			контрольна підгрупа K ₂	основна підгрупа O ₂
	Медіана (мінімум-максимум)			
PF	85 (25–100)	40* (5–65)	50 (15–75)	80 (30–95)
RP	75 (25–100)	0* (0–0)	25 (0–75)	50 (0–75)
BP	74 (41–100)	41* (0–74)	74 (31–100)	100 [×] (51–100)
GH	52 (25–77)	45 (20–55)	52 (20–62)	70 (20–82)
VT	60 (20–75)	40 (20–65)	60 (0–75)	80 (30–85)
SF	75 (25–87,5)	25* (0–87,5)	62,5 (25–75)	87,5 (25–100)
RE	66,7 (0–100)	0* (0–33,3)	33,3 (0–66,7)	66,7 [×] (0–100)
МН	52 (8–92)	40 (0–80)	56 (4–87)	92 [×] (20–100)

Примітка. Вірогідно розрізняються: * — показники на першому та другому етапах лікування; [×] — K₂ та O₂ підгруп на третьому етапі лікування.

На другому етапі обстеження у хворих обох груп відбувалося різке зниження показників фізичного компонента ЯЖ, пов'язане з проведенням хірургічного втручання.

У всіх пацієток вірогідно знижувалися показники: PF, який визначає ступінь обмеження виконання фізичних навантажень залежно від фізичного стану ($p = 0,02$ та $p = 0,04$ для 1-ї та 2-ї груп відповідно); RP, який оцінює ступінь обмеження виконання повсякденних обов'язків залежно від фізичного стану ($p = 0,03$ та $p = 0,02$ для 1-ї та 2-ї груп відповідно) та показник VP, який визначає інтенсивність тілесного болю ($p = 0,04$ та $p = 0,05$ для 1-ї та 2-ї груп відповідно). Показники психологічного компонента ЯЖ теж знижувалися. Вірогідно зменшувався показник SF, який відтворює ступінь обмеження соціальної активності залежно від емоційного та фізичного станів ($p = 0,04$ та $p = 0,03$ для 1-ї та 2-ї груп відповідно) та показник RE, який визначає ступінь обмеження виконання повсякденних обов'язків залежно від емоційного стану ($p = 0,03$ та $p = 0,02$ для 1-ї та 2-ї груп відповідно).

Для дослідження впливу супровідної терапії на показники ЯЖ хворих на РГЗ із різними профілями цитокінів при проведенні післяопераційної ПТ на 2-му етапі лікування пацієток кожної групи було розподілено на 2 підгрупи — контрольну та основну. Після операції хворі контрольних підгруп 1-ї та 2-ї груп (K_1 та K_2 , відповідно) отримували стандартний курс дистанційної гамма-терапії, основних підгруп — 1-ї та 2-ї груп (O_1 та O_2 відповідно) отримували не тільки курс ПТ, але й супровідне лікування мелатоніном та імунотерапією галавітом.

Порівняння показників контрольних та основних підгруп після променевого лікування виявило кращі показники ЯЖ у хворих основних підгруп. Найсприятливіший ефект відзначено у O_2 підгрупі хворих.

У пацієток O_1 -підгрупи вірогідно вищим, порівняно з показниками пацієток K_1 -підгрупи, був лише показник RE ($p = 0,02$). У пацієток O_2 підгрупи 2-ї групи хворих, яка характеризувалася збільшеним рівнем прозапальних цитокінів, вірогідно вищими, ніж у хворих підгрупи K_2 , були показники VP, RE та MH ($p = 0,05$; $p = 0,02$ та $p = 0,04$, відповідно).

При порівнянні показників ЯЖ у пацієток основних підгруп виявлено, що у підгрупі O_2 порівняно з O_1 вірогідно кращими були показники рольового функціонування, зумовленого фізичним станом (RP) ($p = 0,04$), рольового функціонування, зумовленого емоційним станом (RE) ($p = 0,03$) та показник психічного здоров'я (MH), який визначає у пацієток ступінь вираженості тривоги та депресивних реакцій ($p = 0,05$).

Висновки

1. Отримані результати доводять, що хворі на РГЗ, яким проводили супровідне лікування галавітом та мелатоніном мають кращі показники якості життя після проведення променевого лікування.

2. Найбільш сприятливий ефект супровідного лікування виявлено у пацієток, які мали вищі рівні прозапальних цитокінів, що свідчить про доцільність застосування розробленої схеми супровідного лікування у цієї групи хворих.

Література

1. Janaki M.G., Kadam A.R., Mukesh S. et al. // *J. Cancer Res. Ther.* – 2010. – Vol. 6, № 1. – P. 22–26.
2. Аржаненкова Л.С., Сидоров Г.А., Сычев М.Д. // *Вопр. онкол.* – 2007. – Т. 53, № 6. – С. 715–716.
3. Захараш М.П., Шамсия Р.Н., Иоффе А.Ю. // *Лікар. справа. Врачеб. дело.* – 2007. – № 4. – С. 8–12.
4. Jerezek-Fossa V.A., Marsiglia H.R., Orecchia R. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2002. – Vol. 41, № 3. – P. 317–332.
5. Donovan K.A., Jacobsen P.B. // *Seminars in oncol. nurs.* – 2007. – Vol. 23, № 2. – P. 127–135.
6. Seruga B., Zhang H., Bernstein L.J. et al. // *Nat. Rev. Cancer.* – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. 224.
7. Mellar P., Davis M.D., Walsh D. // *Sup. Oncol.* – 2010. – Vol. 8, № 4. – P. 164–174.
8. Bower J.E., Ganz P.A., Tao M.L. et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15, № 10. – P. 5534–5540.
9. Прохач Н.Э., Сорочан П.П., Громакова И.А., Москаленко И.П. // *Международ. мед. журн.* – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 98–102.
10. Oh B., Butow P., Mullan B. et al. // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 608–614.
11. Гриневиц Ю.А., Храповская Н.Н. // *Журн. АМН України* – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 655–675.
12. Сорочан П.П., Сухіна О.М., Прохач Н.Е. та ін. // *УРЖ.* – 2009. – Т. XVII, вип. 3. – С. 343–345.
13. Сухіна О.М., Сорочан П.П., Прохач Н.Е. *Супровідна імунотерапія при променевому лікуванні хворих на рак грудної залози та тіла матки: Метод. рекомендації.* – Харків, 2010. – 20 с.
14. Прохач Н.Е., Сорочан П.П., Громакова І.А. та ін. // *УРЖ.* – 2011. – Т. XIX, вип. 2. – С. 201–203.
15. Сорочан П.П., Прохач Н.Е., Пономарьов І.Н. та ін. // *Матер. XII з'їзду онкологів України, 20–22 вересня 2011 р. (м. Судак, Автономна Республіка Крим)* // *Клин. онкол.* – 2011. – Вып. II. – С. 209.
16. Прохач Н.Е., Сорочан П.П., Громакова І.А., Никифорова Н.А. // *Матер. першого міжнар. конгресу «Профілактика. Протиейджинг. Україна» (Київ,*

-
- 11–13 жовт. 2011 р.) // *Ліки України плюс.* – 2011. – № 3. – С. 49.
17. Прохач Н. Е. // *Експерим. і клін. мед.* – 2012. – № 2. – С. 169–173.
18. Newnham E.A., Harwood K.E., Page A.C. // *J. Affect. Disord.* – 2007. – Vol. 98, № 1–2. – P. 91–97.

Надходження до редакції 07.02.2013.

Прийнято 18.02.2013.

Адреса для листування:

Прохач Наталія Едуардівна,
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна