

МЕЛАТОНИН И РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ: ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАНДАРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

М.Н. Ермаченков, А.В. Гуляев, В.Н. Анисимов

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

MELATONIN AND COLORECTAL CANCER: THE RISE OF STANDART TREATMENT EFFICACY

M.N. Ermachenkov, A.V. Guliaev, V.N. Anisimov.

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint-Petersburg, Russia

© М.Н. Ермаченков, А.В. Гуляев, В.Н. Анисимов, 2012

Индольный гормон эпифиза мелатонин имеет различные функции для организма человека, многие из которых обладают опосредованным антитуморным влиянием (активация противоопухолевого иммунитета, антиоксидантные свойства, запуск апоптоза в опухолевых клетках, антигонадотропный эффект при гормонзависимых опухолях). Происходящие в процессе старения инволютивные изменения эпифиза сопровождаются соответствующим снижением синтеза и экскреции мелатонина. В свете этих данных необходимо оценить влияние экзогенного мелатонина на динамику выживаемости больных колоректальным раком. Изучено влияние мелатонина на течение колоректального рака 47 радикально пролеченных больных, принимавших мелатонин в осенний и весенний периоды (3 мг) в течение всего периода наблюдения в сравнении с 188 пациентами. Также исследована экскреция 6-сульфатоксимелатонина. Впервые показано, что применение экзогенного мелатонина в осенний и весенний периоды увеличивает на 13% безрецидивную 12-месячную выживаемость пациентов. У больных колоректальным раком наблюдается снижение уровня экскреции с мочой 6-сульфатоксимелатонина, прямо пропорциональное степени распространенности опухолевого процесса на стенку кишечника и лимфогенному метастазированию. Уровни экскреции 6-сульфатоксимелатонина в ночные и в дневные часы могут служить прогностическими факторами при раке толстой кишки.

Ключевые слова: мелатонин, 6-сульфатоксимелатонин, колоректальный рак, выживаемость.

Pineal indole hormone melatonin has a different function for the human body, many of which have an indirect antitumor effects (immune activation, oxygen free radicals “scavenger”, apoptosis starting in cancer cells). The aging process is accompanied by involutive changes of the pineal and decrease of synthesis melatonin. Therefore it is necessary to evaluate the effect of melatonin on the survival colorectal cancer patients. Circadian rhythm of 6-sulphatoxymelatonin (aMT6s) has been studied in colorectal cancer patients. The decrease of aMT6s excretion correlated with the age of the patients, the spread of cancer process, and the lesion of lymph node. The treatment with melatonin (3 mg before go to bed) during spring and autumn seasons increases the relapse-free 1-year survival by 13% in 47 of colorectal cancer patients subjected to radical surgery as compared with 188 not-treated patients.

Key words: melatonin, 6-sulphatoxymelatonin, colorectal cancer, survival.

Рак толстой кишки (колоректальный рак – КРР) по-прежнему остается социально значимой проблемой. В 2008 г. в мире зарегистрировано 1 233 700 новых случаев КРР. Это заболевание занимает 3 место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин и 2 – у женщин [1]. Риск развития КРР равен 5–6%.

Несмотря на успехи в лечении (химиотерапия, таргетная терапия), а также в профилактике [2], смертность остается на высоком уровне: в 2008 г. в мире зарегистрировано 608 600 случаев. Эти данные свидетельствуют о необходимости поиска и изучения дополнительных факторов в лечении пациентов с данной патологией.

В последние 20 лет специалистов фундаментальной онкологии привлекает гормон шишковидной железы мелатонин, обладающий антиканцерогенным [3, 4] и противоопухолевыми эффектами в отношении рака толстой кишки [5, 6]. Кроме того, многие его эффекты реализуются непосредственно *in situ* благодаря мелатонин-вырабатывающим ЕС-клеткам APUD-системы [7]. Мелатонин обладает ярко выраженным антиоксидантным эффектом (прямым и опосредованным), иммуностимулирующим, антимутагенным эффектами [8, 9]. Сведения о его применении у пациентов, страдающих опухолями толстой кишки, крайне немногочисленны [10, 11].

Целью данного клинического исследования явилось изучение уровня экскреции 6-сульфатоксимелатонина, его суточного ритма у больных раком толстой кишки, а также влияния экзогенного мелатонина на частоту развития рецидивов после радикального лечения пациентов, страдающих раком толстой кишки.

Материалы и методы исследования

Уровень экскреции 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) с мочой был изучен у 86 пациентов (31 мужчин и 55 женщин), страдающих КРР. Возраст заболевших – от 24 до 89 лет, средний возраст – $63 \pm 11,9$ года. Все пациенты предъявляли жалобы на различные нарушения сна. Морфологический тип – аденокарцинома.

Определение уровня 6-COMT проводилось конкурентным иммуноферментным методом BUHLMANN 6-SMT ELISA (BUHLMANN LABORATORIES AG, Швейцария) в лаборатории перинатальной биохимии клинко-диагностической лаборатории НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН.

Для определения стадии заболевания использовались данные интраоперационной ревизии и удаленного операционного материала.

Кроме того, исследовали влияние мелатонина на течение КРР 47 радикально оперированных больных в возрасте от 35 до 89 лет (16 мужчин и 31 женщины). Пациенты получали содержащий мелатонин препарат «мелаксен» (Юнифарм. Инк., США) курсами в осенний (с 1 сентября по 30 ноября) и весенний (с 1 марта по 31 мая) периоды по 3 мг в течение всего периода наблюдения (16 месяцев). В качестве контрольной группы обобщен ретроспективный

материал, полученный при обработке историй болезни 188 больных КРР, леченных радикально в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2000 по 2007 гг. Данные по возрастному составу пациентов в контрольной группе и группе пациентов, получавших мелатонин, представлены на рис. 1.

Результаты и их обсуждение

Данные экскреции 6-COMT (нг/мл) в зависимости от пола, возраста, наличия отдаленных метастазов представлены в табл. 1.

Дневная экскреция 6-COMT была существенно выше у пациентов без отдаленных метастазов: 422 ± 36 нг/ч по сравнению с 176 ± 44 нг/ч ($p < 0,001$). Ночная экскреция также была выше, однако статистически достоверной разницы не получено.

При анализе экскреции 6-COM в зависимости от половой принадлежности никаких статистически значимых различий не выявлено. Однако получены данные, что коэффициент экскреции ночь/день выше у мужчин при наличии отдаленных метастазов: $2,9 \pm 0,2$ по сравнению с $4,6 \pm 0,1$ ($p < 0,001$).

Интересные данные получены при сравнении экскреции 6-COMT в различных возрастных группах. Так, в возрасте 50–59 лет при отсутствии отдаленных метастазов ночная экскреция оказалась ниже: 579 ± 70 в сравнении с 879 ± 106 нг/ч ($p < 0,05$), а в возрастной группе 60–69 лет – наоборот выше: 660 ± 86 в сравнении с 303 ± 108 нг/ч ($p < 0,05$).

Сведения о возрастной динамике экскреции с мочой 6-COMT у больных КРР, вошедших в исследование, представлены на рис. 2.

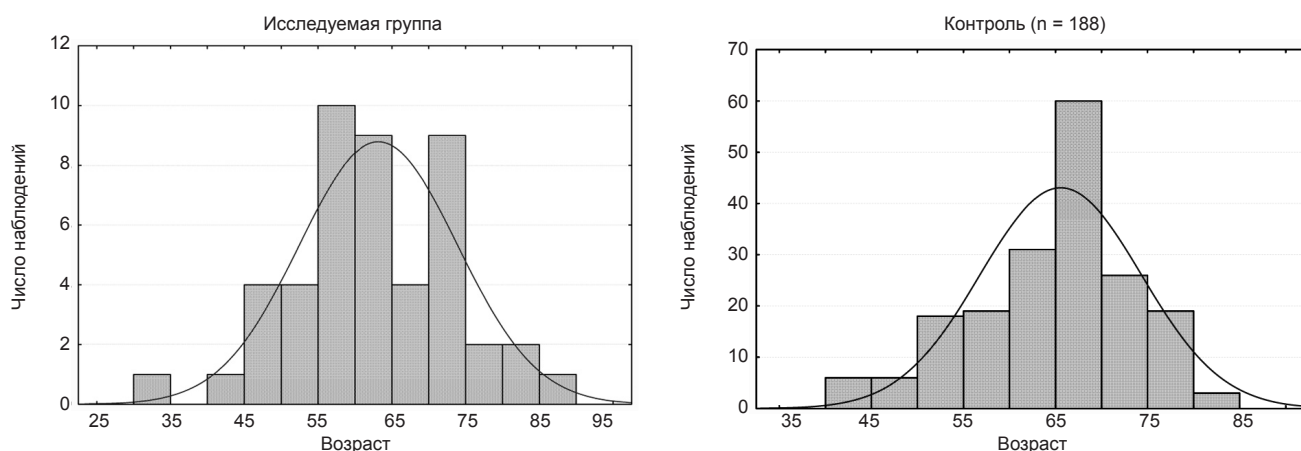


Рис. 1. Общая характеристика исследуемой и контрольной групп по возрасту

Таблица 1

Ночная и дневная экскреция (6-COMT) (нг/час) у больных, страдающих раком толстой кишки при отсутствии и наличии отдаленных метастазов

Группа, возраст (годы)	Кол-во больных	Рак желудка (n = 86)					
		M ₀ (n = 81, м = 29, ж = 52)			M ₁ (n = 5, м = 2, ж = 3)		
		ночь	день	н/д	ночь	день	н/д
Мужчин	31	656±81	230±26	2,9±0,2**	590±395	126±83	4,6±0,1**
Женщин	55	668±71	280±30	2,8±0,2	463±166	209±54	2,2±0,4
Всего	86	664±54	234±22	2,8±0,2	514±157	176±44	3,2±0,6
24–49	8	497±120	186±45	2,8±0,5	–	–	–
50–59	26	579±70*	207±24	3,0±0,3	879±106*	237±26	3,8±0,8
60–69	25	660±85*	281±49	2,7±0,3	303±108*	152±109	3,1±1,5
70–79	24	756±136	330±47	2,7±0,3	203	100	2,0
80–89	3	1109±510	241±59	4,2±0,8	–	–	–

Примечание: M₀ – отдаленные метастазы отсутствуют; M₁ – наличие отдаленных метастазов; н/д – ночь/день; * p < 0,05, ** p < 0,001.

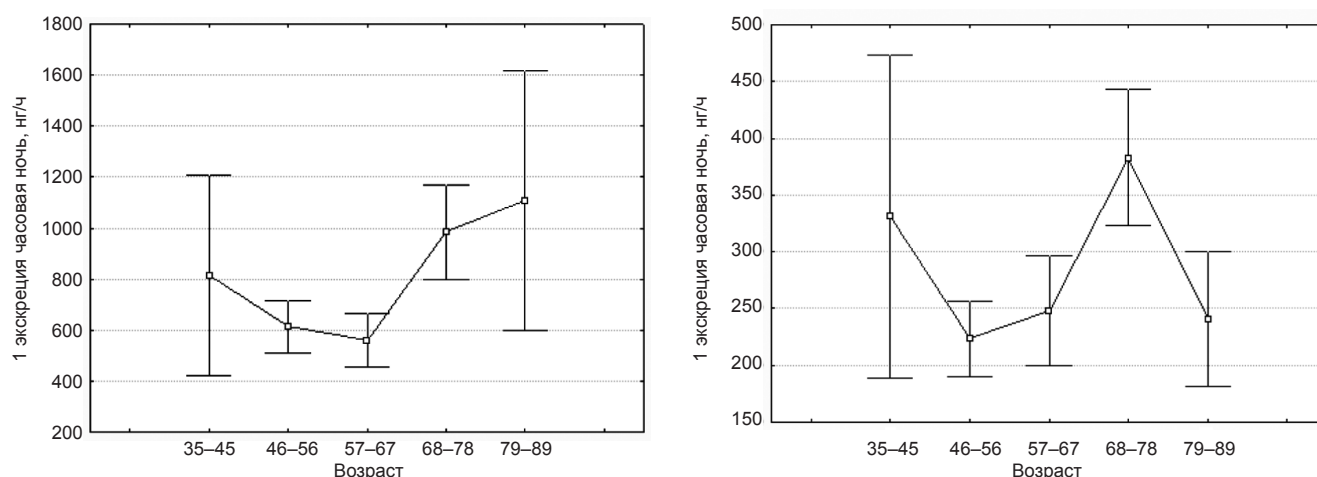


Рис. 2. Возрастная динамика ночной и дневной экскреции 6-COMT больными колоректальным раком исследуемой группы

По литературным данным у здоровых людей с возрастом снижается выработка эпифизарного мелатонина и экскреция 6-COMT как в ночные, так и в дневные часы [12, 13]. В нашем исследовании ночная экскреция 6-COMT до 67 лет существенно не изменяется, в возрасте старше 68 резкий скачок экскреции 6-COMT. Похожая картина получена при анализе экскреции 6-COMT в дневные часы, однако в возрасте 80–89 лет дневная экскреция 6-COMT резко снижается. Таким образом, можно предположить о факте компенсаторного повышения выработки мелатонина у пациентов, страдающих КРР, на безметастатической стадии.

При анализе данных показано, что изначальный уровень ночной экскреции был ниже у па-

циентов, у которых в течение года наблюдения возник рецидив заболевания, по сравнению с показателями в группе пациентов, в течение года не имевших рецидива заболевания: 493±64 против 771±87 нг/ч (p < 0,05), уровень дневной экспрессии также оказался ниже: 170±29 против 296±28 нг/ч (p < 0,001).

Данные об экскреции 6-COMT в зависимости от степени распространения раковой опухоли на стенку толстой кишки при отсутствии отдаленных метастазов представлены в табл. 2. Статистически достоверной разницы в уровне дневной экскреции 6-COMT в зависимости от степени распространения опухоли на стенку кишки не отмечено. Показаны достоверные различия в экскреции 6-COMT

в ночные часы: при T_1 и T_3 показатель выше, чем при T_4 : 1047 ± 202 и 744 ± 98 по сравнению с 499 ± 70 нг/ч ($p < 0,05$ в обоих случаях). Коэффициент ночь/день был ниже при T_3 и T_4 по сравнению с T_1 : $2,9 \pm 0,2$ и $2,5 \pm 0,3$ по сравнению с $4,2 \pm 0,2$ ($p < 0,05$ в обоих случаях). Эти данные свидетельствуют о снижении выработки эпифизарного мелатонина при более агрессивном росте и развитии опухоли.

Сведения об уровне экскреции 6-COMT в зависимости от степени поражения регионарных лимфатических узлов представлены в табл. 3. При отсутствии поражения опухолевым процессом регионарных лимфоузлов уровень ночной экскреции выше по отношению к минимальному поражению лимфоузлов: 727 ± 75 по сравнению с 508 ± 73 нг/ч ($p < 0,05$).

Таблица 2

Экскреция 6-COMT (нг/час) у пациентов при раке толстой кишки в зависимости от степени местного распространения ракового процесса

Показатель	T_1 (n = 3)	T_2 (n = 15)	T_3 (n = 35)	T_4 (n = 28)
Ночная экскреция, нг/ч	$1047 \pm 202^*$	706 ± 111	$744 \pm 98^*$	499 ± 70
Дневная экскреция, нг/ч	245 ± 34	281 ± 56	271 ± 35	242 ± 35
Коэффициент ночь/день	$4,2 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,2^{**}$	$2,5 \pm 0,3^{**}$

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к уровню ночной экскреции при T_4 ; ** – $p < 0,05$ по отношению к коэффициенту ночь/день при T_1 . T_{1-4} – степень распространения на стенку полого органа (TNM-классификация).

Таблица 3

Экскреция 6-COMT (нг/час) у пациентов при раке толстой кишки в зависимости от степени поражения регионарных лимфоузлов

Показатель	N_0 (n = 51)	N_1 (n = 25)	N_2 (n = 5)
Ночная экскреция, нг/ч	$727 \pm 75^*$	508 ± 73	793 ± 198
Дневная экскреция, нг/ч	269 ± 29	251 ± 39	247 ± 41
Коэффициент ночь/день	$2,9 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,4$

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с экскрецией 6-COMT в ночные часы при N_1 . N_{0-2} – степень лимфогенного метастазирования (TNM-классификация).

Данные о экскреции 6-COMT в зависимости от степени дифференцировки раковой опухоли представлены в табл. 4. Существенной разницы в экскреции 6-COMT в зависимости от степени дифференцировки КРР не получено, хотя прослеживается тенденция к повышению экскреции 6-COMT в ночные часы.

Таким образом, наши наблюдения свидетельствуют о более низкой ночной экскреции 6-COMT у больных КРР при его большей распространенности и поражении регионарных лимфоузлов, что соответствует наблюдениям других авторов [14].

Данные о безрецидивной выживаемости представлены на рис. 3.

Таблица 4

Экскреция 6-COMT (нг/час) у пациентов при раке толстой кишки в зависимости от степени дифференцировки раковой опухоли, $p < 0,01$

Показатель	G_1 (n = 13)	G_2 (n = 50)	G_3 (n = 14)	G_4 (n = 4)
Ночная экскреция, нг/ч	574 ± 70	680 ± 75	720 ± 151	559 ± 157
Дневная экскреция, нг/ч	252 ± 75	275 ± 28	241 ± 38	200 ± 49
Коэффициент ночь/день	$3,2 \pm 0,4$	$2,7 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,8$	$2,7 \pm 0,5$

Примечание: G_{1-4} – степень дифференцировки раковой опухоли (TNM-классификация).

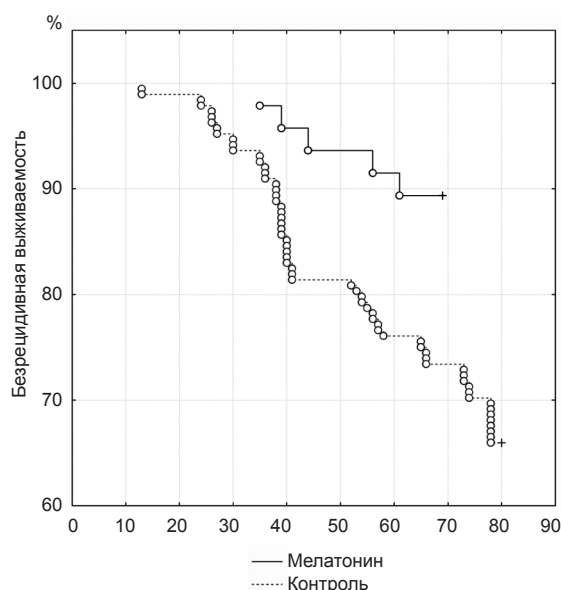


Рис. 3. Кривые безрецидивной выживаемости пациентов, страдающих раком толстой кишки, принимающих мелатонин, и контрольной группы

Безрецидивная 12-месячная выживаемость в исследуемой группе составила 94% (44 пациента) против 81% (152 пациента) в контрольной ($p = 0,033$, log-rang критерий). 16-месячная (68 недель) безрецидивная выживаемость достоверно ($p = 0,019$, log-rang критерий) увеличилась с 73% (138 пациентов) до 89% (42 пациентов). Эти данные дополняют сведения ряда авторов [10, 15]. Так, показано, что применение мелатонина у больных метастатическим КРР достоверно увеличивает терапевтический эффект как стандартных схем, так и биологических методов лечения. В нашем исследовании продемонстрирован положительный эффект применения мелатонина в случаях без генерализации опухолевого процесса.

Выводы

1. У больных колоректальным раком наблюдается снижение уровня экскреции с мочой 6-COMT, прямо пропорциональное степени распространенности опухолевого процесса на стенку кишечника и лимфогенному метастазированию.

2. Уровни экскреции 6-COMT в ночные часы с достоверностью $p < 0,05$ и в дневные часы с достоверностью $p < 0,001$ могут служить прогностическими факторами при раке толстой кишки.

3. Применение экзогенного мелатонина в осенний и весенний периоды увеличивает на 13% безрецидивную годовичную выживаемость пациентов.

Литература

1. Jemal, A. Global cancer statistics / A. Jemal, [et al.] // CA Cancer J.Clin. – 2011. – Vol. 61. – P. 69–90.
2. Rothwell, P.M. Long term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20 year follow up of five randomised trials / P.M. Rothwell [et al.] // Lancet. – 2010, Nov. 20. – Vol. 376 (9754). – P. 1741–1750.
3. Анисимов, В.Н. Мелатонин угнетает канцерогенез толстой кишки, индуцируемый 1,2-диметилгидразином у крыс: эффекты и возможные механизмы / В.Н. Анисимов [и др.] // Вопр. онкол. – 2000а. – Т. 46, 2. – С. 136–148.
4. Anisimov, V.N. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen / V.N. Anisimov [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2006. – Vol. 1757. – P. 573–589.
5. Анисимов, В.Н. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта / В.Н. Анисимов [и др.]. – М.: Советский спорт, – 2000b. – 184 с.
6. Anisimov, V.N. Melatonin and colon carcinogenesis / V.N. Anisimov // The Pineal Gland and Cancer / Eds. C. Bartsch [et al.]. – Berlin ; Heidelberg : Springer-Verlag, 2001. – P. 241–258.
7. Комаров, Ф.И. Мелатонин в норме и патологии / Ф.И. Комаров [и др.]. – М., 2004. – 307 с.
8. Anisimov, V.N. Effects of exogenous melatonin – a review / V.N. Anisimov // Toxicol. Pathol. – 2003. – Vol. 31. – P. 589–603.
9. Vijayalaxmi. Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics / Vijayalaxmi [et al.] // J.Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20 – P. 2575–2601.
10. Cerea, G. Biomodulation of cancer chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomized study of weekly low-dose irinotecan alone versus irinotecan plus the oncostatic pineal hormone melatonin in metastatic colorectal cancer patients progressing on 5-fluorouracil-containing combinations / G. Cerea [et al.] // Anticancer Res. – 2003. – Vol. 23. – P. 1951–1954.
11. Lissoni, P. Biochemotherapy with standard chemotherapies plus the pineal hormone melatonin in the treatment of advanced solid neoplasms / P. Lissoni // Pathol. Biol. – 2007. – Vol. 55. – P. 201–204.
12. Iguchi, H. Age-dependent reduction in serum melatonin concentration in healthy humans subjects / H. Iguchi // J. Clin. Endocr. Metab. – 1982. – Vol. 55. – P. 27–29.

13. *Sack, R.L.* Human melatonin production decreases with age / R.L. Sack [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 1986. – Vol. 3. – P. 379–388.

14. *Bartsch, C.* Pineal gland and cancer – An epigenetic approach to the control of malignancy: evaluation of the role of melatonin / C. Bartsch, H. Bartsch // *Melatonin: Biological Basis of Its Function in Health and Disease* / S.R. Pandi-Peru-

mal, D.P. Cardinali, Eds. Georgetown, TX: Eureka.com / Landes Bioscience, 2006. – P. 71–87.

15. *Barni, S.* A randomized study of low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin versus supportive care alone in metastatic colorectal cancer patients progressing under 5-fluorouracil and folates / S. Barni [et al.] // *Oncology.* – 1995. – Vol. 52. – P. 243–245.

М.Н. Ермаченков

+7(921)-420-48-26

e-mail: epmak.8383@mail.ru