

РАДІОХІМІОТЕРАПІЯ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ І ШЛЯХИ ЗНИЖЕННЯ ЇЇ ТОКСИЧНОСТІ

Д-р мед. наук А. В. Свиначенко

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

Представлено результати променевого лікування неоперабельного раку прямої кишки в хрономодульованому режимі (у період 7:00–10:00, 12:00–14:00 і 18:00–20:00) із сенсибілізацією пухлини попередньою 8-годинною інфузією 5-фторурацилу.

Установлено, що інтервал з 7:00 до 10:00 є оптимальним часом для сеансу опромінення. Проведення променевої терапії в групі 7:00–10:00 зумовило розвиток ентероколіту у 8,5% випадків. Водночас у групі 18:00–20:00 частота даного побічного ефекту складала відповідно 26,3% ($p < 0,01$). Група 12:00–14:00 займає проміжну позицію — 19% ентероколітів.

Ключові слова: хрономодульована радіохіміотерапія, рак прямої кишки, 5-фторурацил, токсичність.

РАДИОХИМИОТЕРАПИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ И ПУТИ СНИЖЕНИЯ ЕЕ ТОКСИЧНОСТИ

Д-р мед. наук А. В. Свиначенко

Представлены результаты лучевого лечения неоперабельного рака прямой кишки в хрономодулированном режиме (в период 7:00–10:00, 12:00–14:00 и 18:00–20:00) с сенсибилизацией опухоли предварительной 8-часовой инфузией 5-фторурацила.

Установлено, что интервал с 7:00 до 10:00 является оптимальным временем для сеанса облучения. Проведение лучевой терапии в группе 7:00–10:00 обусловило развитие энтероколита в 8,5% случаев. При этом в группе 18:00–20:00 частота данного побочного эффекта составляла соответственно 26,3% ($p < 0,01$). Группа 12:00–14:00 занимает промежуточное положение — 19% энтероколитов.

Ключевые слова: хрономодулированная радиохимиотерапия, рак прямой кишки, 5-фторурацил, токсичность.

RADIOCHEMOTHERAPY FOR RECTAL CANCER AND WAYS TO REDUCE ITS TOXICITY

A. V. Svinarenko

The results of inoperable rectal cancer treatment with irradiation in chronomodulated mode (during 7:00–10:00, 12:00–14:00 and 18:00–20:00) and sensibilisation of tumor by previous 8-hour infusion of 5-fluorouracil are presented. The interval from 7:00 to 10:00 was proved to be the best time for a session of irradiation. Radiotherapy group 7:00–10:00 determined development of enterocolitis in 8,5% of cases. In the group 18:00–20:00 frequency of this adverse event was 26,3%, respectively ($p < 0,01$). Group 12:00–14:00 occupies intermediate position — 19% of enterocolitis.

Keywords: chronomodulated radiochemotherapy, rectal cancer, 5-fluorouracil, adverse event.

У разі неоперабельних пухлин або за пухлин, де променева терапія в самостійному варіанті є радикальним методом лікування, застосування її передбачає підведення до первинного вогнища і зон регіонарного лімфовідтоку доз, які для більшості новоутворень складають 60–70 Гр [1].

Застосування таких сумарних доз лімітується здебільшого їх шкідливою дією на критичні та нормальні органи і тканини організму-пухлиноносія. Упровадження в практичну медицину досягнень у галузі біоритмології дозволило обґрунтувати і запропонувати нові підходи в променевій та хіміотерапії злоякісних пухлин, що базуються на знанні циркадних добових ритмів нормальних тканин [5, 13]. Знання закономірностей зміни чутливості нормальних тканин до впливу радіації та протипухлинних препаратів протягом доби

дозволяє знайти підходи до зменшення токсичності радіо- і хіміотерапії.

Під час вивчення збереженості ритмічної організації хворого за основу беруться циркадні ритми основних гомеостатичних систем: кровотворної, імунної, гормональної, а також цикли сну–неспанья, ритмічність серцево-судинної системи, які зберігаються у більшості хворих без інфільтрації пухлини в кістковий мозок та інші ключові органи [6, 7].

Однак ці підходи можливо використовувати лише в тому випадку, якщо процеси, на які необхідно впливати, мають виражену періодичність. Тільки тоді чинник часу відіграє значущу, а в ряді випадків і вирішальну роль. Відображені в публікаціях дослідників із Західної Європи та Північної Америки досягнення в цій галузі сприяли створенню нового напрямку — циркадної протипухлинної терапії. Клінічним

дослідженням передували експериментальні на гризунах із прищепленими пухлинами, в яких доведено, що загальна токсичність і ефективність протипухлинних препаратів залежно від часу використання може змінюватися від 2 до 10 разів. Для деяких видів прищеплених пухлин циркадний період доби найменшої токсичності відповідає найбільшій протипухлинній ефективності [9, 10].

Цитокінетичні параметри новоутворення в одних випадках збігаються з такими в нормальних тканинах, з яких походить пухлина, в інших – протилежні їм. Установлення чіткого добового ритму критичних нормальних клітин дає можливість роз'єднати в часі протипухлинну та токсичну дію як променевої, так і цитостатичної терапії [11].

Тому вирішення питання ефективності хіміопрменевої терапії має бути спрямоване на проведення її в режимі максимального збереження критичних органів і тканин, пошкодження яких змушує переривати курси лікування і знижувати дози опромінення і хіміотерапевтичних препаратів [8].

Більшість досліджень із хронотерапії злоякісних новоутворень присвячено лікуванню колоректального раку. Застосування 5-фторурацилу як одного з найбільш ефективних цитостатиків у разі цього захворювання супроводжується вираженою гастроінтестинальною токсичністю – мукозитами, диспепсичними розладами, що зазвичай вимагає редукування доз препаратів і перерв у лікуванні. Вибір оптимального часу доби введення препаратів дозволяє значно послабити токсичність цитостатиків.

Оскільки за даними більшості дослідників акрофази проліферативної активності епітелію кишечника, а також епідермісу і кісткового мозку припадають на денний час доби, найменш токсичним виявилось призначення фторурацилу в разі введення його в нічний час із максимумом дози в 04:00. Подальші дослідження на великому контингенті хворих із застосуванням фторурацилу, лейковорину в 04:00 і оксаліплатину о 16:00 показали дворазове зниження токсичності в групі пацієнтів, які отримували цитостатики в хрономодульованому режимі. Водночас до прогресування захворювання і медіана виживаності практично не різнилися порівняно з групою, що одержувала лікування в традиційному режимі [2, 10].

Є поодинокі повідомлення, що стосуються циркадної радіотерапії. У експерименті на щурах показано, що в разі опромінення тварин у період низької проліферативної активності кісткового мозку досягається максимальний протипухлинний ефект із мінімальною мієлотоксичністю [3, 12].

Мета роботи – підсумувати результати семирічного досвіду використання хрономодульованої радіохіміотерапії злоякісних пухлин прямої кишки і показати перспективність і практичну цінність цих досліджень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проводилося вивчення токсичності радіотерапії у 111 хворих на неоперабельний місцево поширений рак прямої кишки (РПК) Т3-4N0M0 – Т3-4N1M0 стадій, які отримували променево лікування в клініці ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України» (м. Харків) за період 2003–2010 рр.

Вік хворих варіював у діапазоні 21–86 років з піком захворюваності від 40 до 60 років. Середній вік склав $53,2 \pm 13,3$ року. Медіана віку – 51 рік.

Діагноз злоякісного захворювання підтверджений морфологічно, в усіх хворих спостерігалися аденокарциноми різного ступеня злоякісності.

Стандартне променево лікування проведено у 47 пацієнтів за схемою: РОД 2 Гр; СОД на порожнину тазу 50 Гр. Радіохіміотерапію за розробленою нами методикою отримали 64 пацієнти. Термін спостереження за хворими склав 48 міс.

Статистична обробка матеріалу проведена за допомогою пакета програм Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розробка методики хрономодульованої терапії проводилася нами відповідно до відомих даних літератури [13] про те, що толерантність активно проліферуючих тканин максимальна в нічний і ранній ранковий час (табл. 1) [4]. У разі використання радіотерапії великими полями в лікуванні злоякісних пухлин малого таза це має особливе значення.

Таблиця 1

Максимальна проліферативна активність критичних тканин

Орган	Період максимальної проліферації
Кістковий мозок	10:00–16:00
Епідерміс	12:00–16:00
Епітелій ШКТ	9:00–10:00 21:00–22:00

Для порівняльного аналізу частоти розвитку променевої реакції за стандартної методики променевого лікування місцево поширеного РПК, використовуючи хрономодульований режим, хворі розділені на групи залежно від часу проведення терапії: 1 група – опромінення проводилося в 7:00–10:00; 2 група – в 12:00–14:00; 3 група – у 18:00–20:00 год.

Проведення променевої терапії в групі 7:00–10:00 зумовило розвиток ентероколіту в 8,5 % випадків (рис. 1). Водночас у групі 18:00–20:00 частота даного побічного ефекту становила відповідно 26,3 % ($p < 0,01$). Група 12:00–14:00 займала проміжне положення – 19 % ентероколітів.

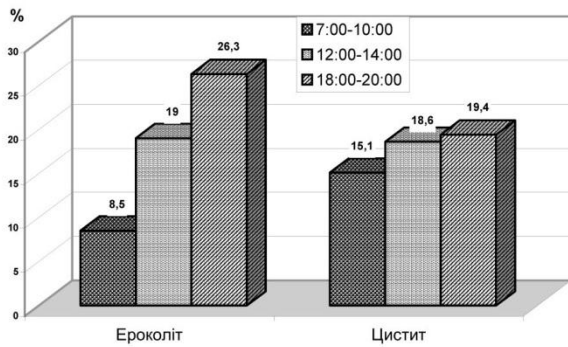


Рис. 1. Результати променевого лікування РПК у разі опромінення в різний час доби

Установлено, що частота розвитку променевого ентероколіту в разі опромінення малого таза з приводу неоперабельного РПК прямо залежить від часу опромінення пацієнта.

Частота розвитку променевих циститів приблизно однакова за опромінення як в ранкові, так і у вечірні години. Водночас частота ентероколітів у 3 рази нижче в разі радіотерапії в 7:00–10:00 год порівняно з денним і вечірнім часом опромінення.

Отримані результати корелюють з даними літератури про те, що ранній ранковий годинний інтервал відповідає періоду найменшої проліферативної активності епітелію шлунково-кишкового тракту. Проте епітелію сечового міхура не притаманні настільки виражені коливання проліферативної активності протягом доби, як епітелію ШКТ. Крім того, швидкість проліферації епітелію в сечовому міхурі значно менше, ніж у кишечнику. Дані чинники, очевидно, і є поясненням того факту, що в нашому дослідженні не виявлено залежності частоти розвитку променевих циститів від часу проведення сеансу опромінення.

Проведений аналіз результатів хрономодульованої дистанційної променевої терапії РПК показав, що хронорадіотерапія в 3 рази знижує частоту променевих ентероколітів; дозволяє провести радіотерапію без перерв і в повному обсязі; оптимальним часом для опромінення є період 7:00–10:00 год.

Результати, отримані нами в разі застосування хронорадіотерапії РПК, у комплексі з наявними в літературі відомостями про хрономодульовані режими введення цитостатичних препаратів за цього захворювання, стали основою для розробки нової методики хрономодульованої радіохіміотерапії РПК.

Використання способів і засобів, що дозволяють селективно посилити пошкодження пухлини і знизити частоту променевих реакцій і ушкоджень, є одним із напрямків підвищення ефективності променевої терапії. Комплексне застосування

променевої та хіміотерапії є перспективним для підвищення ефективності лікування.

Пошук нових способів лікування РПК був спрямований нами на вдосконалення променевої терапії шляхом зміни режиму фракціонування дози, використовуючи радіосенсибілізуючі засоби. Для підвищення ефективності променевого лікування хворих місцево поширеним РПК розроблена така методика: протягом 12 год проводилося краплинне введення 1 г 5-фторурацилу для синхронізації клітин пухлини з наступним опроміненням органів малого таза через 8 год після закінчення інфузії фторурацилу 2 рази на тиждень. РОД складала 4 Гр, СОД – 40 Гр (що ізоефективно 50 Гр класичного фракціонування) + 10 г 5-фторурацилу. У разі резидуальної пухлини додавався буст до 10 Гр у режимі дрібного фракціонування. Ця методика застосована 64 хворим із неоперабельним РПК Т3-4N0-1M0, розділених на 2 рівні групи по 32 чол. Час інфузії 5-фторурацилу в одній групі хворих становив 16:00–04:00, а в іншій – на 6 год пізніше, тобто 22:00–10:00. Сеанс променевої терапії в обох групах проводили через 8 год після закінчення введення 5-фторурацилу, тобто відповідно в 12:00 або у 18:00.

Безпосередні результати лікування були кращими в групі хворих, які отримували інфузію 5-фторурацилу в 16:00–04:00 й опромінення в 12:00 (табл. 2).

Таблиця 2

Результати хіміопроменевого лікування місцево поширеного РПК

Показник	FU 16:00–04:00 + 4 Гр 12:00	FU 22:00–10:00 + 4 Гр 18:00
Відповідь пухлини	61,8±8,1%	57,2±9,6%
Час до прогресування	18,6±5,6 міс.	16,3±5,3 міс.

Очевидно, що безпосередні результати лікування в обох групах були однакові. Це стосується як частоти часткових регресій, так і періоду до прогресування пухлини. Такі результати можна пояснити тим, що добові ритми проліферативної активності в пухлині або відсутні, або перевернуті порівняно з нормальними тканинами. Зміна часу введення цитостатику й опромінення не призводить до посилення шкідливої дії радіохіміотерапії.

Для оцінки показників токсичності радіохіміотерапії застосовувалася шкала СТС-3, частота розвитку основних небажаних ефектів хронорадіохіміотерапії (рис. 2).

Нудота розвивалася з однаковою частотою в обох групах – приблизно у чверті випадків. Ступінь тяжкості даного ускладнення в жодного пацієнта не перевищував 2 балів.

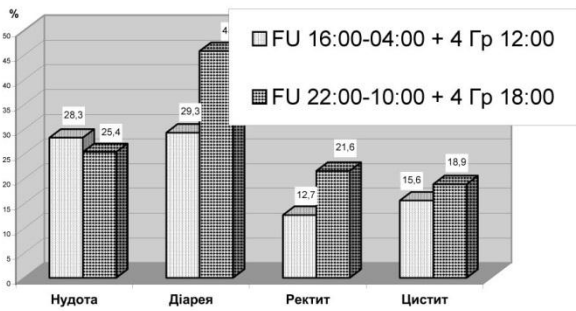


Рис. 2. Токсичність радіохіміотерапії місцево поширеного РПК залежно від часу лікування

Діарея спостерігалася на 16,5 % рідше в групі хворих, які отримували опромінення в ранкові години. Опромінення у вечірній час — відповідно у 29,3 проти 45,849 % пацієнтів. Дана різниця знаходиться на межі статистичної достовірності ($p = 0,058$). Водночас у 2 пацієнтів вечірньої групи відзначалася діарея 3 ступеня, тоді як у жодного хворого ранкової групи тяжкість даного ускладнення не перевищувала 2 балів.

Така ж тенденція відзначена і для променевого ректиту, який у групі ранкового опромінення зустрічався в 12,7 проти 21,6 % у вечірній групі ($p = 0,068$). У пацієнтів обох груп у всіх випадках ректит був катаральним.

Не відмічено різниці в частоті розвитку циститу, ступінь вираженості даного ускладнення також був слабким або помірним.

Порівняльний аналіз переносимості променевого компонента показав, що значущого посилення загальних променевих реакцій у разі застосування цього режиму фракціонування (4 Гр) і хіміопрепарату 5-Fu як радіомодифікатора не відзначалося.

Розроблена й апробована нами методика радіохіміотерапії, використовуючи 5-Fu для синхронізації клітин пухлини, забезпечувала однаковий протипухлинний ефект лікування місцево поширеного РПК незалежно від часу введення 5-фторурацилу і опромінення, проте істотно знизила його токсичність (зменшення кількості ентероколітів і ректитів) за піку концентрації введеного фторурацилу в 04:00 та опромінення

у період 07:00–10:00 год. Для зниження токсичності лікування хворих із місцево поширеним РПК використана хрономодуляція — оптимізація тимчасових режимів протипухлинної променевої та хіміотерапії, ураховуючи циркадні ритми нормальних тканин.

Обидві нами розроблені схеми проведення променевої терапії місцево поширеного РПК із застосуванням радіомодифікаторів 5-Fu у хрономодульованому режимі за найближчими результатами лікування ідентичні; застосування хронорадіохіміотерапії в разі оптимального вибору часу введення цитостатику й опромінення знижує токсичність, пов'язану як із впливом радіосенсибілізатора 5-Fu (діарея), так і опромінення (ректит).

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведеного дослідження встановлено, що використання хрономодульованої терапії є сучасним і ефективним компонентом комплексного лікування злоякісних пухлин, значно поліпшує його результати і дозволяє вирішити проблему посилення антибластомного впливу за незміненої толерантності до терапії, не призводячи до погіршення якості життя за рахунок профілактики токсичності лікування.
2. Слід акцентувати увагу на обмеженому застосуванні хрономодульованого підходу в променевій та хіміотерапії онкологічних хворих у нашій країні та інших країнах СНД. Проте у країнах Західної Європи, Америці та Канаді в разі багаточисельних досліджень відзначають переваги протипухлинної терапії, ураховуючи оптимальний час доби.
3. Аналіз отриманих результатів і рекомендації, що впливають із нашого багаторічного досвіду застосування хрономодульованих режимів лікування, можуть стати базою ширшого впровадження описаної методики в практику лікування пухлин малого таза.

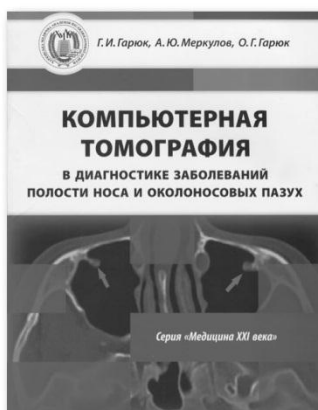
Перспективність застосованої методики полягає у простоті її практичного використання з одночасним посиленням антибластомного впливу на пухлину без підвищення токсичності лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. *Виноградов В. М.* Основные принципы химиолучевой терапии / В. М. Виноградов // Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ. — Минск, 2004. — Ч. 2. — С. 329–330.
2. *Москаленко І. П.* Хронорадіотерапія злоякісних пухлин у попередженні променевих ускладнень: огляд літератури / І. П. Москаленко, Н. А. Никифорова, О. М. Сухіна // Укр. радіол. журн. — 2000. — Т. IX, вип. 2. — С. 180–183.
3. Роль биологических часов в формировании нормы, патологии и в терапии. Клиническая хронорадиотерапия рака легких / З. Ванг, Ч. Ван, Лейя [и др.] // Биофизика. — 1995. — Т. 40. — С. 996–998.
4. *Vjarnason G. A.* Rhythms in human gastrointestinal mucosa and skin / G. A. Vjarnason, R. Jordan // Chronobiology International. — 2002. — Vol. 19, № 1. — P. 129–140.

5. *Cermakian N.* Multilevel Regulation of the Circadian Clock / N. Cermakian, P. Sassone-Corsi // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* — 2000. — № 1. — P. 59–67.
6. Circadian clock genes as modulation sensitivity to genotoxic stress / M. P. Antoch, R. V. Kondratov, J. S. Takahashi [et al.] // *Cell Cycle.* — 2005. — Vol. 4, № 7. — P. 901–907.
7. Circadian rhythms of basic fibroblast growth factor (bFgF) epidermal gF, insulin-like gF-1, insulin-like gF binding protein-3, cortisol and melatonin in women with breast cancer / E. Haus, L. Dumitsiu, G. V. Nicolau [et al.] // *Chronobiol. Intern.* — 2001. — Vol. 18, № 4. — P. 709–727.
8. Chronomodulated chemotherapy and irradiation: an idea whose time has come? / T. A. Rich, C. H. Shelton, A. Kirichenko, M. Straume // *Chronobiol. Int.* — 2002. — Vol. 19, № 1. — P. 191–205.
9. *Levi F.* Chrono-Chemotherapy and dose intensity / F. Levi // *Bull. Cancer (Paris).* — 1995. — Vol. 82. — Supl 1. — P. 29–36.
10. *Levi F.* Chronotherapeutics: the relevance of timing in cancer therapy / F. Levi // *Cancer Causes Control.* — 2006. — Vol. 17, № 4. — P. 611–621.
11. *Mormont M. C.* Cancer chronotherapy: principles, applications and perspectives / M. C. Mormont, F. Levi // *Cancer.* — 2003. — Vol. 97, № 1. — P. 155–169.
12. The effects of irradiation at different times of the day on rat intestinal goblet cells / A. Beccolini, M. Balzi, D. Fabrica [et al.] // *Cell Prolif.* — 1997. — Vol. 30. — P. 161–170.
13. *Walissere J. R.* A time to divide: does the circadian clock control cell cycle? / J. R. Walissere, C. A. Bradfield // *Dev. Cell.* — 2006. — Vol. 10, № 5. — P. 539–540.

ВИЙШЛИ У СВІТ



В учебном пособии приведены данные компьютерной томографии в диагностике заболеваний полости носа и околоносовых пазух. Рассмотрены особенности КТ-анатомии околоносовых пазух. Доступно и визуально-информативно представлены исследования ряда заболеваний, таких как острые и хронические

синуситы, в том числе полипозные и одонтогенные, кисты и мукцеле околоносовых пазух и т. д.

Учитывая клиническое мышление практического врача, продемонстрирована роль томографических исследований в решении вопроса о дальнейшей тактике хирургического и консервативного лечения.

Учебное пособие предназначено для оториноларингологов, лучевых диагностов, будет полезным как для студентов медицинских университетов, так и практических врачей.

Перший підручник, підготовлений відомими фахівцями — співробітниками кафедри онкології та дитячої онкології Харківської медичної академії післядипломної освіти і Національного інституту раку згідно з програмою МОЗ України до циклу спеціалізації «Дитяча онкологія». Подано сучасні підходи до

діагностики і протоколи лікування солідних пухлин та гемобластозів. Окремі глави присвячені особливостям дитячої онкології, загальним принципам лікування, заснованих на принципах доказової медицини.

Підручник розраховано на онкологів, дитячих онкологів і хірургів, дитячих гематологів, педіатрів та сімейних лікарів.

