

Історично склалося так, що за останні 5 років насичення радіологічних відділень сучасним обладнанням (лінійні прискорювачі, симулятори) торкнулося переважно західних областей України [3]. А на сході з двох центрів — Донецьк і Харків — активно працюючим залишився тільки Інститут медичної радіології. Створення мережі стане довготривалим проектом з великою перспективою, оскільки сьогодні служитиме виправленню ситуації, пов'язаної із зоною АТО, а в майбутньому дозволить онкоцентрові ефективно працювати в умовах можливої природної чи техногенної катастрофи, при якій також може відбутися порушення усталеного порядку надання спеціалізованої допомоги і переміщення великих мас населення.

Щодо фінансової сторони проблеми, то відомо, що через харківський обласний бюджет онкохворим

із зони АТО виділялася матеріальна допомога (за рік близько 5 млн грн.), яка, однак, передусім витрачалася на придбання дорогих ліків. Якщо ж була необхідна оплата додаткової радіологічної діагностики чи індивідуальних пристосувань для променевої терапії, на це бюджетні кошти, як правило, не передбачалися. Крім того, наукові організації, що не входять до структури МОЗ, були позбавлені можливості додаткового фінансування через облздороввідділи у зв'язку зі збільшеним потоком хворих із зони АТО. Поки що не налагоджене і адресне фінансування лікування онкохворих із зони АТО по лінії міжнародних гуманітарних програм ВООЗ, реалізованих в Україні. Слід пам'ятати також і про специфіку роботи радіологічних відділень: необхідно акумулювати і резервувати кошти для підтримки в робочому стані радіотерапевтичних апаратів і технічної інфраструктури.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Перелік міст, включених до зони АТО.* — Режим доступу: <http://www.kmu.gov.ua/control/uk>
2. *Пилипенко М. І. Основи планування інфраструктури радіаційної онкології в Україні / М. І. Пилипенко // Укр. радіол. журн. — 2005. — Т. XIII, вип. 3. — С. 238–240.*
3. *Прокопчук Ю. А. Проблемы интеллектуализации госпитальных и телемедицинских систем / Ю. А. Прокопчук, А. С. Белецкий // Укр. журн. телемедицины и мед. телематики. — 2008. — Т. 6, №3. — С. 244–250.*

Резюме. В данной статье представлены результаты работы отделения лучевой терапии ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины» в условиях увеличенного потока пациентов из зоны АТО. Это послужило основой для формулирования ряда рекомендаций, выполнение которых поможет администрации учреждения, руководителю отделения и медперсоналу в короткие сроки адаптироваться к приему больных из зоны АТО, наладить полноценную работу исключительно за счет внутренних ресурсов.

Ключевые слова: отделение лучевой терапии, пациенты из зоны АТО.

Summary. This article presents the results of the «Grigoriev Institute for Medical Radiology of NAMS of Ukraine» radiotherapy department working under conditions of the increased flow of patients from the ATO zone, implementation of these recommendations will be helpful in the process of adaptation in receiving patients from the ATO zone, and establishing full-fledged department work.

Keywords: radiotherapy department, patients from ATO zone.

Е. Н. СУХИНА, А. В. СВИНАРЕНКО, В. П. СТАРЕНЬКИЙ
Т. П. ГРИЩЕНКО, А. Н. НАСОНОВА, А. С. НЕСТЕРЕНКО

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

АНГИОБЛАСТОМНЫЙ ЭФФЕКТ И ТОКСИЧНОСТЬ ХРОНОРАДИОТЕРАПИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ И ШЕЙКИ МАТКИ

ANGIOBLASTIC EFFECT AND TOXICITY OF CHRONORADIOTHERAPY OF RECTAL CANCER AND CERVICAL CANCER

Применение лучевой терапии (ЛТ) при неоперабельных опухолях либо при опухолях, где она в самостоятельном варианте является радикальным методом лечения, предусматривает подведение к первичному очагу опухоли и зонам регионального

метастазирования так называемых канцероцидных доз, которые для большинства новообразований находятся на уровне 60–80 Гр.

Знание закономерностей изменения на протяжении суток чувствительности нормальных тканей к воздействию таких повреждающих факторов, как радиация и противоопухолевые препараты позволяет найти

© Е. Н. Сухина, А. В. Свиноренко, В. П. Старенький,
Т. П. Грищенко, А. Н. Насонова, А. С. Нестеренко, 2015

подходы к уменьшению токсичности радио- и химиотерапии [1, 5].

В настоящее время убедительно доказаны ритмические изменения клеточной пролиферации в митотически активных тканях и органах. Все нормальные пролиферирующие ткани поддаются циркадным колебаниям, экспрессируя разные фазы клеточного цикла. Суточные колебания клеточного деления характерны для слизистой всего ЖКТ, эпидермиса, эпителиальных клеток мочевого пузыря, гемопоэтической системы.

Данные о том, что чувствительность нормальных тканей к воздействию таких повреждающих факторов, как радиация и противоопухолевые химиопрепараты ритмично изменяется на протяжении суток, позволяют разработать подходы к использованию радио- и химиотерапии в условиях наименьшей токсичности с учетом суточных ритмов пролиферативной активности тканей-мишеней для выбора оптимального временного проведения лучевой и химиотерапии [2].

Ранние лучевые реакции быстро обновляющихся систем (эпителий ЖКТ, верхних дыхательных путей, мочевой системы и костного мозга) существенно зависят не только от объема облучаемого участка, режима фракционирования и уровня суммарных поглощенных доз, но и от времени облучения, приходящегося на определенную фазу циркадного ритма активно делящихся клеток. Ввиду отсутствия суточного ритма пролиферативной активности большинства солидных опухолей человека (до 80 %), а в 20 % случаев он инвертирован по отношению к ритму нормальных тканей, установление четкого суточного ритма критических нормальных клеток дает возможность разъединить во времени противоопухолевое и токсичное действие как лучевой, так и цитостатической терапии.

Использование одного из наиболее эффективных при колоректальном раке цитостатика фторурацила (5-Fu) сопровождается значительной гастроинтестинальной токсичностью — стоматитом, диареей, тошнотой и рвотой. Эти осложнения зачастую требуют снижения дозы применяемых препаратов, а иногда и перерывов в лечении. Значительно ослабить токсичность цитостатиков помогает выбор наиболее щадящего для активно пролиферирующих нормальных тканей времени суток введения препаратов. Исследования, проведенные на большом контингенте больных с применением 5-Fu, лейковорина в 4:00 и оксалиплатина в 16:00 показали двукратное снижение токсичности в группе пациентов, получавших цитостатики в хрономодулированном режиме.

Вместе с тем время до прогрессирования заболевания и медиана выживаемости практически не различались по сравнению с группой, получавшей лечение в традиционном режиме. Наиболее показательными были результаты лечения метастатического рака желудочно-кишечного тракта комбинацией из 3 препаратов в циркадном режиме с максимумом введения в 4:00 часа для 5-фторурацила и лейковорина и в 16:00 часов — для оксалиплатина [3]. Хрономодулированная терапия колоректального рака с комбинацией таких препаратов позволила увеличить их дозу

на 40 % благодаря уменьшению проявлений токсичности со стороны слизистых оболочек и центральной нервной системы.

Имеются единичные сообщения относительно циркадной радиотерапии [4].

Цель настоящего сообщения — подытожить достигнутые результаты хрономодулированной радиохимиотерапии при злокачественных новообразованиях органов малого таза и показать практическую ценность и перспективность этих исследований на основании собственного, более чем десятилетнего опыта использования хрономодулированного режима при лечении рака прямой кишки (РПК) и шейки матки (РШМ).

При разработке технологии хрономодулированной радиотерапии исходили из известных данных литературы о том, что в период максимальной пролиферативной активности костный мозг, эпителий слизистых оболочек и эпидермис, суточные ритмы которых совпадают, наименее толерантны к цитостатикам, то есть толерантность активно-пролиферирующих тканей максимальна в ночное и ранне-утреннее время [3]. Так, максимум пролиферирующей активности для костного мозга приходится на 10:00–16:00, для эпидермиса — 12:00–16:00, а для эпителия ЖКТ — 9:00–10:00, 21:00–22:00.

На первом этапе исследования проведен сравнительный анализ частоты развития лучевых реакций при сочетанной лучевой терапии (СЛТ) местнораспространенного РШМ стандартным и хрономодулированным режимом облучения: I группа — сочетанное лучевое лечение проводилось в 7:00–10:00; II группа — в 12:00–14:00; III группа — в 18:00–20:00.

В контрольной группе время облучения менялось еженедельно.

Дистанционная гамма-терапия проводилась на аппарате РОКУС-АМ: РОД — 2 Гр; СОД т. А/В: при IIb стадии — 30/44 Гр, при IIIa-b стадии — 30/48 Гр. Внутриволостное облучение проводили на аппарате АГАТ-В, РОД т. А/В — 5/1,25 Гр, СОД т. А/В — 50–55/12,5–13,75 Гр.

Частота развития циститов одинакова как при стандартном, так и при хрономодулированном лечении. Частота энтероколитов при радиотерапии в 7:00–10:00 часов в 3 раза ниже по сравнению с дневным и вечерним временем облучения и в 4 раза — по сравнению со стандартным лечением.

Ранне-утренний часовой интервал соответствует периоду наименьшей пролиферативной активности эпителия ЖКТ.

Таким образом, проведенный анализ результатов СЛТ РШМ показал, что хрономодулированная терапия в 3 раза снижает частоту лучевых энтероколитов; позволяет провести ЛТ без перерывов и в полном объеме; оптимальным временем для облучения является период 7:00–10:00; облучение в период 12:00–14:00 и 18:00–20:00 не имеет преимуществ по сравнению с традиционным.

На втором этапе исследования для повышения эффективности сочетанного лучевого лечения больных местнораспространенным РШМ разработана

методика нетрадиционного режима фракционирования дозы облучения (4 Гр) на фоне синхронизации клеток опухоли 5-фторурацилом: введение 1000 мг 5-Fu внутривенно/капельно в течение 12 часов с 16:00–4:00.

Схема радиохимиотерапии больных РШМ

1 группа: 5-Fu 1000 мг — в течение 12 часов, через 8 часов — дистанционная гамма-терапия на малый таз, РОД — 4 Гр × 2 раза в неделю, СОД — 32 Гр. СД 5-Fu — 8 г. При остатках инфильтрата в параметрии — буст до 10 Гр с РОД 2 Гр.

Проведение внутривенного облучения на аппарате АГАТ-В, РОД т. А/В — 5/1,25 Гр, СОД т. А/В — 50–55/12,5–13,75 Гр.

Контрольную группу составили пациенты, получавшие дистанционную гамма-терапию на аппарате РОКУС-АМ, РОД — 2 Гр, СОД т. А/В: при Пб стадии — 30/44 Гр, при Ша-б стадии — 30/48 Гр и внутривенное облучение на аппарате АГАТ-В, РОД т. А/В — 5/1,25 Гр, СОД т. А/В — 50–55/12,5–13,75 Гр.

Трехлетние результаты лечения больных РШМ показали, что при Ша-б стадии применение разработанного метода достоверно повышает трехлетнюю безрецидивную выживаемость на 31,6 % по сравнению с группой больных, где применялся стандартный метод лечения.

При анализе токсичности лечения больных РШМ выявлено, что тошнота встречалась в 1,5 раза чаще, энтероколит — в 2,1 раза чаще, цистит — в 1,8 раза чаще, чем у больных контрольной группы.

Токсические реакции в большинстве случаев были слабыми или умеренными.

Значимого усиления общих лучевых реакций при использовании данного режима фракционирования (4 Гр) и химиопрепарата 5-Fu в качестве радиомодификатора не отмечалось.

В зависимости от времени введения 5-фторурацила больные РШМ были распределены на 2 подгруппы:

1 — 5-Fu 1 мг/м² внутривенно/капельно 12:00–24:00, затем дистанционная γ -терапия РОД 4 Гр 8:00; 2 — 5-Fu 1 мг/м² внутривенно/капельно 18:00–06:00, затем дистанционная γ -терапия РОД 4 Гр 14:00.

Трехлетние результаты лечения больных РШМ Пб–Шб стадии в зависимости от времени проведения радиохимиотерапии приведены на рис. 1, 2.

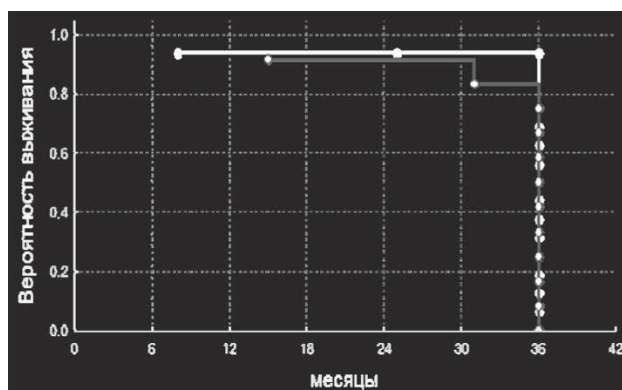


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость IIb ст.

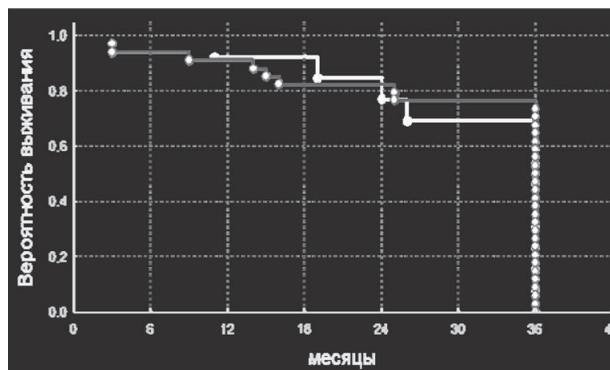


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость Ша-б ст.

Хрономодулированный подход к проведению радиохимиотерапии не оказывает отрицательного влияния на эффективность сочетанно-лучевого лечения больных МРРШМ.

Токсичность радиохимиотерапии РШМ в зависимости от времени ее проведения

У пациенток, которые получали ночное введение 5-Fu, частота проявления энтероколита достоверно ниже в 1,7 раза, а ректита в 2 раза по сравнению с дневным введением, где превалировала токсичность III степени. Это обусловило необходимость в перерыве лечения в 17,2 % случаев в отличие от больных с ночным введением, где наблюдалась токсичность I–II степени и перерыв в лечении отмечен только у 1 больной (2,0 %).

Таким образом, обе разработанные схемы проведения СЛТ с применением радиомодификатора 5-Fu в хрономодулированном режиме по трехлетним результатам лечения идентичны; при радиохимиотерапии превалирует токсичность радиомодификатора 5-Fu, что обуславливает выбор временного интервала — ночное введение; с учетом менее выраженного проявления степени токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта при лечении больных местно-распространенным РШМ целесообразно использовать протокол лечения с ночным введением 5-Fu.

Схема хрономодулированного неадьювантного химиолучевого лечения первично-резектабельного рака прямой кишки

Результаты, полученные нами при хронорадиохимиотерапии РШМ, позволили использовать данный подход при проведении предоперационного курса первичного резектабельного РПК.

Для первично-резектабельного рака прямой кишки применялась такая схема хронорадиохимиотерапии: с первого по 5-й день — лейковорин 20 мг/м² внутривенно болюсно в 16:00, 5-Fu 500 мг/м² внутривенно/капельно 16:00–4:00, затем проводилась дистанционная γ -терапия РОД 5 Гр 8:00–10:00, оперативное вмешательство через 24–72 часа после окончания хронорадиохимиотерапии.

В контрольной группе проводился курс ДЛТ, РОД 5 Гр × 5 (время не фиксировано), оперативное вмешательство через 24–72 часа после окончания хронорадиохимиотерапии.

Все больные обеих групп прооперированы. Объем операции определялся хирургами в зависимости от локализации и распространенности опухоли.

Общее количество органосохраняющих вмешательств составляло 52,4 % — для группы хронорадиохимиотерапии; 53,4 % — для группы традиционной радиотерапии. В табл. 1 указаны показатели выживаемости при лечении первично-резектабельного РПК.

Таблица 1

Показатели выживаемости при лечении первично-резектабельного РПК

Протокол лечения	Статистические показатели, мес.	
	Среднее	Медиана
Общая выживаемость		
5 × 5 Гр + 5-FU/LV	41,83 ± 20,02	46,0
5 × 5 Гр	29,81 ± 18,66	24,0
Безрецидивная выживаемость		
5 × 5 Гр + 5-FU/LV	39,67 ± 19,48	42
5 × 5 Гр	27,53 ± 19,06	22
Безметастатическая выживаемость		
5 × 5 Гр + 5-FU/LV	40,67 ± 20,81	44,5
5 × 5 Гр	28,58 ± 18,89	24,0

Благодаря применению принципов хронобиологии в проведении радиохимиотерапии в интенсивном 5-дневном режиме удалось достичь значительно улучшения основных показателей эффективности противоопухолевого лечения в группе больных с резектабельными формами РПК.

Частота развития рецидивов и метастазов у больных резектабельными формами РПК показана в табл. 2.

Таблица 2

Частота развития рецидивов и метастазов у больных резектабельными формами РПК

Характер и срок пролонгации заболевания	Протокол лечения			
	5 × 5 Гр + 5-Fu/LV		5 × 5 Гр	
	n	% ± m %	n	% ± m %
Локальные рецидивы				
1 год	1	2,4 ± 2,4	4	9,3 ± 4,5
2 года	1	2,4 ± 2,4	3	7,0 ± 3,9
Больше 2 лет	3	7,1 ± 4,0	-	-
Всего	5	11,9 ± 5,1	7	16,3 ± 5,7
Отдаленные метастазы				
1 год	2	4,8 ± 3,3	2	4,6 ± 3,2
2 года	1	2,4 ± 2,4	1	2,3 ± 2,3
Больше 2 лет	1	2,4 ± 2,4	1	2,3 ± 2,3
Всего	4	9,6 ± 4,6	4	9,3 ± 4,5

Если при ЛТ 9 из 16 % возникают в 1-й год наблюдения, а остальные на протяжении 2-го года, то использование хронорадиохимиотерапии уменьшает частоту локорегионарного рецидивирования именно в течение первых двух лет.

Применение интенсивной 5-дневной хронорадиохимиотерапии не приводит к увеличению токсичности по сравнению с традиционным лучевым лечением в том же режиме фракционирования.

Соотношение общего количества осложнений разной степени, ассоциируемых с предоперационным этапом лечения резектабельного РПК (все виды токсичности), представлено на рис. 3.

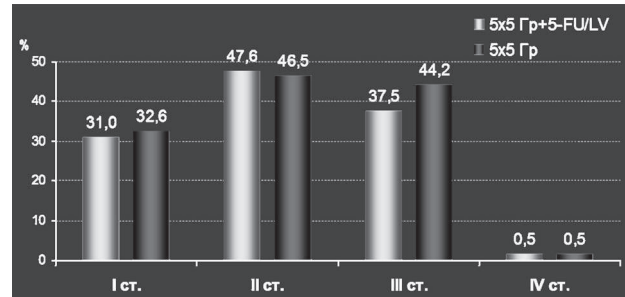


Рис. 3. Соотношение общего количества осложнений разной степени, ассоциируемых с предоперационным этапом лечения резектабельного РПК

Применение интенсивной 5-дневной хрономодулированной радиохимиотерапии РПК способствовало снижению токсичности III степени тяжести.

Таким образом, одновременное проведение цитостатической терапии 5-Fu и лучевого лечения в примененном нами временном режиме не приводит к увеличению токсичности радиохимиотерапии и частоты послеоперационных осложнений по сравнению с традиционным протоколом предоперационного облучения.

Схема хрономодулированного химиолучевого лечения первично-нерезектабельного РПК

При анализе результатов лечения в группе больных нерезектабельными формами РПК ($T_{3-4}n_{1-2}M_0$) установлено, что общий ответ на лечение существенно повышается при условиях проведения радиохимиотерапии в хрономодулированном режиме.

Для хрономодулированного химиолучевого лечения первично-нерезектабельного РПК применялась такая схема: лейковорин 20 мг/м² внутривенно/болусно в 16:00, 5-Fu 500 мг/м² внутривенно/капельно 16:00–4:00, дистанционная γ -терапия РОД 4 Гр с 8:00–10:00 2 раза в неделю 10 раз, СОД 40 Гр; СД 5-Fu — 8 г.

Контрольная группа получала ДЛТ, РОД 2 Гр × 25, СОД 50 Гр, время не фиксировано.

Радикальные оперативные вмешательства у больных первично-нерезектабельными формами РПК представлено на рис. 4.

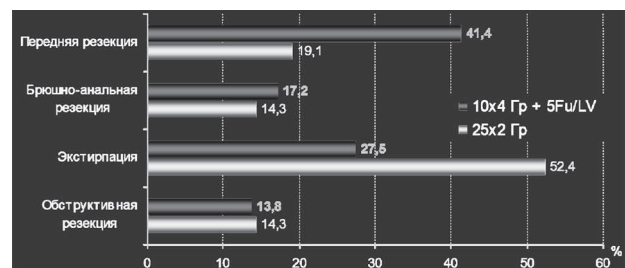


Рис. 4. Оперативные вмешательства у больных первично-нерезектабельными формами РПК

В группах хрономодулированной радиохимиотерапии процент полных и частичных регрессий составил 81,4 против 57,5 % в контроле.

Благодаря выраженной регрессии первичной опухоли созданы оптимальные предпосылки для последующего радикального хирургического удаления опухоли: частота передних резекций в 2,2 раза выше.

Показатели эффективности лечения первично-нерезектабельного РПК представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Показатели эффективности лечения
первично-нерезектабельного РПК**

Протокол лечения	Статистические показатели, мес.	
	Среднее	Медиана
Общая выживаемость		
10 × 4 Гр + 5-FU/LV	32,88 ± 14,75	32,0
25 × 2 Гр	23,51 ± 18,54	20,5
Безрецидивная выживаемость		
10 × 4 Гр + 5-FU/LV	28,39 ± 14,47	27
25 × 2 Гр	16,42 ± 18,96	12
Безметастатическая выживаемость		
10 × 4 Гр + 5-FU/LV	28,84 ± 15,71	28
25 × 2 Гр	19,87 ± 19,51	15

В случае местно-распространенного РПК хрономодулированная радиохимиотерапия обеспечила улучшение показателей выживаемости по сравнению с контрольной группой традиционной радиотерапии.

После применения хрономодулированной ЛТ укрупненными фракциями с предварительными 12-часовыми инфузиями 5-Fu/LV уменьшилась частота анемий, цистита и эпидермита. Количество гастроэнтерологических расстройств и лейкопений было приблизительно одинаковым, а частота рвоты увеличилась.

Таким образом, хрономодулированная радиохимиотерапия является современным эффективным способом комплексного лечения злокачественных опухолей органов малого таза, которая значительно улучшает его результаты, позволяя усилить антибластомное воздействие на опухоль и снизить токсичность при всех стадиях заболевания.

Выбор временного интервала для проведения сеансов облучения и введения химиопрепаратов обеспечивает, с одной стороны, лучший ответ опухоли и увеличение выживаемости больных, с другой — допустимый уровень токсичности лечения, позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Москаленко І. П. Хронорадіотерапія злоякісних пухлин у попередженні променеви́х ускладнень / І. П. Москаленко, Н. А. Никифорова, О. М. Сухіна // Укр. радіол. журн. — 2000. — Т. IX, вип.2. — С. 180–183.
2. Levi F. Chronotherapeutics: the relevance of timing in cancer therapy / F. Levi // Cancer Causes Control. — 2006. — Vol. 17, N 4. — P. 611–621.
3. 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, N 1. — P. 191–205.
4. Роль биологических часов в формировании нормы, патологии и в терапии. 2. Клиническая хронорадиотерапия рака легких / Ванг З. Ван Ч., Лейя и др. // Биофизика. — 1995. — Т. 40. — С. 996–998.
5. Mormont M. C. Cancer chronotherapy: principles, applications and perspectives / M. C. Mormont, F. Levi // Cancer. — 2003. — Vol. 97, N 1. — P. 155–169.

Резюме. Проведено аналіз хрономодульованої радіохіміотерапії при злоякісних новоутвореннях органів малого таза. Показано практичну цінність і перспективність цих досліджень на підставі власного більш ніж десятирічного досвіду використання хрономодульованого режиму при лікуванні раку прямої кишки і шийки матки. Доведено, що хрономодульована радіохіміотерапія є сучасним ефективним способом комплексного лікування злоякісних пухлин органів малого таза, який значно покращує його результати, дозволяючи посилити антибластомний вплив на пухлину та знизити токсичність при всіх стадіях захворювання.

Ключові слова: хрономодуляція, злоякісна пухлина, променева терапія, токсичність, протипухлинні препарати.

Summary. The main content of the article presents an analysis of chronomodulated radiochemotherapy for malignant tumors of the pelvis, and demonstrates the practical value and the potential of these studies on the basis of personal, more than a decade, experience in using the chronomodulated mode in treatment of rectal cancer and cervical cancer. A conclusion was reached that chronomodulated radiochemotherapy is a modern, effective method of complex treatment of malignant tumors of the pelvis, which significantly improves the treatment results, allowing to increase the antitumoral effect on the tumor and reduce toxicity in all stages of the disease.

Keywords: chronomodulation, malignant tumor, radiation therapy, toxicity, anticancer drugs.