

# ХРОНОМОДУЛИРОВАННЫЙ РЕЖИМ РАДИОХИМИОТЕРАПИИ КАК СПОСОБ СНИЖЕНИЯ ТОКСИЧНОСТИ АНТИБЛАСТОМНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

*Представлены результаты лучевого лечения рака шейки матки с использованием хрономодулированного режима. Показано, что назначение сеансов облучения с учетом времени суток в 3 раза снижает частоту лучевых энтероколитов, позволяет провести радиотерапию без перерывов и в полном объеме. Оптимальным временем для облучения является период 7:00-10:00. При радиохимиотерапии превалирует токсичность радиомодификатора 5-Fu, что обуславливает выбор временного интервала – ночное введение.*

**Ключевые слова:** хрономодулированная радиохимиотерапия, рак шейки матки, 5-фторурацил, токсичность.

*Наведені результати променевого лікування раку шийки матки з використанням хрономодульованого режиму. Показано, що призначення сеансів опромінення з урахуванням часу доби в 3 рази знижує частоту променевих ентероколітів, дозволяє провести радіотерапію без перерви і в повному обсязі. Оптимальним часом для опромінення є період 7:00-10:00. При радіохіміотерапії превалює токсичність радіомодифікатора 5-Fu, що зумовлює вибір тимчасового інтервалу – нічне введення.*

**Ключові слова:** хрономодульована радіохіміотерапія, рак шийки матки, 5-фторурацил, токсичність.

*The results of chronomodulated radiotherapy for cervix cancer are presented. It is shown that administration irradiation taking into account time of day reduces frequency of diarrhea in 3 times, allows to deliver radiotherapy without breaks and in full. Optimum time for an irradiation is the period 7:00-10:00, 6 hours after night introduction of fluorouracil.*

**Key words:** chronomodulated radiotherapy, irradiation, cervix cancer are presented.

## Вступление

Применение лучевой терапии при неоперабельных опухолях либо при опухолях, где лучевая терапия в самостоятельном варианте является радикальным методом лечения, предусматривает подведение к первичному очагу опухоли и зонам регионарного метастазирования так называемых канцероцидных доз, которые для большинства новообразований находятся на уровне 60-70 Гр [1].

Как известно, интенсификацию противоопухолевой терапии лимитирует главным образом ее повреждающее действие на наиболее поражаемые

(критические) нормальные органы и ткани организма-опухоленосителя.

Достижения последних лет в области биоритмологических исследований и внедрений их в практическую медицину позволили обосновать и предложить новые подходы в лучевой и химиотерапии злокачественных новообразований, основанные на знании циркадных (суточных или околосуточных) ритмов нормальных тканей организма-опухоленосителя [2; 3].

Знание закономерностей изменения чувствительности нормальных тканей на протяжении суток

к воздействию таких повреждающих факторов, как радиация и противоопухолевые препараты позволяет найти подходы к уменьшению токсичности радио- и химиотерапии.

Установлено, что у большинства онкологических больных без инфильтрации опухоли в костный мозг и другие ключевые органы сохраняются циркадные ритмы основных гомеостатических систем, кроветворной, иммунной, гормональной, а также циклы сна – бодрствования, ритмичность сердечно-сосудистой системы. Именно эти параметры и берутся за основу при изучении сохранности ритмической организации больного [4; 5].

Однако методические подходы с позиции биоритмологии возможно использовать лишь в том случае, если процессы, на которые необходимо воздействовать, имеют выраженную периодичность. Только тогда фактор времени играет значимую, а в ряде случаев и решающую роль.

Достижения в этой отрасли, отображенные в ряде публикаций Западной Европы и Америки за последние годы, способствовали созданию нового направления в лечении злокачественных новообразований – циркадной противоопухолевой терапии. Клиническим исследованиям программированной во времени терапии предшествовали экспериментальные на грызунах с перевитыми опухолями, в которых доказано, что общая токсичность и эффективность противоопухолевых препаратов в зависимости от времени использования, может меняться от 2 до 10 раз. В эксперименте на мышах продемонстрировано, что для некоторых видов перевитых опухолей циркадное время наименьшей токсичности отвечает наибольшей противоопухолевой эффективности [6; 7].

Поскольку клетки опухоли представляют собой гетерогенную популяцию, трудно учесть цитокинетические параметры новообразования. В одних случаях они совпадают с таковыми у нормальных тканей, из которых происходит опухоль, в других – противоположные им. Ввиду отсутствия суточного ритма пролиферативной активности большинства солидных опухолей человека (до 80 %), а в 20 % случаев он инвертирован по отношению к ритму нормальных тканей, установления четкого суточного ритма критических нормальных клеток, дает возможность разъединить во времени противоопухолевое и токсичное действие как лучевой, так и цитостатической терапии [8].

Поэтому, ориентирование в вопросах эффективности противоопухолевой терапии должно быть направлено также на проведение ее в режиме максимального сохранения критических органов и тканей, в частности костного мозга и иммунокомпетентных клеток, повреждение которых вынуждает прерывать курсы лечения и снижать дозы химиотерапевтических препаратов.

Такие обнадеживающие экспериментальные данные привели к планированию клинических испытаний.

Дальнейшие широкомасштабные исследования применения хрономодулированного режима в клинике, проведенные на 2000 онкологических

больных, организованные группой хронотерапии в рамках EORTC с участием более 40 институтов из 12 стран мира, показали лучшую антибластомную активность и толерантность пациентов к противоопухолевой терапии по сравнению с традиционным лечением.

Большинство исследований по хронотерапии злокачественных новообразований посвящено химиотерапии колоректального рака.

Использование одного из наиболее эффективных при колоректальном раке цитостатиков 5-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. Поскольку по данным большинства исследователей, акрофазы (пики) пролиферативной активности эпителия кишечника, а также эпидермиса и костного мозга, приходится на дневное время суток, назначения 5-Fu оказалось наименее токсичным при введении его в ночное время с максимумом дозы в 04:00. Доскональные исследования, проведенные Levi et al. на большом контингенте больных с применением 5-Fu, лейковорина в 04:00 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 лечения в традиционном режиме [9; 10].

Имеются единичные сообщения относительно циркадной радиотерапии. Так, в эксперименте на крысах с перевитыми опухолями показано, что при облучении животных в период низкой пролиферативной активности костного мозга можно достичь максимального противоопухолевого эффекта с минимальной миелотоксичностью. В других работах показана эффективность хронотерапии рака легких, рака грудной железы и лимфогранулематоза [11; 12].

**Цель настоящего сообщения** – подытожить достигнутые результаты десятилетнего опыта использования хрономодулированной радиохимиотерапии при злокачественных новообразованиях шейки матки и показать практическую ценность и перспективность этих исследований.

**Материалы и методы.** Изучение токсичности радиотерапии проводилось у 147 больных раком шейки матки (РШМ) T2bNxM0 – T3Nx-1M0 стадий, получавших сочетанное лучевое лечение в клинике ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Академии медицинских наук Украины» г. Харькова за период 2001-2006 гг.

Возраст больных варьировал в диапазоне 24-85 лет с пиком заболеваемости в возрасте от 40 до 60 лет. Средний возраст составил  $52,1 \pm 12,1$  года. Медиана возраста – 51,0 год.

Во всех случаях диагноз злокачественная опухоль шейки матки верифицирован морфологически.

Стандартное сочетано-лучевое лечение проводилось по следующей схеме:

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

Срок наблюдения за больными составил 36 месяцев.

Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета программ STATISTICA 6,0.

**Результаты исследования.** При разработке технологии хрономодулированной радиотерапии исходили из известных данных литературы [13] о том, что толерантность активно пролиферирующих тканей максимальна в ночное и ранне-утреннее время (табл. 1).

Таблица 1

**Максимальная пролиферативная активность критических тканей (по данным Jordan R., 2002; Rich T.A., 2002)**

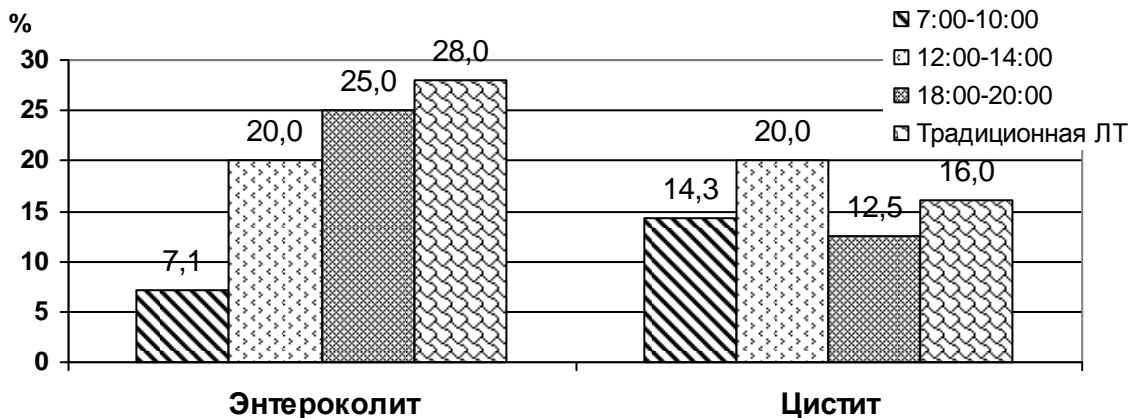
Орган	Время хронорадиотерапии
Костный мозг	10:00 – 16:00
Эпидермис	12:00 – 16:00
Эпителий ЖКТ	9:00 – 10:00 21:00 – 22:00

Это имеет особое значение при использовании радиотерапии большими полями в лечении злокачественных опухолей органов малого таза.

Для сравнительного анализа частоты развития лучевых реакций при стандартной методике сочетано-лучевого лечения местно-распространенного РШМ с использованием хрономодулированного подхода к облучению больные разделены на следующие группы в зависимости от времени

проведения радиотерапии: 1 группа – сочетанное лучевое лечение проводилось в 7:00 – 10:00; 2 группа – в 12:00 – 14:00; 3 группа – в 18:00 – 20:00 часов. В контрольной группе время облучения менялось еженедельно.

Проведение сочетанной лучевой терапии в контрольной группе обусловило развитие энтероколита в 28 % случаев, а цистита – в 16 % (рис. 1).



**Рис. 1.** Результаты сочетанного лучевого лечения РШМ при использовании традиционного и хрономодулированного режимов радиотерапии.

Частота развития циститов одинакова как при стандартном, так и при хрономодулированном лечении. В то же время частота энтероколитов в 3 раза ниже при радиотерапии в 7:00 – 10:00 часов по сравнению с дневным и вечерним временем облучения и в 4 раза – по сравнению с контрольной группой.

Полученные нами результаты коррелируют с данными литературы, о том, что ранне-утренний часовой интервал соответствует периоду наименьшей пролиферативной активности эпителия ЖКТ.

Таким образом, проведенный анализ результатов сочетанного лучевого лечения РШМ показал, что хронорадиотерапия:

- в 3 раза снижает частоту лучевых энтероколитов;
- позволяет провести радиотерапию 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.

Одним из направлений повышения эффективности лучевой терапии является использование способов и средств, позволяющих расширить радиотерапевтический интервал, т. е. селективно усилить повреждение опухоли и снизить частоту

лучевых реакций и повреждений, что возможно достичь при нетрадиционном режиме фракционирования дозы.

Кроме этого, перспективным научно-практическим направлением современной онкологии является комплексное применение лучевой и химиотерапии для повышения эффективности лечения.

Поиск новых эффективных способов лечения РШМ связан с усовершенствованием сочетано-лучевой терапии путем оптимизации уровня доз, объема облучаемых тканей и режимов фракционирования дозы, использованием радиомодифицирующих средств (5-Fu).

Для повышения эффективности сочетанного лучевого лечения больных местно-распространенным РШМ разработана следующая методика: капельное введение 1 г 5-Fu проводилось в течение 12 часов для синхронизации клеток опухоли с

последующим гамма-облучением малого таза через 8 час РОД составляла 4 Гр 2 раза в неделю. СОД 32 Гр (что изоэффективно 40 Гр классического фракционирования) + 8 г 5-Fu. В случае остатков инфильтрата в параметрии добавляли буст до 10 Гр в режиме мелкого фракционирования.

Оценивая трехлетние результаты лечения по разработанной и стандартной методиках, выявлено, что при II стадии в обеих группах безрецидивная выживаемость идентична, не зависит от методики проводимой терапии и составила 85,7 и 92,9 % соответственно.

При III стадии применение разработанной методики сочетанного облучения путем нетрадиционного фракционирования дозы с синхронизацией клеток опухоли 5-Fu повышает трехлетнюю безрецидивную выживаемость на 31,6 % по сравнению с группой больных, где применялся стандартный метод лечения (рис. 2).

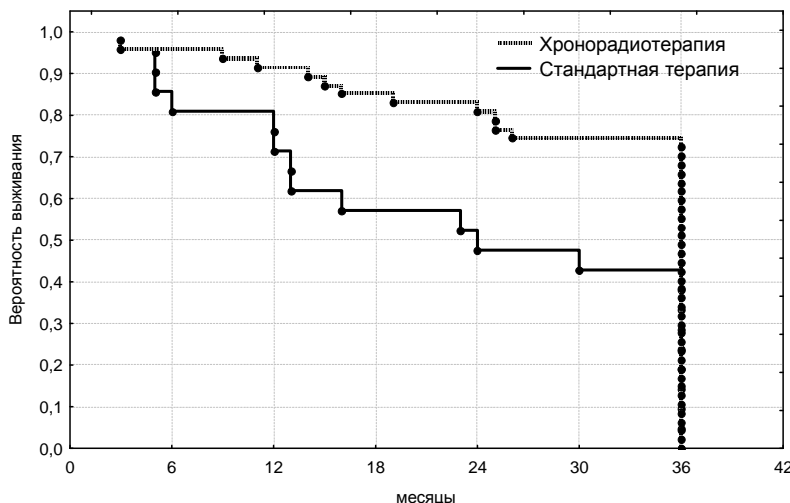


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных РШМ IIIa-b стадии при различных методиках лечения

Оценка эффективности сочетанной лучевой терапии рака шейки матки проводилась с учетом

не только выживаемости больных, но и развития токсических реакций (рис. 3).

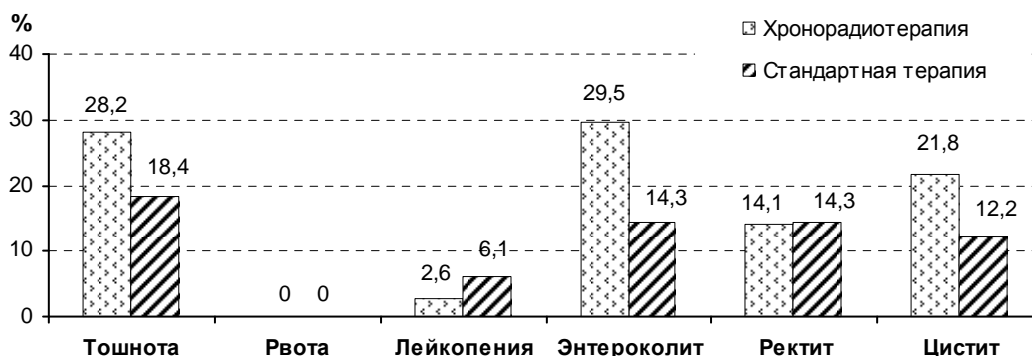


Рис. 3. Анализ токсичности лечения больных РШМ

Энтероколит наблюдался у 29,5 % больных по сравнению с 14,3 – в контроле, ректит – 14,1 % в обеих группах сравнения. Лучевая реакция со стороны мочевыделительной системы в виде циститов – в 21,8 против 12,2 % в контроле.

Проявление токсических реакций привели к перерыву в лечении у 7,7 %, против 2,0 – в контроле.

Таким образом, энтероколит встречался в 2,1 раза, а цистит – в 1,8 раза чаще, чем в контроле.

Токсические реакции в большинстве случаев были слабыми или умеренными.

Сравнительный анализ переносимости лучевого компонента показал, что значимого усиления общих лучевых реакций при использовании данного режима фракционирования (4 Гр) и химиопрепарата 5-Fu в качестве радиомодификатора не отмечалось.

Разработанная и апробированная нами технология химиорадиотерапии с использованием для синхронизации клеток опухоли 5-Fu повысила противоопухолевый эффект лечения местнораспространенного РШМ, однако усилила его токсичность (увеличение частоты энтероколитов и циститов), что обусловлено как режимом нетрадиционного фракционирования дозы и использованием в качестве радиомодификатора препарата 5-Fu с известной тропностью к слизистой оболочке кишечника, так и синергизмом двух факторов антибластомной терапии.

Для снижения токсичности лечения больных данной патологии использована хрономодуляция – оптимизация временных режимов противоопухолевой лучевой и химиотерапии с учетом циркадных ритмов нормальных тканей.

В связи с этим в зависимости от времени введения 5-Fu больные РШМ были распределены на 2 подгруппы.

В первую подгруппу вошли пациентки, которым введение 5-Fu осуществлялось с 12:00 до 24:00 часов, а облучение проводилось в 8:00 – толерантное время для радиотерапии.

Вторую подгруппу составили больные, введение 5-Fu у которых проводилось с 18:00 до 6:00 час, а

облучение – в 14:00 часов. Препарат 5-Fu, применяемый в период сна (во время наибольшей активности катаболических ферментов), оказывает наименьшее токсическое действие на костный мозг, слизистую оболочку кишечника и почечных канальцев.

Сравнительный анализ показателей безрецидивной выживаемости на 3 года наблюдения показал, что в обеих исследуемых подгруппах результаты были идентичны и составили: при II стадии – 93,8 и 83,3 %, при III – 69,2 и 76,4 % соответственно ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, хрономодулированный подход к проведению радиохимиотерапии не оказывает отрицательного влияния на эффективность сочетанного лучевого лечения больных местнораспространенным РШМ.

Анализируя токсичность химиорадиотерапии больных РШМ в зависимости от времени ее проведения необходимо отметить, что у больных, которые получали ночное введение 5-Fu, токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта достоверно отличается от дневного введения химиопрепарата: частота энтероколита более низкая – в 1,7 раза, а ректита – в 2 раза. Следует отметить, что у пациенток, которые получали дневное введение химиопрепарата, превалировала токсичность III степени, что обусловило необходимость в перерыве лечения в 17,2% случаев в отличие от больных 2 подгруппы, где у большинства пациенток наблюдалась токсичность I-II степени и перерыв в лечении отмечен только у 1 больной (2,0 %) (рис. 4).

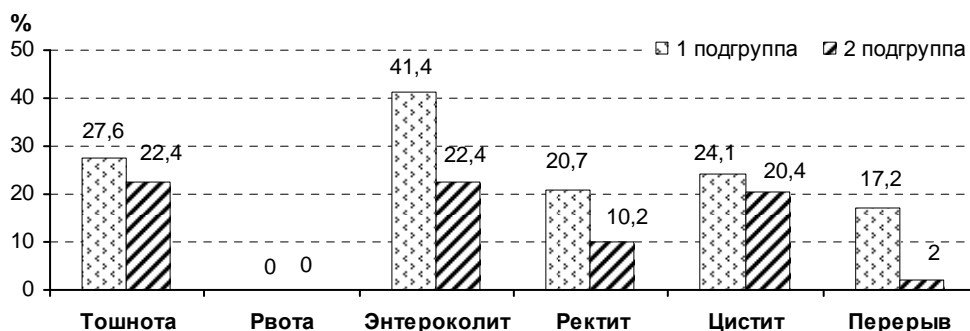


Рис. 4. Частота проявления токсичности радиохимиотерапии РШМ в зависимости от времени ее проведения

- Таким образом,
- обе разработанные схемы проведения сочетанно-лучевой терапии с применением радиомодификатора 5-Fu в хрономодулированном режиме по ближайшим результатам лечения идентичны;
  - при радиохимиотерапии превалирует токсичность радиомодификатора 5-Fu, что обуславливает выбор временного интервала – ночное введение.

#### Выводы

В результате проведенного исследования установлено, что использование хрономодулированной радиохимиотерапии является современным и эффективным компонентом комплексного лечения

злокачественных опухолей, значительно улучшая его результаты и позволяя решить проблему усиления антибластомного воздействия при неизменной толерантности к терапии, не приводя к ухудшению качества жизни за счет профилактики нарастания токсичности лечения.

В заключение следует акцентировать внимание на ограниченном применении хрономодулированного подхода в лучевой и химиотерапии онкологических больных в нашей стране и других странах СНГ, между тем, как в странах Западной Европы, Америке и Канаде в результате многоцентровых исследований отмечаются преимущества

противоопухолевой терапии с учетом оптимального времени суток облучения либо химиопрепаратов по сравнению с традиционным лечением.

С этой точки зрения анализ наших результатов и рекомендации, вытекающие из нашего много-

летнего опыта применения радиохимиотерапии в хрономодулированном режиме, могут явиться отправной точкой более широкого внедрения представленной методики в практику лечения опухолей малого таза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградов В.М. Основные принципы химиолучевой терапии // Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск, 2004. – Ч. 2. – С. 329-330.
2. Walisser JR., Bradfield CA. A time to divide: does the circadian clock control cell cycle? // Dev Cell. – 2006. – Vol.10, №5. – P. 539-540.
3. Cermakian N., Sassone-Corsi P. Multilevel Regulation of the Circadian Clock // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2000. – V1 – P. 59-67.
4. 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 / Haus E., Dumitsiu L., Nicolau G.V. et al. // Chronobiol. Intern. – 2001. – Vol.18. – № 4. – P. 709-727.
5. Circadian clock genes as modulation sensitivity to genotoxic stress /Antoch MP., Kondratov RV., Takahashi JS et al //Cell Cycle. – 2005. – Vol. 4. – № 7. – P. 901-907.
6. Levi F. Chronotherapeutics: the relevance of timing in cancer therapy // Cancer Causes Control. – 2006. – Vol. 17 № 4. – P. 611-621.
7. Levi F. Chrono-Chemotherapy and dose intensity //Bull. Cancer(Paris). – 1995. – Vol. 82. – Sup11. – P29-36.
8. Mormont MC., Levi F. Cancer chronotherapy: principles, applications and perspectives // Cancer. – 2003. – Vol. 97, № 1. – P. 155-169.
9. Москаленко І.П., Никифорова Н.А., Сухіна О.М. Хронорадіотерапія злоякісних пухлин у попередженні променевого ускладненя (Огляд літератури) // УРЖ. – 2000. –Т. IX, вип. 2. – С. 180-183.
10. Levi F. Chronotherapeutics: the relevance of timing in cancer therapy // Cancer Causes Control. – 2006. – Vol. 17. № 4. – P.611-621.
11. Beccolini A., Balzi M., Fabrice D. et al. The effects of irradiation at different times of the day on rat intestinal goblet cells // Cell Prolif. – 1997. – V.30. – P.161-170.
12. Ванг З., Ван Ч., Лейя и др. Роль биологических часов в формировании нормы, патологии и в терапии. 2. Клиническая хронорадиотерапия рака легких // Биофизика. – 1995. –Т. 40. – С. 996-998.
13. Chronomodulated chemotherapy and irradiation: an idea whose time has come? /Rich T.A., Shelton CH., Kirichenko A., Straume M. // Chronobiol. Int. – 2002. – Vol. 19.– № 1. – P. 191-205.

Рецензенти: Чорна В.І., д.б.н., професор, головний науковий співробітник Дніпропетровського національного університету ім. О. Гончара;  
Томілін Ю.А., д.б.н., професор, Чорноморський державний університет імені Петра Могили.

© Сухина Е.Н., Свиаренко А.В., Старенький В.П.,  
Сухин В.С., Грановская А.И., 2010

Стаття надійшла до редколегії 10.06.2010 р.