

ХРОНОМОДУЛИРОВАННАЯ РАДИОХИМИОТЕРАПИЯ КАК СПОСОБ СНИЖЕНИЯ ТОКСИЧНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Представлены результаты лучевого лечения неоперабельного рака прямой кишки с синхронизацией опухоли 5-фторурацилом в хрономодулированном режиме.

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

Представлені результати променевого лікування неоперабельного раку прямої кишки з синхронізацією пухлини 5-фторурацилом у хрономодульованому режимі.

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

Presents the results of radiotherapy for inoperable cancer of the rectum with the synchronization of the tumor in 5-fluorouracil chronomodulated mode.

Key words: Chronomodulated radiochemotherapy, rectal cancer, 5-fluorouracil toxicity.

Вступление

При неоперабельных опухолях либо при опухолях, где лучевая терапия в самостоятельном варианте является радикальным методом лечения, применение ее предусматривает подведение к первичному очагу и зонам регионарного лимфооттока доз, которые для большинства новообразований составляют 60-70 Гр [1].

Применение таких суммарных доз лимитируется главным образом их повреждающим действием на критические и нормальные органы и ткани организма-опухоленосителя.

Внедрение в практическую медицину достижений в области биоритмологии позволило обосновать и предложить новые подходы в лучевой и химиотерапии злокачественных опухолей, основывающиеся на знании циркадных суточных ритмов нормальных тканей [2, 3].

Знание закономерностей изменения чувствительности нормальных тканей к воздействию радиации и противоопухолевых препаратов в течение суток позволяет найти подходы к уменьшению токсичности радио- и химиотерапии.

При изучении сохранности ритмической организации большого за основу берутся циркадные ритмы основных гомеостатических систем: кровяной, иммунной, гормональной, а также циклы сна-бодрствования, ритмичность сердечно-сосудистой системы, которые сохраняются у большинства больных без инфильтрации опухоли в костный мозг и другие ключевые органы [4, 5].

Однако эти подходы 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.

Отраженные в ряде публикаций исследователей из Западной Европы и Северной Америки достижения в этой отрасли способствовали созданию нового направления – циркадной противоопухолевой терапии. Клиническим исследованиям 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. Для некоторых видов перевитых опухолей циркадное время наименьшей токсичности соответствует наибольшей противоопухолевой эффективности [6, 7].

Цитокинетические параметры новообразования в одних случаях совпадают с таковыми у нормальных тканей, из которых происходит опухоль, в других – противоположны им. Установление четкого суточного ритма критических нормальных клеток дает возможность разъединить во времени противоопухолевое и токсичное действие как лучевой, так и цитостатической терапии [8].

Поэтому решение вопроса эффективности химио-лучевой терапии должно быть направлено на проведение в режиме максимального сохранения критических органов и тканей, повреждение которых вынуждает прерывать курсы лечения и снижать дозы химиотерапевтических препаратов.

Большинство исследований по хронотерапии злокачественных новообразований посвящено лечению колоректального рака. Применение 5-фторура-

цила как одного из наиболее эффективных цитостатиков при данном заболевании сопровождается выраженной гастроинтестинальной токсичностью – мукозитами, диспепсическими расстройствами, что обычно требует редуцирования доз препаратов и перерывов в лечении.

Выбор оптимального времени суток введения препаратов позволяет значительно ослабить токсичность цитостатиков.

Так как по данным большинства исследователей акрофазы пролиферативной активности эпителия кишечника, а также эпидермиса и костного мозга приходится на дневное время суток, наименее токсичным оказалось назначение фторурацила при введении его в ночное время с максимумом дозы в 04:00. Дальнейшие исследования на большом контингенте больных с применением фторурацила, 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 лечение в традиционном режиме [9, 10].

Имеются единичные сообщения, касающиеся циркадной радиотерапии. В эксперименте на крысах показано, что при облучении животных в период низкой пролиферативной активности костного мозга достигается максимальный противоопухолевый эффект с минимальной миелотоксичностью [11, 12].

Цель настоящего сообщения – подытожить результаты семилетнего опыта использования хрономодулированной радиохимиотерапии злокачествен-

ных опухолей прямой кишки и показать перспективность и практическую ценность этих исследований.

Материалы и методы. Проводилось изучение токсичности радиотерапии у 111 больных неоперабельным местнораспространенным раком прямой кишки (РПК) T3-4N0M0 – T3-4N1M0 стадий, получавших лучевое лечение в клинике ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева Академии медицинских наук Украины» (г. Харьков) за период 2003-2010 гг.

Возраст больных варьировал в диапазоне 21-86 лет с пиком заболеваемости от 40 до 60 лет. Средний возраст составил $53,2 \pm 13,3$ года. Медиана возраста – 51 год. Диагноз злокачественного заболевания подтвержден морфологически, у всех больных наблюдались аденокарциномы разной степени злокачественности. Стандартное лучевое лечение проведено у 47 пациентов по схеме: РОД 2 Гр; СОД на полость таза 50 Гр. 64 пациента получили радиохимиотерапию по разработанной нами методике, представленной по тексту ниже. Срок наблюдения за больными составил 48 месяцев.

Статистическая обработка материала проведена при помощи пакета программ STATISTICA 6,0.

Результаты исследования. Разработка методики хрономодулированной терапии проводилась, исходя из известных данных литературы [13] о том, что толерантность активно пролиферирующих тканей максимальна в ночное и ранне-утреннее время (табл. 1). При использовании радиотерапии большими полями в лечении злокачественных опухолей малого таза это имеет особое значение.

Таблица 1

Максимальная пролиферативная активность критических тканей (по данным Jordan R., Rich., 2002)

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

Для сравнительного анализа частоты развития лучевых реакций при стандартной методике лучевого лечения местно-распространенного рака прямой кишки с использованием хрономодулированного режима больные разделены на следующие группы в зависимости от времени проведения терапии: 1 группа – лечение проводилось в 7:00-10:00; 2 группа – в 12:00-14:00; 3 группа-в 18:00-20:00 часов.

Проведение лучевой терапии в группе 7:00-10:00 обусловило развитие энтероколита в 8,5 % случаев (рис. 1). 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.

Таким образом, частота развития лучевого энтероколита при облучении малого таза по поводу неоперабельного рака прямой кишки находится в прямой зависимости от времени облучения пациента.

Частота развития лучевых циститов примерно одинакова при облучении как в утренние, так и в вечерние часы. 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.

Полученные результаты коррелируют с данными литературы о том, что ранне-утренний часовой интервал соответствует периоду наименьшей пролиферативной активности эпителия ЖКТ. В то же время эпителию мочевого пузыря не присущи столь выраженные колебания пролиферативной активности в течение суток, как эпителию ЖКТ. Кроме того, скорость пролиферации эпителия в мочевом пузыре значительно меньше, чем в кишечнике. Данные факторы, очевидно, и являются объяснением того факта, что в нашем исследовании не выявлено зависимости частоты развития лучевых циститов от времени проведения сеанса облучения.

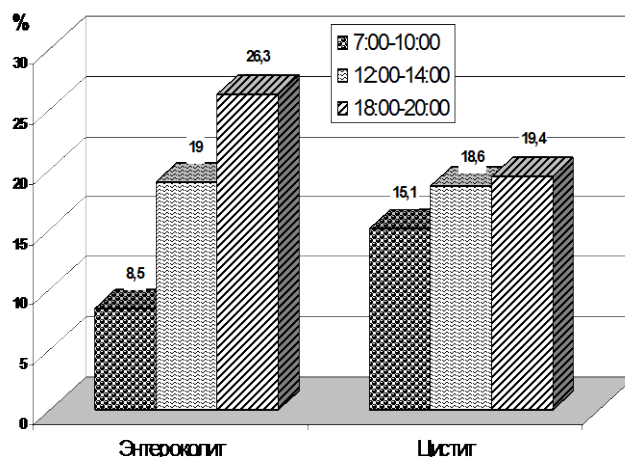


Рис. 1. Результаты лучевого лечения РПК при облучении в разное время суток.

Таким образом, проведенный анализ результатов хрономодулированной дистанционной лучевой терапии РПК 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;

Результаты, полученные нами в результате применения хронорадиотерапии рака прямой кишки, в комплексе с имеющимися в литературе сведениями о хрономодулированных режимах введения цитостатических препаратов при данном заболевании, стали основой для разработки новой методики хрономодулированной радиохимиотерапии РПК.

Использование способов и средств, позволяющих селективно усилить повреждение опухоли и снизить частоту лучевых реакций и повреждений, является одним из направлений повышения эффективности лучевой терапии. Комплексное применение лучевой и химиотерапии является перспективным для повышения эффективности лечения.

Поиск новых способов лечения РПК был направлен нами на усовершенствование лучевой терапии

путем изменения режима фракционирования дозы с использованием радиосенсибилизирующих средств.

Для повышения эффективности лучевого лечения больных местно-распространенным РПК разработана следующая методика: в течение 12 часов проводилось капельное введение 1 г 5-фторурацила для синхронизации клеток опухоли с последующим облучением органов малого таза через 8 часов после окончания инфузии фторурацила 2 раза в неделю. РОД составляла 4 Гр, СОД – 40 Гр (что изозффективно 50 Гр классического фракционирования) + 10 г 5-фторурацила. В случае резидуальной опухоли добавлялся буст до 10 Гр в режиме дробного фракционирования. Данная методика применена у 64 больных неоперабельным РПК Т3-4N0-1M0, разделенных на 2 равные группы по 32 чел. При этом время инфузии фторурацила в одной группе больных составляло 16:00-04:00, а в другой – на 6 часов позже, т. е. 22:00-10:00. Сеанс лучевой терапии в обеих группах проводили через 8 часов после окончания введения фторурацила, т. е. соответственно в 12:00 либо в 18:00.

Результаты лечения приведены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты химиолучевого лечения местнораспространенного неоперабельного рака прямой кишки

	FU 16:00-04:00 + 4 Гр 12:00	FU 22:00-10:00 + 4 Гр 18:00
Ответ опухоли	61,8±8,1 %	57,2±9,6 %
Время до прогрессирования	18,6±5,6 мес.	16,3±5,3 мес.

Очевидно, что непосредственные результаты лечения в обеих группах были одинаковы. Это касается как частоты частичных регрессий, так и периода до прогрессирования опухоли. Очевидно, подобные результаты можно объяснить тем, что суточные ритмы пролиферативной активности в опухоли либо отсутствуют, либо извращены по сравнению с нормальными тканями. Таким образом, изменение времени введения цитостатика и облучения не приводит к усилению повреждающего действия радиохимиотерапии.

Для оценки показателей токсичности радиохимиотерапии применялась шкала СТС-3. Частота развития основных нежелательных эффектов хронорадиохимиотерапии приведены на рис. 2.

Тошнота развивалась с одинаковой частотой в обеих группах – примерно в четверти случаев. Степень тяжести данного осложнения ни у одного пациента не превышала 2 баллов.

Диарея наблюдалась на 16,5 % реже в группе больных, получавших облучение в утренние часы по сравнению с вечерними – соответственно у 29,3

против 45,8 % пациентов. Данная разница находится на границе статистической достоверности ($p = 0,058$). При этом у 2 пациентов вечерней группы отмечалась

диарея 3 степени, тогда как ни у одного больного утренней группы тяжесть данного осложнения не превышала 2 баллов.

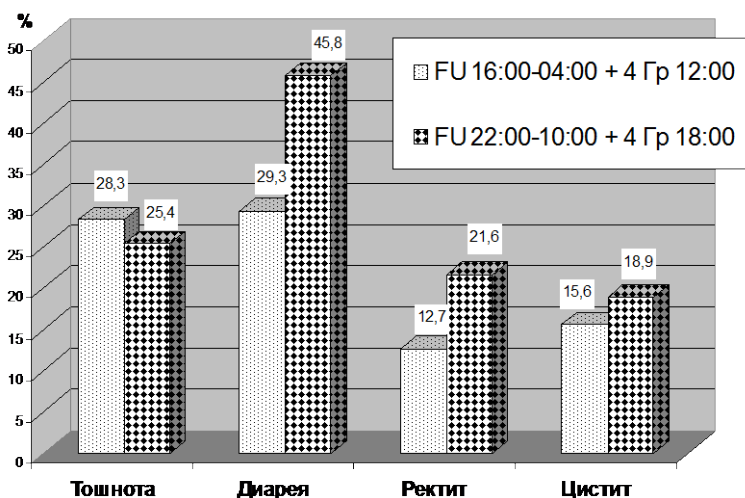


Рис. 2. Токсичность радиохимиотерапии местнораспространенного РПК в зависимости от времени лечения

Такая же тенденция отмечена и для лучевого ректита, который в группе утреннего облучения встречался в 12,7 против 21,6 % в вечерней группе ($p = 0,068$). У пациентов обеих групп во всех случаях ректит был катаральным.

Не отмечено разницы в частоте развития цистита, степень выраженности данного осложнения также была слабой либо умеренной.

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 методика радиохимиотерапии с использованием 5-Fu для синхронизации клеток опухоли обеспечивала одинаковый противоопухолевый эффект лечения местнораспространенного РПК независимо от времени введения фторурацила и облучения, однако существенно снизила его токсичность (уменьшение числа энтероколитов и ректитов) в случае пика концентрации введенного фторурацила в 04:00 и облучения период 07:00-10:00. Для снижения токсичности лечения больных местнораспространенным РПК использована хрономодуляция – оптимизация временных режимов противоопухолевой лучевой и химиотерапии с учетом циркадных ритмов нормальных тканей.

Таким образом,

- обе разработанные нами схемы проведения лучевой терапии местнораспространенного РПК с применением радиомодификатора 5-Fu в хроно-

модулированном режиме по ближайшим результатам лечения идентичны;

- применение хронорадиохимиотерапии в случае оптимального выбора времени введения цитостатика и облучения снижает токсичность, связанную как с воздействием радиосенсибилизатора 5-Fu (диарея), так и облучения (ректит).

Выводы

В результате проведенного исследования установлено, что использование хрономодулированной терапии является современным и эффективным компонентом комплексного лечения злокачественных опухолей, значительно улучшающим его результаты и позволяющим решить проблему усиления антибластомного воздействия при неизменной толерантности к терапии, не приводя к ухудшению качества жизни за счет профилактики 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 и, Америке и Канаде в результате многоцентровых исследований отмечаются преимущества противоопухолевой терапии с учетом оптимального времени суток.

С этой точки зрения анализ наших результатов и рекомендации, вытекающие из нашего многолетнего опыта применения хрономодулированных режимов лечения, 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. Walissere J. R., Bradfield C. A. 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. – № 1 – 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 R. V., Takahashi J. S. 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. – Supl1. – P. 29–36.
8. Mormont M. C., 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 променевих ускладнень (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., Fabrica 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. Клиническая хроно-радиотерапия рака легких. // Биофизика. – 1995. – Т. 40. – С. 996–998.
13. Chronomodulated chemotherapy and irradiation: an idea whose time has come? / Rich T. A., Shelton C. H., Kirichenko A., Straume M. // Chronobiol. Int. – 2002. – Vol. 19, № 1. – P. 191–205.

Рецензенти: Хворостенко М. І., д.б.н., професор;
Чорна В. І., д.б.н., професор

© Свиначенко А. В., Грищенко Т. П.,
Сухина Е. Н., 2011

Стаття надійшла до редколегії 05.06.2011 р.