

А.В. Свиначенко

ДУ Інститут медичної  
радіології ім. С.П. Григор'єва  
АМН України, Харків

## Оцінка токсичності неoad'ювантної хрономодульованої радіохемотерапії нерезектабельних форм раку прямої кишки у поєднанні з гідреа

Toxicity assessment of neoadjuvant  
chronomodulated radiochemotherapy combined  
with Hydrea for unresectable rectal cancer

**Цель работы:** Сравнительная оценка токсичности хрономодулированной лучевой терапии (ЛТ) с химиорадиомодификацией гидреа (Hydr) и традиционной ЛТ у больных раком прямой кишки (РПК), имеющих противопоказания к хирургическому лечению и системной ПХТ.

**Материалы и методы:** В течение 2003–2006 гг. объектом исследования были больные с нерезектабельными формами РПК с Т3–4N любое M0, имеющие противопоказания к оперативному лечению или ПХТ, разделенные на 2 группы. В основную группу вошли 37 больных в возрасте 48–86 лет (медиана возраста 69 лет), которые получали хрономодулированную ЛТ с химиорадиомодификацией гидреа (25 × 2 Гр + Hydr): ЛТ на малый таз классическим фракционированием (РОД 2 Гр 5 раз в неделю, СОД 50 Гр за 5 недель) в хрономодулированном режиме (проведение сеанса облучения в период 08:00–10:00) с одновременным назначением гидреа в дозе 20 мг/кг/сут. в дни облучения на протяжении всего курса ЛТ. Контрольную группу составили 47 больных в возрасте 36–83 года (медиана возраста 65 лет), которые получали ЛТ в классическом режиме до СОД на малый таз 50 Гр за 5 недель без учета времени суток (25 × 2 Гр).

**Результаты:** Режим хрономодулированной ЛТ с химиорадиомодификацией гидреа (25 × 2 Гр + Hydr) по сравнению с традиционной ЛТ (25 × 2 Гр) способствовал снижению гастроинтестинальной токсичности (56,8 против 72,3 %,  $p = 0,003$ ) и угнетению красного кровяного ростка (24,3 против 46,8 %,  $p = 0,024$ ). В группе хрономодуляции получено также достаточно значительное снижение количества реакций общего плана, циститов и эпидермитов. В то же время частота свойственных гидреа токсических реакций — угнетения белого кровяного ростка и случаев тошноты и рвоты не уменьшалась. Лучшая толерантность протокола 25 × 2 Гр + Hydr позволила также избежать такого неблагоприятного прогностического фактора, как вынужденные перерывы в лечении или необходимость снижения доз облучения и цитостатиков из-за токсичности, разница между группами по этому показателю статистически достоверна (16,2 против 38,3 %,  $p = 0,031$ ).

**Выводы:** У больных РПК, имеющих противопоказания к радикальному хирургическому лечению и системной ПХТ, использование хрономодулированной ЛТ на фоне приема гидреа в дозе 20 мг/кг позволяет предотвратить риск повышения токсичности по сравнению с проведением ЛТ в моноварианте без учета времени суток и применения химиорадиомодификаторов.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, лучевая терапия, гидреа, хрономодулирование.

**Objective:** To compare the toxicity of chronomodulated radiotherapy (RT) with chemoradiomodification using Hydrea (Hydr) and traditional RT in patients with rectal cancer (RC) having contraindications to surgery and systemic PCT.

**Material and Methods:** During the period of 2003–2006 the study involved the patients with unresectable T3–4N RC with any M0 having contraindications to surgery or PCT. They were divided into 2 groups. Main group comprised 37 patients aged 48–86 (mean 69) who were administered chronomodulated RT with chemoradiomodification using Hydrea (25 × 2 Gy + Hydr): RT to the small pelvis with traditional fractionation (SFD 2 Gy 5 times a week, TFD 50 Gy for 5 weeks) in chronomodulated mode (radiotherapy within the period of 8 a.m. – 10 a.m.) with simultaneous course of Hydrea at a dose of 20 mg/kg/day on the day of irradiation during the whole course of treatment. The controls were 47 patients aged 36–83 (mean 65) who received RT in the traditional mode up to TFD 50 Gy during 5 weeks without considering the time of the day (25 × 2 Gy).

**Results:** Chronomodulated RT with chemoradiomodification using Hydrea (25 × 2 Gy + Hydr) vs the traditional RT (25 × 2 Gy) promoted reduction of gastrointestinal toxicity (56.8 vs 72.3%,  $p=0.003$ ) and inhibition of the red blood sprout (24.3 vs 46.8 %,  $p = 0.024$ ). In the group of chronomodulation, the number of general reactions, cystitis and epidermitis decreased while the incidence of toxic reactions associated with Hydrea (inhibition of white blood sprout, nausea and vomiting) did not reduce.

Better tolerance of the protocol 25 × 2 Gy + Hydr allowed to avoid intervals in the treatment and reduction of the irradiation dose and cytostatics due to toxicity. The difference between the groups was statistically significant (16.2 vs 38.3 %,  $p = 0.031$ ).

**Conclusion:** In patients with RC having contraindications to radical surgery and systemic PCT, administration of chronomodulated RT against a background of Hydrea at a dose of 20 mg/kg allows to prevent the risk of increased toxicity when compared with RT without consideration of the time of the day and use of chemoradiomodifiers.

**Key words:** rectal cancer, radiotherapy, Hydrea, chronomodulation.

Серед хворих на нерезектабельні форми раку прямої кишки (РПК) трапляються такі, у яких мультимодальний підхід до лікування із включенням у його програму операції, променевої терапії (ПТ) і системної поліхемотерапії (ПХТ) неможливий через похилий вік і наявність декомпенсованої соматичної патології, насамперед серцево-судинної і гепатобіліарної систем. Зазвичай у рутинній клінічній практиці такі пацієнти не стають кандидатами для радикального хірургічного втручання або ПХТ у зв'язку з високим ризиком розвитку ускладнень, асоційованих з лікуванням. У такій ситуації вибір онколога, як правило, зводиться до паліативної ПТ, яка «самотужки» не здатна забезпечити задовільні результати лікування: хоч у 50 % хворих вдається досягти об'єктивного ефекту (часткової резорбції пухлини), а у 70–80 % — симптоматичного (зменшення болю і тенезмів, припинення кровотечі); 5 років виживають лише 5 % пацієнтів [1]. Ще одним суттєвим обмеженням стає і неприйнятно високий для такої групи хворих підвищеного ризику рівень токсичності. Так, при використанні в моноваріанті ПТ призводить до пізніх ускладнень у 41% випадків [2], а за одночасного призначення на фоні ПТ найширше застосовуваної при колоректальному раці ПХТ 5-фторурацилом і лейковорином, навіть у невисоких дозах, гостра токсичність III–IV ступеня (насамперед гастроінтестинальна) розвивається у 37–45 % хворих [3, 4], що у 63 % з них призводить до вимушених перерв у лікуванні на 10–14 днів [5].

Вихід із такого становища, на наш погляд, можна знайти, застосовуючи при опроміюванні даної групи пацієнтів хронобіологічні підходи, спрямовані на зменшення інтенсивності променевої реакції, водночас намагаючись підсилити ушкодження пухлини внаслідок використання радіомодифікаторів, які вигідно відрізняються меншою токсичністю від цитостатиків, рекомендованих як стандарт системної ПХТ колоректального раку.

Встановлено, що критичні тканини найменш толерантні до цитотоксичного впливу в період своєї максимальної проліферативної активності, що відповідає для кісткового мозку

10:00–16:00, епітелію слизових оболонок шлунково-кишкового тракту — 8:00–9:00 і 21:00–22:00, епідермісу — 12:00–16:00 [6, 7]. Зважаючи на добові ритми проліферативної активності нормальних клітин, толерантність критичних органів до цитотоксичного впливу максимальна в нічний і ранній ранковий час.

Клінічна ефективність гідреа (гідроксимочевини) в комбінації з ПТ при лікуванні солідних пухлин зумовлена двома ключовими механізмами дії цього цитостатика: інгібуванням фермента рибонуклеотид редуктази і пригніченням активності полімераз, що вкупі призводить до порушення процесу репарації ДНК після опроміювання. У монорежимі (як хеморадіомодифікатор) гідреа рекомендується використовувати в дозі 20–30 мг/кг на добу *per os* протягом 3 тижнів. Даний режим визнано безпечним, оскільки основні клінічно значущі побічні ефекти (мієлосупресія, нудота, блювання) розвиваються при використанні доз, вищих за 40 мг/кг на добу [8].

Нашою метою була порівняльна оцінка токсичності хрономодульованої ПТ з хеморадіомодифікацією гідреа і традиційної ПТ серед хворих на РПК, які мають протипоказання до хірургічного лікування і системної ПХТ.

## Методика дослідження

Протягом 2003–2006 рр. об'єктом дослідження були хворі на нерезектабельні форми РПК із Т3–4N з *будьяким* M0, які мали протипоказання до виконання оперативного втручання або ПХТ, поділені на 2 групи. В основну групу увійшли 37 пацієнтів (15 чоловіків і 22 жінки) віком 48–86 років (медіана віку 69 років), для яких було застосовано хрономодульовану ПТ з хеморадіомодифікацією гідреа (25 × 2 Гр + Нудг): ПТ на малій таз класичним фракціонуванням (РОД 2 Гр 5 разів на тиждень, СОД 50 Гр за 5 тижнів) у хрономодульованому режимі (проведення сеансу опроміювання в період 08:00–10:00) з одночасним призначенням гідреа в дозі 20 мг/кг щоденно 1 раз на добу протягом всього курсу ПТ в дні опроміювання. Контрольну групу склали 47 осіб віком 36–83 роки (медіана віку 65 років), що отримували ПТ у класичному режимі до СОД 50 Гр за 5 тижнів без урахування часу доби (25 × 2 Гр). Протипоказаннями до виконання оперативного втручання або стандартної ПХТ як компонентів комплексного лікування в обох групах були визнані: статус Карновського < 60 % як наслідок похилого віку і/або ракової інтоксикації, наявність кардіоваскулярної патології у вигляді стенокардії III функціонального класу, гіпертонічної хвороби II–III ступеня, недостатності кровообігу ПБ, миготливої аритмії (зокрема перенесені протягом останніх 6 місяців інфаркт міокарда або інсульт), вірусний гепатит в анамнезі.

Серед проявів токсичності реєстрації і обліку підлягали загальні реакції, шлунково-кишкові розлади (нудота і блювання, діарея, ректит), гематологічні порушення (анемія, лейкопенія, нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія), реакції сечового міхура і шкіри. Для кількісної характеристики токсичності терапії було розроблено інтегральний ваговий показник, який розраховували таким чином. Числове значення кожного ступеня токсичності від 1-го до 4-го згідно зі шкалою ВООЗ помножували на довільно обраний для нього ваговий коефіцієнт ( $10^0$  для легкої,  $10^1$  для середньої,  $10^2$  для тяжкої,  $10^3$  для летально небезпечної токсичності), після чого обчислювали інтегральний показник як їх суму, поділену на загальну кількість спостережень у групі.

## Результати та їх обговорення

Результати оцінки токсичності розробленого нами протоколу лікування свідчать про те, що порівняно з традиційним опроміненням призначення ПТ у комбінації з гідреа з урахуванням циркадних ритмів тканин організму, яким властива активна проліферація, дозволяє забезпечити задовільну толерантність до лікування без ризику збільшення його токсичних ефектів.

Обчислений окремо для прийнятної (I–II ст.) і тяжкої (III–IV ст.) токсичності інтегральний показник дозволив відобразити ваговий внесок кожного ступеня в загальну структуру небажаних ефектів лікування і дати більш інформативну характеристику спектру ступеня всіх зареєстрованих токсичних реакцій. Результати наведені на рис. 1.

Порівняльна оцінка токсичних реакцій при застосуванні хрономодульованої променевої терапії з хеморадіомодифікацією гідреа і традиційної радіотерапії раку прямої кишки  
Comparative assessment of toxic reactions at application of chronomodulated radiation therapy with chemoradiomodification using Hydrera and traditional radiotherapy for rectal cancer

Показник токсичності	Протокол лікування				P (критерій Mann-Whitney)
	25 × 2 Гр + Hydr (n = 37)		25 × 2 Гр (n = 47)		
	абс.	%	абс.	%	
Загальні реакції	6	16,2	14	29,8	
Анемія	9*	24,3	22	46,8	0,024
Лейкопенія	13	35,1	19	40,4	
Гранулоцитопенія	8	21,6	10	21,2	
Лімфопенія	12	32,4	15	31,9	
Тромбоцитопенія	3	8,1	4	8,5	
Нудота	9	24,3	12	25,5	
Блювання	3	8,1	3	6,4	
Ректит/ентероколіт	21*	56,8	34	72,3	0,003
Цистит	10	27	21	44,7	
Епідерміт	12	32,4	17	36,2	
Перерви в лікуванні і/або редукція доз	6*	16,2	18	38,3	0,031

\* — відмінність вірогідна,  $p < 0,05$ .

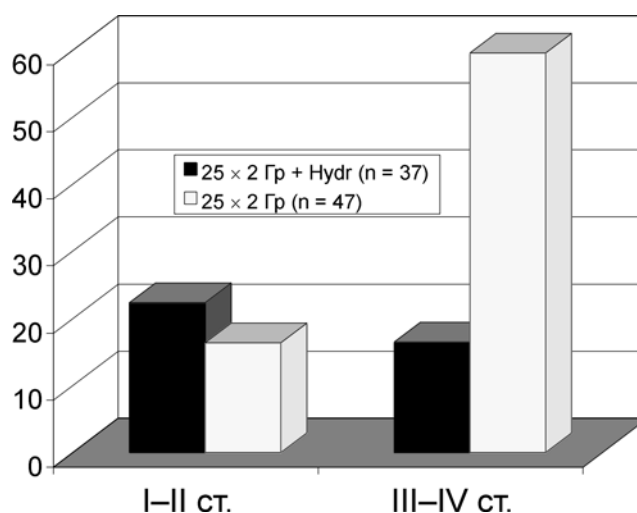


Рис. 1. Інтегральний ваговий коефіцієнт токсичних реакцій різного ступеня тяжкості у хворих на нерезектабельний рак прямої кишки залежно від методу неoad'ювантного лікування (всі види токсичності)

Fig. 1. Integral weight coefficient of toxic reactions of various degrees of severity in patients with unresectable rectal cancer depending on the method of neoadjuvant treatment (all types of toxicity)

Виявлено, що внесок легкої і помірно вираженої токсичності в загальну кількість побічних ефектів у групі хрономодульованої радіохемотерапії був практично однаковим: значення вагового показника для токсичності I–II ст. становило 22,4, а для III–IV ст. — 16,5. Натомість при традиційній радіотерапії спектр тяжкості побічних ефектів дуже вираз-

Таблиця 1

но зсувався в бік неприйнятно високої токсичності: інтегральний ваговий показник для ускладнень лікування III–IV ст. більш ніж учетверо перевищував такий для I–II ст., і становив 59,6 проти 16,4.

Дані про частість окремих видів токсичності наведено в табл. 1.

Режим хрономодульованої ПТ з хеморадіомодифікацією гідреа, порівняно з традиційною радіотерапією, сприяв зменшенню гастроінтестинальної токсичності (56,8 % проти 72,3,  $p = 0,003$ ) і пригніченню червоного паростка крові (24,3 % проти 46,8,  $p = 0,024$ ). У групі хрономодуляції отримано також досить значне зниження кількості реакцій загального плану, циститів і епідермітів. Водночас частота властивих гідреа токсичних реакцій — кількість уражень білого паростка і випадків нудоти і блювання не зменшувалась.

Краща толерантність протоколу  $25 \times 2 \text{ Гр} + \text{Нудг}$  дозволила також уникнути такого несприятливого прогностичного фактора, як вимушені перерви в лікуванні або необхідність зниження доз опромінення і цитостатиків через токсичність, різниця за цим показником між дослідженими групами є статистично вірогідною (16,2 проти 38,3 %,  $p = 0,031$ ).

Порівнюючи результати нашого дослідження з даними літератури, можна зазначити, що досвід використання гідреа в комбінації з ПТ для лікування колоректального раку свідчить про властиві цьому препарату якості потужного радіосенсибілізатора, який можна призначати, не ризикуючи посиленням токсичності [9, 10]. Повідомлення про поєднання високої протипухлинної активності і низької токсичності гідреа з'явилися ще в 1980-х роках. Зокрема відзначено, що комбінація гідреа з фторурацилом при метастатичному раці товстої кишки не поступається за ефективністю схемі CCNU/фторурацил/онковін/стрептозотин, але при цьому спричиняє набагато менше випадків нудоти і гематологічної токсичності ( $p < 0,001$ ) [11]. При комбінації фторурацилу з різними цитостатиками (дакарбазин, семустин, мітоміцин, гідреа) для лікування місцево-поширеного колоректального раку найменша токсичність властива саме схемі фторурацил + гідреа [12].

Важливим є також питання про оптимальну дозу гідреа. Оскільки ще в 1970-х роках доведено, що добова доза 80 мг/кг маси тіла (у комбінації з фторурацилом 500 мг/м<sup>2</sup>) спричиняє неприйнятно високу токсичність, не призводячи до зростання ефективності [13] на фоні променевого лікування, слід вважати обґрунтованим використання гідреа в дозі, не вищій за 20–30 мг/кг на добу.

## Висновки

У хворих на РПК, які мають протипоказання до радикального хірургічного лікування і системної ПХТ, використання хрономодульованої ПТ на фоні прийому гідреа в дозі 20 мг/кг дозволяє запобігти ризику підвищення токсичності порівняно з ПТ, проведеною в моноваріанті без урахування часу доби і застосування хеморадіомодифікаторів.

## Література

1. Гарин А.М., Базин И.С. Злокачественные опухоли пищеварительной системы. — М.: Инфомедиа публшерз, 2003. — 264 с.
2. Frykholm G.J., Glimelius B., Pahlman L. // *Dis. Colon Rectum*. — 1993. — Vol. 36. — P. 564–572.
3. Tjandra J.J., Reading D.M., McLachlan S.A. et al. // *Dis. Colon Rectum*. — 2001. — Vol. 44, № 8. — P. 1113–1122.
4. Bozzetti F., Andreola S., Baratti D. et al. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2002. — Vol. 9, № 5. — P. 444–449.
5. Воробьев Г.И., Одарюк Т.С., Костромин К.Н. // *Рос. онкол. журн.* — 2001. — № 1. — С. 4–9.
6. Bjarnason G.A., Jordan R. // *Chronobiol. Internat.* — 2002. — Vol. 19. — Suppl. 1. — P. 129–140.
7. Rich T.A., Shelton C.H., Kirichenko A., Straume M. // *Ibid.* — P. 191–205.
8. Blumenreich M. *Hydroxyurea*. // *Handbook of chemotherapy in clinical oncology* / Ed.: E. Cvitkovich et al. — 2nd ed. — SCI, 1993. — P. 359–361.
9. Colin P.H. // *Anticanc. Res.* — 1994. — Vol. 14. — Suppl. 6A. — P. 2357–2361.
10. McGinn C.J., Kinsella T.J. // *Curr. Probl. Canc.* — 1993. — Vol. 17. — Suppl. 5. — P. 273–321.
11. Engstrom P.F., MacIntyre J.M., Schutt A.J., Douglass H.O. // *Am. J. Clin. Oncol.* — 1985. — Vol. 8. — Suppl. 5. — P. 358–361.
12. Engstrom P.F., MacIntyre J.M., Mittelman A., Klassen D.J. // *Ibid.* — 1984. — Vol. 7. — Suppl. 4. — P. 313–318.
13. Lokich J.J., Pitman S.W., Skarin A.T. // *Oncol.* — 1975. — Vol. 32. — Suppl. 1. — P. 34–37.

Надходження до редакції 13.09.2007.

Прийнято 09.10.2007.

Адреса для листування:  
Свинаренко Андрій Вікторович,  
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ,  
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна