

А.В. Свиначенко,
Є.Б. Радзішевська

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

Хрономодульована радіохемотерапія неоперабельних форм раку прямої кишки у поєднанні з гідреа: результати трирічного спостереження

Chronomodulated radiochemotherapy
for inoperable rectal cancer in combination
with Hydrea: findings of 3-year observation

Цель работы: Оценка эффективности применения хрономодулированной лучевой терапии (ЛТ) с химиорадиоимодификацией гидреа у больных нерезектабельными формами рака прямой кишки (РПК).

Материалы и методы: Объектом исследования были больные нерезектабельными формами РПК с T3–4N₀–M0, которые имели противопоказания к оперативному лечению либо ПХТ, разделенные на 2 группы. В основную группу вошли 37 больных (15 мужчин и 22 женщины) в возрасте 48–86 лет, медиана возраста 69 лет, для которых была применена хрономодулированная ЛТ с химиорадиоимодификацией гидреа (25 × 2 Гр + Hydr): ЛТ на малый таз классическим фракционированием (РОД 2 Гр 5 раз в неделю, СОД 50 Гр) в хрономодулированном режиме (назначение сеанса облучения в период 08:00–10:00) с химиорадиоимодификацией гидреа в дозе 20 мг/кг ежедневно 1 раз в сутки на протяжении всего курса ЛТ в дни облучения. Контрольную группу составили 47 больных в возрасте 36–83 лет, медиана возраста 65 лет, которые получали ЛТ в классическом режиме (25 × 2 Гр) до СОД 50 Гр без учета времени суток.

Результаты: Хрономодулированная ЛТ с химиорадиоимодификацией гидреа не приводила к улучшению непосредственного ответа опухоли на лечение по сравнению с традиционным облучением: полная клиническая регрессия у 3 (8,1 %) против 2 (4,2 %), частичная регрессия у 21 (56,7 %) против 26 (55,3 %), стабилизация у 8 (21,6 %) против 15 (31,9 %), прогрессирование опухоли на фоне лечения у 5 (13,5 %) против 5 (10,6 %) случаев; по показателю ответа опухоли на лечение разница между группами статистически недостоверна. Медиана времени до локального прогрессирования в группе 25 × 2 Гр + Hydr по сравнению с традиционной ЛТ увеличилась с 12 до 17 мес. (p = 0,039). Не установлено достоверных отличий в общей выживаемости — 21 мес. против 20,5 и продолжительности периода до появления отдаленных метастазов — 21 мес. против 19.

Выводы: Хрономодулированная ЛТ классическим фракционированием до СОД 50 Гр с химиорадиоимодификацией гидреа перед 1–25-м сеансами способствует улучшению безрецидивной выживаемости в группе больных нерезектабельными РПК, имеющих противопоказания к хирургическому вмешательству или активной системной химиотерапии. Благодаря применению данного протокола медиана времени до локального прогрессирования по сравнению с традиционной ЛТ увеличивается с 12 до 17 мес. (p = 0,039). К увеличению общей выживаемости и периода до развития отдаленных метастазов данный метод лечения не приводит.

Ключевые слова: рак прямой кишки, лучевая терапия, гидреа, хрономодуляция.

Objective: To assess the efficacy of chronomodulated radiation therapy (RT) with chemoradiomodification using Hydrea in patients with inoperable rectal cancer (RC).

Material and Methods: The study involved the patients with inoperable T3–4N₀–M0 RC, in whom surgical treatment or PCT were contraindicated, who were divided into two groups. The main group comprised 37 patients (15 men and 22 women) aged 48–86 (mean age 69) who were administered chronomodulated RT and chemoradiomodification with Hydrea (25 r 2 Gy + Hydr): RT to the small pelvis in classic fractions (SFD 2 Gy 5 times/week, MFD 50 Gy) in chronomodulated mode (treatment within a period of 8 a.m. – 10 a.m.) with chemoradiomodification with Hydrea at a single daily dose of 20 mg/kg during the whole course of RT on the days of irradiation. The controls were 47 patients aged 36–83 (mean 65) who were administered RT in a classical mode (25 r 2 Gy) up to MFD 50 Gy not considering the time of the day.

Results: Chronomodulated RT with chemoradiomodification with Hydrea did not improve immediate tumor response when compared with the traditional treatment: complete clinical regression in 3 (8.1 %) vs. 2 (4.2 %), partial regression in 21 (56.7 %) vs. 26 (55.3 %), stabilization in 8 (21.6 %) vs. 15 (31.9 %), tumor progression against a background of treatment in 5 (13.5 %) vs. 5 (10.6 %) cases. As to the tumor response to the treatment, the intergroup difference was not significant. Mean time to local progress in the group 25 × 2 Gy + Hydr increased from 12 to 17 months when compared with the traditional RT (p = 0.039). Significant difference in total survival (21 vs. 20.5 months) and duration of the metastasis-free period (21 vs. 19 months) was not detected.

Conclusion: Chronomodulated RT with classic fractions up to MFD 50 Gy with chemoradiomodification using Hydrea before the 1st–25th treatments contributes improvement of relapse-free survival in inoperable patients with RC in whom surgery or active systemic chemotherapy are contraindicated. The use of the above protocol increased mean time before the local disease progress from 12 to 17 months (p = 0.039). The described method did not increase total survival and the period before late metastases development.

Key words: rectal cancer, radiation therapy, Hydrea, chronomodulated.

Ключові слова: рак прямої кишки, променева терапія, гідреа, хрономодуляція.

Лікування раку прямої кишки (РПК) вимагає мультимодального підходу, в якому операція, променева терапія (ПТ) і системна поліхемотерапія (ПХТ) є методами, що взаємно доповнюють один одного та запобігають появі локальних рецидивів і віддалених метастазів. На жаль, застосування програми комплексного лікування в повному обсязі неможливе у багатьох хворих через похилий вік і наявність декомпенсованої соматичної патології, насамперед серцево-судинної (недостатність кровообігу, виражена артеріальна гіпертензія, стенокардія, аритмії, нещодавно перенесені інфаркти або інсульти). Зазвичай у рутинній клінічній практиці такі пацієнти не потребують радикального хірургічного втручання або ПХТ через високий ризик розвитку ускладнень, асоційованих з лікуванням. У такій ситуації вибір онколога, як правило, зводиться до паліативної ПТ, яка «сама» 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, 2].

Вихід з такого становища, на нашу думку, можна знайти, застосовуючи при опромінюванні даної групи пацієнтів хронобіологічні підходи, спрямовані на зменшення інтенсивності променевих реакцій, водночас намагаючись підсилити ушкодження пухлини в результаті використання радіомодифікаторів, які вигідно відрізняються меншою токсичністю від цитостатиків, рекомендованих як стандарт системної ПХТ колоректального раку. Відомості про досвід використання законів хронобіології при ПТ РПК у літературі відсутні. Але при інших локалізаціях можливість оптимізації ПТ показана. Так, проведене в ранньо-вранішній час опромінювання 50 пацієнтів, хворих на рак грудної залози, лімфогранулематоз і рак легені, дозволило вдвічі знизити відсоток випадків гематологічної токсичності порівняно з опромінюванням ідентичної групи в період 14:00–17:00 [3, 4]. Користуючись терміном, яким оперують автори наведеної праці — «хронорадіопротекція» можна дійти висновку, що правильно вибраний час доби для

проведення променевої терапії дозволяє «захистити» активно проліферуючі тканини як від гострих, так і віддалених ушкоджень.

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 опромінювання. В монорежимі (як хеморадіомодифікатор) рекомендується використовувати гідреа 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 понад 40 мг/кг на добу [5].

Мету дослідження складає оцінка ефективності застосування хрономодульованої променевої терапії з хеморадіомодифікацією гідреа (25 × 2 Гр + Hydr) серед хворих на неоперабельні форми РПК.

Методика дослідження

Протягом 2003–2006 рр. об'єктом дослідження були хворі на нерезектабельні форми РПК із T3–4N_{буди-яке}M0 з протипоказаннями до виконання оперативного втручання або ПХТ, поділені на 2 групи. До основної групи ввійшли 37 хворих, для яких застосовано хрономодульовану ПТ із хеморадіомодифікацією гідреа (25 × 2 Гр + Hydr): ПТ на малий таз класичним фракціонуванням (РОД 2 Гр 5 разів на тиждень, СОД 50 Гр) у хрономодульованому режимі (призначення сеансу опромінювання в період 08:00–10:00) з хеморадіомодифікацією гідреа в дозі 20 мг/кг щоденно 1 раз на добу протягом усього курсу ПТ у дні опромінювання. Контрольну групу склали 47 хворих віком 36–83 роки, медіана віку 65 років, що отримували ПТ у класичному режимі до СОД 50 Гр незалежно від часу доби (25 × 2 Гр). Протипоказаннями до виконання оперативного втручання або ПХТ як компонентів комплексного лікування в обох групах були визнані: статус Карновського < 60 % як наслідок похилого віку і/або ракової інтоксикації, наявність кардіоваскулярної патології — стенокардії III функціонального класу, гіпертонічної хвороби II–III ступеня, недостатності кровообігу IIБ, миготливої аритмії (зокрема перенесені протягом останніх 6 місяців інфаркт міокарда або інсульт).

Контроль ефективності лікування здійснювали за допомогою ректороманоскопії, іригоскопії, УЗД, комп'ютерної томографії, оцінки рівня канцер-ембріонального антигену. Усі дослідження виконували до початку лікування і через 4 тижні після його завершення.

Результати та їх обговорення

Клінічна характеристика хворих представлена в табл. 1. Її аналіз, проведений методами непараметричної статистики, виявив відсутність різниці між групами, що надає можливість для коректного порівняння.

Результати оцінки ефективності розробленого нами протоколу лікування свідчать про те, що порівняно з традиційним опромінюванням призначення ПТ у комбінації з гідреа і з урахуванням циркадних ритмів тканин організму, яким властива активна проліферація, дозволяє забезпечити надійніший локальний контроль.

Безпосередні результати оцінки відповіді пухлини на лікування були такими. Повної морфологічної регресії, коли пухлини не виявлялися при дослідженні видалених препаратів прямої кишки, не виявлено в жодного пацієнта в обох групах. Повна клінічна регресія, коли пухлина не візуалізувалася після закінчення лікування, але виявлялася мікроскопічно, була зафіксована вдвічі частіше в групі 25×2 Гр + Hydr — 3 (8,1 %) проти 2 (4,2 %). Навпаки, випадки стабілізації в ній траплялись на третину рідше, ніж при традиційній ПТ 25×2 Гр, а саме у 8 (21,6 %) проти 15 (31,9 %) випадків. Частість часткової регресії становила 21 (56,7 %) в групі з гідреа проти 26 (55,3 %) у групі 25×2 Гр, тобто була практично однаковою. Частість прогресування пухлини на фоні лікування також практично не відрізнялася: 5 випадків (13,5 %) проти 5 (10,6 %). За показником відповіді пухлини на лікування різниця між групами невірогідна.

Важливою особливістю променевого лікування РПК є те, що навіть за умов значної резорбції пухлина може продовжувати залишатися такою, що не визнається хірургами як резектабельна з різних причин (низька локалізація, проростання в суміжні анатомічні структури тощо). В результаті оцінки резектабельності пухлини, проведеної при контрольному обстеженні через 4–6 тижнів після завершення ПТ, встановлено, що застосування гідреа у поєднанні з хрономодульованою ПТ у класич-

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих на первинно-нерезектабельні форми раку прямої кишки
Clinical characteristics of the patients with primary inoperable rectal cancer

Показник		Протокол лікування	
		25×2 Гр + Hydr (n = 37)	25×2 Гр (n = 47)
Вік (років):	медіана	69	48-86
	розкид	65	36-83
Стать:	чоловіча	15	22
	жіноча	20	27
T	3	14	17
	4	30	12
N	0	27	35
	1	8	12
	2	2	0
Локалізація нижнього полюсу пухлини:	Відділ ректосигмоїдний,	1	3
	верхньоампулярний,	—	5
	середньоампулярний,	—	14
	нижньоампулярний	15	21
	анальний канал	11	4
Довжина пухлини, см	≤ 5	22	30
	> 5	15	17
Макроскопічна форма пухлини:	екзофітна	12	10
	ендофітна	15	24
	виразкова	—	5
	змішана	10	8
Гістологічна структура:	аденокарцинома	28	38
	плоскоклітинний рак	7	7
	недиференційований рак	2	2

ному режимі фракціонування не дало статистично вірогідного поліпшення показника резектабельності, хоч така тенденція і спостерігалася: 26 (70,3 %) проти 28 (59,6 %) випадків. Крім того, у 7 (18,9 %) пацієнтів групи 25×2 Гр + Hydr при контрольному обстеженні діагностовано віддалені метастази, які розвинулися за період лікування і перерви після нього, аналогічний показник у групі 25×2 Гр становив 8 (17 %) випадків.

Результати оцінки ефективності лікування при 3-річному спостереженні свідчать про те, що застосування режиму хрономодульованої ПТ з хеморадіомодифікацією гідреа сприяло поліпшенню показника безрецидивного періоду без впливу на загальну виживаність і термін

Таблиця 2

Показники ефективності лікування
нерезектабельного РПК
Efficacy of inoperable rectal cancer treatment

Протокол лікування	Медіана	Відхилення	
		середнє	стандартне
Загальна виживаність, міс.			
25 × 2 Гр + Hydr	21	28,27	20,41
25 × 2 Гр	20,5	23,5	18,54
Безрецидивна виживаність, міс.			
25 × 2 Гр + Hydr	17	24,35	17,51
25 × 2 Гр	12	16,42	18,96
Безметастатична виживаність, міс.			
25 × 2 Гр + Hydr	21	25,95	20,27
25 × 2 Гр	19	19,87	19,51

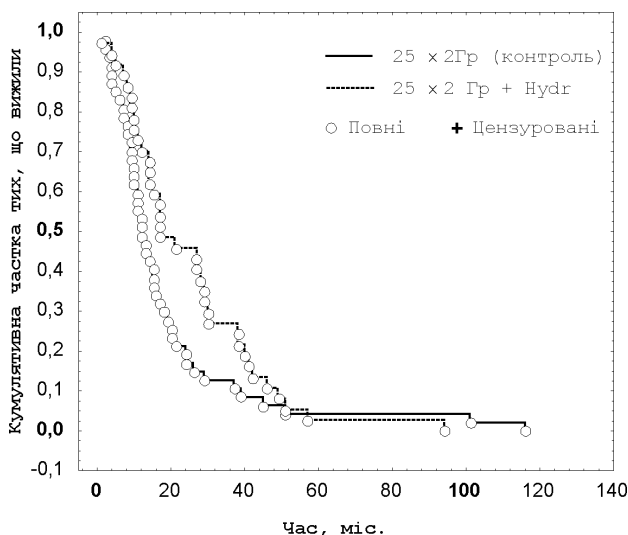


Рис. 1. Графік безрецидивної виживаності за Капланом-Майером у хворих на нерезектабельні форми раку прямої кишки

Fig. 1. Relapse-free survival (according to Kaplan-Mayer) in patients with inoperable rectal cancer

до розвитку віддалених метастазів. У табл. 2 подано описові статистики кожного з цих показників, які характеризують їх центральну тенденцію та розкид.

Більш наочно цю тенденцію можна простежити на графіку безрецидивної виживаності за Капланом-Майером (рис. 1), на якому крива хворих з групи хрономодульованої радіохемотерапії розташована очевидно вище, ніж відповідна крива контрольної групи.

Порівнюючи результати нашого дослідження з даними літератури, можна зауважити, 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 [6, 7]. Про поєднання високої протипухлинної активності і низької токсичності гідреа повідомлялося ще в 1980-х роках. Зокрема відзначено, що комбінація цього препарату 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 ($p < 0,001$) [8]. При комбінації фторурацилу з різними цитостатиками (дакарбазин, семустин, мітоміцин, гідреа) для лікування місцево-поширеного колоректального раку найменша токсичність властива саме схемі фторурацил + гідреа [9, 10].

Важливим є також питання про оптимальну дозу гідреа. Оскільки ще в 1970-х роках доведено, що добова доза 80 мг/кг (в комбінації з фторурацилом 500 мг/м²) спричиняє неприйнятно високу токсичність, не призводячи до зростання ефективності [11], на фоні променевого лікування слід вважати обґрунтованим використання гідреа в дозі, не вищій 20–30 мг/кг на добу.

Висновки

1. Хрономодульована ПТ класичним фракціонуванням до СОД 50 Гр з хеморадіомодифікацією гідреа перед 1–25-м сеансом сприяє поліпшенню безрецидивної виживаності у групі хворих на нерезектабельний РПК, які мають протипоказання до хірургічного втручання або активної системної хемотерапії.

2. Завдяки застосуванню цього протоколу медіану часу до розвитку локального прогресування порівняно з традиційною ПТ було збільшено з 12 до 17 міс. ($p = 0,039$). Досягти більшої тривалості загальної виживаності і терміну до розвитку віддалених метастазів даний метод лікування не дозволяє.

Література

1. Гардин А.М., Абазин И.С. Злокачественные опухоли пищеварительной системы. — М.: Инфомедиа публшерз, 2003. — 264 с.
2. Jansson-Frykholm G., Pahlman L., Glimelus B. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2001. — Vol. 50. — P. 427–434.
3. Важенин А.В. Вопросы хронорадиопротекции в лучевом лечении злокачественных опухолей // *Очерки радиационной онкологии.* — Челябинск, 1998. — С. 27–28.
4. Mormont M.C., Levi F. // *Cancer.* — 2003. — Vol. 97, № 1. — P. 155–169.
5. Blumenreich M. Hydroxyurea // *Handbook of chemotherapy in clinical oncology* / Ed. E. Cvitkovich et al. — 2nd Ed. — SCI, 1993. — P. 359–361.
6. Colin P.H. // *Anticancer Res.* — 1994. — Vol. 14. — Suppl. 6A. — P. 2357–2361.
7. McGinn C.J., Kinsella T.J. // *Curr. Probl. Cancer.* — 1993. — Vol. 17. — Suppl. 5. — P. 273–321.
8. Engstrom P.F., MacIntyre J.M., Schutt A.J., Douglass H.O. // *Am. J. Clin. Oncol.* — 1985. — Vol. 8. — Suppl. 5. — P. 358–361.
9. Engstrom P.F., MacIntyre J.M., Mittelman A., Klassen D.J. // *Ibid.* 1984. — Vol. 7. — Suppl. 4. — P. 313–318.
10. Brandi G., Calabrese C., Pantaleo M.A. et al. // *Cancer Letters.* — 2004. — Vol. 208. — P. 193–196.
11. Lokich J.J., Pitman S.W., Skarin A.T. // *Oncol.* — 1975. — Vol. 32. — Suppl. 1. — P. 34–37.

Надходження до редакції 09.11.2007.

Прийнято 03.01.2008.

Адреса для листування:

Свинаренко Андрій Вікторович,
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна