

пухлин різних локалізацій (легені, нирки, меланома та ін.) в скелет, сприяє зацікавленості і спонукає до його поглибленого, об'єктивного й всебічного вивчення [4,5,7,10]. Деякі джерела [5,10] наводять навіть дані про зменшення кількості скелетних метастазів (підтверджено результатами остеосцинтиграфії). Це дуже цікавий висновок, який теж потребує підтвердження. Таким чином, перший досвід використання ^{153}Sm -оксабифору, разом із даними досліджень, свідчить про перспективність подальшого вивчення цього РФП для використання в схемах комплексного лікування пацієнтів із метастазами в скелет.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анальгетическая эффективность самария-153 оксабифора и его способность тормозить рост костных метастазов / М. Х. Ходжибеков, Н. В. Расулова [и др.] // Радиологический вестник. — 2010. — № 4 (37). — С. 19–24.
2. Крылов В. В. Радионуклидная терапия самарием-оксабифором: автореф. дисс. ... докт. мед. наук / В. В. Крылов. — Обнинск, 2007. — 23 с.
3. Мечев Д. С. Можливості оптимізації системної радіонуклідної терапії метастазів гормонзалежних пухлин у скелет / Д. С. Мечев, Н. І. Полякова // Український радіологічний журнал. — 2009. — Т. 17. — № 3. — С. 317–320.

4. Мечев Д. С. Радіонуклідно-медикаментозне лікування хворих із множинними метастазами в скелет / Д. С. Мечев, О. В. Щербіна // Променева діагностика, променева терапія. — 2007. — № 4. — С. 75–79.

5. Мечев Д. С. Супровідне лікування онкологічних хворих при радіотерапії / Д. С. Мечев, В. П. Івчук: зб. наук. пр. НМАПО ім. П. А. Шупика, 2002. — Вип. 11. — С. 235–341.

6. О первом клиническом опыте применения в Украине самария-153 оксабифора в комплексной терапии метастатических поражений костей / О. И. Солодяникова [и др.] // Променева діагностика, променева терапія. — 2013. — № 1,2. — С. 120.

7. Паллиативная терапия самарием-оксабифором при метастатических поражениях костей / А. Ф. Цыб, Б. Я. Дроздовский [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2002. — Т. 49. — № 5. — С. 61–69.

8. Coleman R. Survival medians after palliative treatment of bones metastases / R. Coleman // The Oncologist. — 2000. — Vol. 5. — P. 463–470.

9. Efficacy and toxicity of ^{153}Sm -EDTMP in the palliative treatment of painful bone metastases / O. Enrique, E. Parma [et al.] // The Journal of Nuclear Medicine. — 2002. — Vol. 1. — № 1. — P. 21–27.

10. Lewington V. Cancer therapy using bone-seeking isotopes / V. Lewington // Physics in Medicine and Biology. — 1996. — № 4. — P. 2027–2042.

А.В. Свиначенко¹, О.М. Сухіна¹, В.П. Старенький¹, Т. П. Грищенко¹, А.М. Насонова¹, І.В. Белозьоров²

¹ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», Харків,

²Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

ХРОНОРАДІОСЕНСІБІЛІЗАЦІЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

Подані результати променевого лікування неоперабельного раку прямої кишки в хрономодульованому режимі (у період 7:00–10:00, 12:00–14:00 і 18:00–20:00) з сенсibiliзацією пухлини попередньою 8-годинною інфузією 5-фторурацилу.

Установлено, що інтервал з 7:00 до 10:00 є оптимальним часом для сеансу опромінення. Проведення променевої терапії в групі 7:00–10:00 зумовило розвиток ентероколіту у 8,5 % випадків. При цьому в групі 18:00–20:00 частота даного побічного ефекту складала, відповідно, 26,3 % ($p < 0,01$). Група 12:00–14:00 посідає проміжну позицію — 19 % ентероколітів.

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

Представлены результаты лучевого лечения неоперабельного рака прямой кишки в хрономодулированном режиме (в период 7:00–10:00, 12:00–14:00 и 18:00–20:00) с сенсibiliзацией опухоли предварительной 8-часовой инфузией 5-фторурацила.

Установлено, что интервал с 7:00 до 10:00 является оптимальным временем для сеанса облучения. Проведение лучевой терапии в группе 7:00–10:00 обусловило развитие энтероколита в 8,5 % случаев. 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.

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

Chronoradiosensitization of radiation therapy of rectal cancer

The results of inoperable rectal cancer treatment with irradiation in chronomodulated mode (during 7:00–10:00, 12:00–14:00 and 18:00–20:00) and sensibilisation of tumor by previous 8-hour infusion of 5-fluorouracil are presented. The interval from 7:00 to 10:00 was proved to be the best time for a session of irradiation. Radiotherapy group 7:00–10:00 determined development of enterocolitis in 8,5 % of cases. In the group 18:00–20:00 frequency of this adverse event was 26,3 %, respectively ($p < 0,01$). Group 12:00–14:00 occupies intermediate position — 19 % of enterocolitis.

Keywords: chronomodulated radiochemotherapy, rectal cancer, 5-fluorouracil, toxic property.

За неоперабельних пухлин або за пухлин, де променева терапія в самостійному варіанті є радикальним методом лікування, застосування її передбачає введення до первинного осередку і зон регіонарного лімфовідтоку доз, які для більшості новоутворень складають 60–70 Гр [1].

Застосування таких сумарних доз лімітується головним чином їх шкідливою дією на критичні й нормальні органи та тканини організму-пухлиносія. Упровадження в практичну медицину досягнень у сфері біоритмології дозволило обґрунтувати і запропонувати нові підходи в променевої та хіміотерапії під час лікування злоякісних пухлин, що ґрунтуються на знанні циркадних добових ритмів нормальних тканин [2, 3]. Знання закономірностей зміни чутливості нормальних тканин до впливу радіації та протипухлинних препаратів протягом доби дозволяє знайти підходи до зменшення токсичності радіо-і хіміотерапії.

Під час вивчення збереженості ритмічної організації хворого за основу беруться циркадні ритми основних гомеостатичних систем: кровотворної, імунної, гормональної, а також цикли сну-неспанья, ритмічність серцево-судинної системи, які зберігаються у більшості хворих без інфільтрації пухлини в кістковий мозок та інші ключові органи [4, 5].

Однак ці підходи можливо використовувати лише в тому випадку, якщо процеси, на які необхідно впливати, мають виражену періодичність. Тільки тоді фактор часу відіграє значущу, а в ряді випадків і вирішальну роль. Відображені в ряді публікацій дослідників із Західної Європи та Північної Америки досягнення в цій галузі сприяли створенню нового напрямку-циркадної протипухлинної терапії. Клінічним дослідженням передували експериментальні на гризунах із перевитими пухлинами, в яких доведено, що загальна токсичність і ефективність протипухлинних препаратів залежно від часу використання може змінюватися від 2 до 10 разів. Для деяких видів перевитих пухлин циркадний період доби найменшої токсичності відповідає найбільшій протипухлинній ефективності [6, 7].

Цитокінетичні параметри новоутворення в одних випадках збігаються з такими в нормальних тканинах, з яких походить пухлина, в інших — протилежні їм. Установлення чіткого добового ритму критичних нормальних клітин дає можливість роз'єднати в часі протипухлинну та токсичну дію як променевої, так і цитостатичної терапії [8].

Тому вирішення питання ефективності хіміопрменевої терапії повинне бути спрямоване на проведення в режимі максимального збереження критичних органів і тканин, пошкодження яких змушує переривати курси лікування і знижувати дози опромінення і хіміотерапевтичних препаратів.

Більшість досліджень із хронотерапії злоякісних новоутворень присвячено лікуванню колоректального раку. Застосування 5-фторурацилу як одного з найбільш ефективних цитостатиків під час даного захворювання супроводжується вираженою гастроінтестинальною токсичністю — мукозитами,

диспепсичними розладами, що зазвичай вимагає редукування доз препаратів і перерв у лікуванні. Вибір оптимального часу доби введення препаратів дозволяє значно послабити токсичність цитостатиків.

Оскільки за даними більшості дослідників акрофази проліферативної активності епітелію кишечника, а також епідермісу і кісткового мозку припадають на денний час доби, найменш токсичним виявилось призначення фторурацилу під час введення його в нічний час із максимумом дози в 04:00. Подальші дослідження на великому контингенті хворих із застосуванням фторурацилу, лейковорину в 04:00 і оксалиплатину в 16:00 показали дворазове зниження токсичності в групі пацієнтів, які отримували цитостатики в хрономодульованому режимі. Разом із тим час до прогресування захворювання і медіана виживаності практично не розрізнялися в порівнянні з групою, що одержувала лікування в традиційному режимі [9,10].

Є поодинокі повідомлення, що стосуються циркадної радіотерапії. В експерименті на щурах показано, що під час опромінення тварин у період низької проліферативної активності кісткового мозку досягається максимальний протипухлинний ефект з мінімальною мієлотоксичністю [11, 12].

Мета цього повідомлення: підсумувати результати семирічного досвіду використання хрономодульованої радіохіміотерапії злоякісних пухлин прямої кишки та показати перспективність і практичну цінність цих досліджень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проводилося вивчення токсичності радіотерапії у 111 хворих на неоперабельний місцевопоширений рак прямої кишки (РПК) Т3-4N0M0 – Т3-4N1M0 стадій, які отримували променеве лікування в клініці ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України» (м. Харків) за період 2003–2010 рр.

Вік хворих варіював у діапазоні 21–86 років із піком захворюваності від 40 до 60 років. Середній вік склав $53,2 \pm 13,3$ року. Медіана віку — 51 рік.

Діагноз злоякісного захворювання підтверджений морфологічно, у всіх хворих спостерігалися аденокарциноми різного ступеня злоякісності.

Стандартне променеве лікування проведено у 47 пацієнтів за схемою: РОД 2 Гр; СОД на порожнину таза 50 Гр. 64 пацієнти отримали радіохіміотерапію за розробленою нами методикою, поданою нижче. Термін спостереження за хворими склав 48 місяців.

Статистична обробка матеріалу проведена за допомогою пакета програм STATISTICA 6,0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розробка методики хрономодульованої терапії проводилася відповідно до відомих даних літератури [13] про те, що толерантність активно проліферуючих тканин максимальна в нічний і ранньо-ранковий час (табл. 1). Під час використання радіотерапії великими полями в лікуванні злоякісних пухлин малого таза це має особливе значення.

Таблиця 1

Максимальна проліферативна активність критичних тканин (за даними Jordan R., Rich., 2002)

Орган	Період максимальної проліферації, години
Кістковий мозок	10:00 – 16:00
Епідерміс	12:00 – 16:00
Епітелій ШКТ	9:00 – 10:00 21:00 – 22:00

Для порівняльного аналізу частоти розвитку променевої реакції під час стандартної методики променевого лікування місцевопоширеного раку прямої кишки з використанням хрономодульованого режиму хворі розділені на такі групи залежно від часу проведення терапії: 1 група — опромінення проводилося 7:00–10:00; 2 група — 12:00–14:00; 3 група — 18:00–20:00 годин.

Проведення променевої терапії в групі 7:00–10:00 зумовило розвиток ентероколіту в 8,5 % випадків (рис. 1). При цьому в групі 18:00–20:00 частота даного побічного ефекту становила відповідно 26,3 ($p < 0,01$). Група 12:00–14:00 посідає проміжне положення — 19 % ентероколітів.

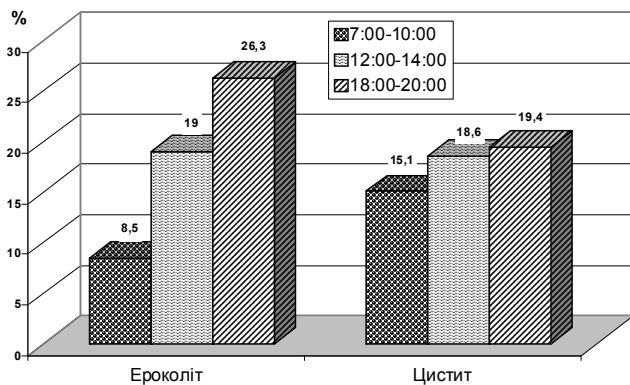


Рис. 1. Результати променевого лікування РПК під час опромінення в різний час доби

Таким чином, частота розвитку променевого ентероколіту під час опромінення малого тазу з приводу неоперабельного раку прямої кишки перебуває в прямій залежності від часу опромінення пацієнта.

Частота розвитку променевої циститів приблизно однакова під час опромінення як у ранкові, так і у вечірні години. У той же час частота ентероколітів у 3 рази нижче під час радіотерапії 7:00–10:00 годин порівняно з денним і вечірнім часом опромінення.

Отримані результати корелюють з даними літератури про те, що ранньо-ранковий годинний інтервал відповідає періоду найменшої проліферативної активності епітелію ШКТ. У той же час епітелію сечового міхура не притаманні настільки виражені коливання проліферативної активності протягом доби, як епітелію ШКТ. Крім того, швидкість проліферації епітелію в сечовому міхурі значно менше, ніж в кишечнику. Дані чинники, очевидно, і є поясненням того факту, що в нашому дослідженні не виявлено залежності частоти розвитку променевої циститів від часу проведення сеансу опромінення.

Таким чином, проведений аналіз результатів хрономодульованої дистанційної променевої терапії РПК

показав, що хронорадіотерапія втричі знижує частоту променевої реакції ентероколітів; дозволяє провести радіотерапію без перерв і в повному обсязі; оптимальним часом для опромінення є період 7:00–10:00.

Результати, отримані нами в результаті застосування хронорадіотерапії раку прямої кишки, у комплексі з наявними в літературі відомостями про хрономодульований режим введення цитостатичних препаратів під час даного захворювання, стали основою для розробки нової методики хрономодульованої радіохіміотерапії РПК.

Використання способів і засобів, що дозволяють селективно посилити пошкодження пухлини і знизити частоту променевої реакції і ускладнень, є одним з напрямків підвищення ефективності променевої терапії. Комплексне застосування променевої та хіміотерапії є перспективним для підвищення ефективності лікування.

Пошук нових способів лікування РПК був спрямований нами на удосконалення променевої терапії шляхом зміни режиму фракціонування дози з використанням радіосенсибілізуючих засобів. Для підвищення ефективності променевого лікування хворих на місцевопоширений РПК розроблена така методика: протягом 12 годин проводилося краплинне введення 1 г 5-фторурацилу для синхронізації клітин пухлини з наступним опроміненням органів малого тазу через 8 годин після закінчення інфузії фторурацилу 2 рази на тиждень. РОД складала 4 Гр, СОД — 40 Гр (що ізо-ефективно 50 Гр класичного фракціонування) + 10 г 5-фторурацилу. У разі резидуальної пухлини додавався буст до 10 Гр в режимі дрібного фракціонування. Ця методика застосована у 64 хворих на неоперабельний РПК Т3-4N0-1M0, розділених на 2 рівні групи по 32 чол. При цьому час інфузії фторурацилу в одній групі хворих становив 16:00–04:00, а в іншій — на 6 годин пізніше, тобто 22:00–10:00. Сеанс променевої терапії в обох групах проводили через 8 годин після закінчення введення фторурацилу, тобто відповідно 12:00 або 18:00.

Результати лікування наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Результати хіміопроменевого лікування місцевопоширеного раку прямої кишки

	FU 16:00–04:00 + 4 Гр 12:00	FU 22:00–10:00 + 4 Гр 18:00
Відповідь пухлини	61,8 ± 8,1 %	57,2 ± 9,6 %
Час до прогресування	18,6 ± 5,6 міс.	16,3 ± 5,3 міс.

Очевидно, що безпосередні результати лікування в обох групах були однакові. Це стосується як частоти часткових регресій, так і періоду до прогресування пухлини. Такі результати можна пояснити тим, що добові ритми проліферативної активності в пухлині або відсутні, або перевернуті порівняно з нормальними тканинами. Таким чином, зміна часу введення цитостатика і опромінення не призводить до посилення шкідливої дії радіохіміотерапії.

Для оцінки показників токсичності радіохіміотерапії застосовувалася шкала СТС-3. Частота розвитку основних небажаних ефектів хронорадіохіміотерапії наведена на рис. 2.

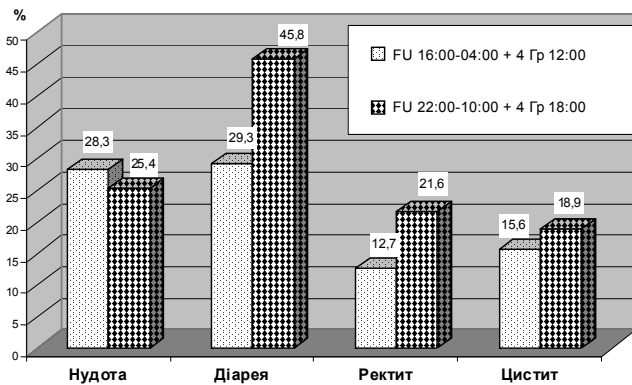


Рис. 2. Токсичність радіохіміотерапії місцевопоширеного РПК залежно від часу лікування

Нудота розвивалася з однаковою частотою в обох групах — приблизно у чверті випадків. Ступінь тяжкості даного ускладнення в жодного пацієнта не перевищував 2 балів.

Діарея спостерігалася на 16,5% рідше у групі хворих, які отримували опромінення в ранкові години порівняно з вечірніми — відповідно у 29,3 проти 45,8% пацієнтів. Дана різниця перебуває на межі статистичної достовірності ($p = 0,058$). При цьому в 2 пацієнтів вечірньої групи відзначалася діарея 3 ступеня, тоді як у жодного хворого ранкової групи тяжкість даного ускладнення не перевищувала 2 балів.

Така ж тенденція відзначена і для променевого ректиту, який у групі ранкового опромінення зустрічався в 12,7% проти 21,6% у вечірній групі ($p = 0,068$). У пацієнтів обох груп у всіх випадках ректит був катаральним.

Не відмічено різниці в частоті розвитку циститу, ступінь вираженості даного ускладнення також був слабким або помірним.

Порівняльний аналіз переносимості променевого компонента показав, що значущого посилення загальних променевих реакцій під час застосування даного режиму фракціонування (4Гр) і хіміопрепарату 5-Fu як радіомодифікатора не відзначалося.

Розроблена і апробована нами методика радіохіміотерапії з використанням 5-Fu для синхронізації клітин пухлини забезпечувала однаковий протипухлинний ефект лікування місцевопоширеного РПК незалежно від часу введення фторурацилу і опромінення, проте істотно знизила його токсичність (зменшення кількості ентероколітів і ректитів) при піку концентрації введеного фторурацилу в 04:00 та опромінення в період 07:00–10:00. Для зниження токсичності лікування хворих на місцевопоширений РПК використана хрономодуляція – оптимізація тимчасових режимів протипухлинної променевої та хіміотерапії з урахуванням циркадних ритмів нормальних тканин.

Таким чином, обидві розроблені нами схеми проведення променевої терапії місцевопоширеного РПК із застосуванням радіомодифікаторів 5-Fu у хрономодульованому режимі за найближчими результатами лікування ідентичні; застосування хронорадіохіміотерапії в разі оптимального вибору часу введення цитостатика і опромінення знижує токсичність, пов'язану як із впливом радіосенсибілізатора 5-Fu (діарея), так і опромінення (ректит).

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведеного дослідження встановлено, що використання хрономодульованої терапії є сучасним і ефективним компонентом комплексного лікування злоякісних пухлин, значно поліпшує його результати і дозволяє вирішити проблему посилення антибластомного впливу при незмінній толерантності до терапії, не призводячи до погіршення якості життя за рахунок профілактики токсичності лікування.
2. Насамкінець слід акцентувати увагу на обмеженому застосуванні хрономодульованого підходу в променевій та хіміотерапії онкологічних хворих у нашій країні та інших країнах СНД. Тим часом як у країнах Західної Європи, Америки та Канади в результаті багатоцентрових досліджень відзначають переваги протипухлинної терапії з урахуванням оптимального часу доби.
3. З цієї точки зору аналіз отриманих нами результатів і рекомендації, що випливають із нашого багаторічного досвіду застосування хрономодульованих режимів лікування, можуть стати базою більш широкого впровадження поданої методики в практику лікування пухлин малого таза.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Виноградов В. М.* Основные принципы химиолучевой терапии: материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ / В. М. Виноградов. — Минск, 2004. — Ч. 2. — С. 329–330.
2. Роль биологических часов в формировании нормы, патологии и в терапии / З. Ванг, Ч. Ван, Лейя [и др.] // *Биофизика*. — 1995. — Т. 40. — С. 996–998.
3. Хронорадіотерапія злоякісних пухлин у попередженні променевих ускладнень: огляд літератури / І. П. Москаленко, Н. А. Никифорова, О. М. Сухіна // *Український радіологічний журнал*. — 2000. — Т. 9. — Вип. 2. — С. 180–183.
4. Circadian clock genes as modulation sensitivity to genotoxic stress / M. Antoch, R. Kondratov, J. Takahashi [et al.] // *Cell Cycle*. — 2005. — Vol. 4. — № 7. — P. 901–907.
5. 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 / E. Haus, L. Dumitsiu, G. Nicolau [et al.] // *Chronobiology International*. — 2001. — Vol. 18. — № 4. — P. 709–727.
6. Chronomodulated chemotherapy and irradiation: an idea whose time has come? / T. Rich, C. Shelton, A. Kirichenko, M. Straume // *Chronobiology International*. — 2002. — Vol. 19. — № 1. — P. 191–205.
7. Levi F. Chrono-Chemotherapy and dose intensity / F. Levi // *Bull Cancer (Paris)*. — Paris, 1995. — Vol. 82. — P. 29–36.
8. Levi F. Chronotherapeutics: the relevance of timing in cancer therapy / F. Levi // *Cancer Causes and Control*. — 2006. — Vol. 17. — № 4. — P. 611–621.
9. *Mormont M.* Cancer chronotherapy: principles, applications and perspectives / M. Mormont, F. Levi // *Cancer*. — 2003. — Vol. 97. — № 1. — P. 155–169.
10. Multilevel Regulation of the Circadian Clock / N. Cermakian, P. Sassone-Corsi // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. — 2000. — № 1. — P. 59–67.
11. The effects of irradiation at different times of the day on rat intestinal goblet cells / A. Beccolini, M. Balzi, D. Fabrica [et al.] // *Cell Proliferation*. — 1997. — V. 30. — P. 161–170.
12. *Walissere J. R.* A time to divide: does the circadian clock control cell cycle? / J. R. Walissere, C. A. Bradfield // *Developmental Cell*. — 2006. — Vol. 10. — № 5. — P. 539–540.