

А.В. Свиначенко

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

Хрономодуляція в поєднаній радіохемотерапії первинно-нерезектабельного раку прямої кишки

Chronomodulation of concomitant
radiochemotherapy for primary inoperable rectal
cancer

Цель работы: Оценить непосредственные результаты лечения первично-нерезектабельного рака прямой кишки (РПК) при использовании нового протокола лечения, который предусматривает одновременное проведение лучевой и химиотерапии в хрономодулированном режиме.

Материалы и методы: Основную группу обследованных составили 10 больных РПК II ст. (Т3–4N0M0) и III ст. (Т3–4N1M0) в возрасте от 25 до 67 лет (6 мужчин и 4 женщины), которые получали дистанционную гамма-терапию средними фракциями (4 Гр дважды в неделю) до СОД на малый таз 32 Гр. Каждому сеансу лучевой терапии предшествовало болюсное введение лейковорина 20 мг/м² с дальнейшей 12-часовой внутривенной инфузией 5-фторурацила 500 мг/м², которая заканчивалась за 6–8 часов до облучения. Через 3–4 недели после окончания хрономодулированной радиохимиотерапии (ХРХТ) оценивали резектабельность опухоли и проводили оперативное вмешательство. Контрольную группу составили 10 больных, у которых был применен традиционный протокол лечения (40 Гр классическими фракциями).

Результаты: Выполнить протокол ХРХТ в полном объеме удалось у 9 из 10 больных. Все 9 пациентов, закончивших ХРХТ, были прооперированы. В то же время в контрольной группе в резектабельную стадию перевели лишь 6 из 10 больных. Разработанный нами протокол ХРХТ позволяет достичь большей степени резорбции первичной опухоли и углубить степень лучевых изменений в ней. На наш взгляд, именно этот фактор гарантирует более высокий процент перевода опухоли в резектабельную стадию.

В целом ХРХТ переносилась больными лучше, чем традиционный протокол лучевого лечения. Лишь в одном случае ХРХТ была прекращена из-за прогрессирования заболевания и развития токсичных эффектов III степени (тошнота, диарея, лейкопения). У остальных 9 пациентов основной группы курс лечения был непрерывным, а токсические реакции не превышали I–II степени. В контрольной группе необходимость приостановить лечение на 6–10 дней из-за развития циститов, диареи, эпидермита и лейкопении III степени возникла у 4 пациентов.

Выводы: Применение ХРХТ обеспечивает перевод больных РПК в резектабельную стадию чаще, чем лучевая терапия в классическом режиме фракционирования. Количество и степень выраженности токсичных реакций при использовании ХРХТ не повышается по сравнению с лучевой терапией, которая проводится в моноварианте без учета времени суток.

Ключевые слова: рак прямой кишки, радиохимиотерапия, хрономодуляция.

Objective: To assess immediate results of treatment for primary inoperable rectal cancer (RC) using a new protocol of treatment which consists in simultaneous administration of radiation and chemotherapy in chronomodulated mode.

Material and Methods: Main group consisted of 10 patients with stage 2 RC (T3-4N0M0) and stage 3 RC (T3 – 4N1M0) aged 25–67 (6 men and 4 women) who received distance gamma-therapy with medium fractions (4Gy twice a week) until 32 Gy MFD at small pelvis. Each radiotherapy treatment was preceded by bolus administration of leucovorin (20mg/m²) followed by 12-hour IV infusion of 5-fluorouracil (500mg/m²) which terminated 6–8 hours before the irradiation. 3-4 weeks after chronomodulated radiochemotherapy (CRCT) operability of the tumor was assessed and the surgery was performed. The controls were 10 patients who were treated using a generally accepted protocol (40 Gy with traditional fractions).

Results: CRCT was completed in 9 of the 10 patients. All the 9 patients were operated. In the controls only 6 tumors were made resectable. The original CRCT protocol allows to reach resumption of the primary tumor and increase the degree of radiation changes in it. We think that this factor guarantees higher percentage of resectable tumors.

CRCT was better tolerated than the generally accepted protocol. Only in one case CRCT was terminated due to the disease progress and stage 3 toxic effects (nausea, diarrhea, leucopenia). In the rest 9 patients the course of treatment was not intermitted, toxic reactions did not exceed I-II degree. In the controls the treatment was done with 6-10 days intervals in 4 patients due to cystitis, diarrhea, epidermitis and III degree leucopenia.

Conclusion: The use of CRCT allows to make RC resectable more frequently than at traditional treatment. The number and degree of toxic reactions at CRCT does not increase when compared with radiation therapy which is performed without the consideration of the time of the day.

Key words: rectal cancer, radiochemotherapy, chronomodulation.

Незважаючи на зусилля, спрямовані на поліпшення ранньої діагностики ректального раку (РР), дотепер до 60 % первинних пухлин виявляють у III–IV стадіях [1]. У разі місце-

во-поширених форм хвороби 5-річна виживаність залишається вкрай незадовільною і становить лише 20–30 % [2]. Навіть у тих випадках, коли завдяки проведенню неoad'ювантного

хемопроменевого лікування можна досягти переведення пухлини в резектабельну стадію і видалити її, ризик виникнення локальних рецидивів сягає 69 % [3].

Рандомізованими дослідженнями доведено, що застосування високодозної (СОД і 50 Гр) променевої терапії (ПТ) як компонента передопераційного комбінованого або комплексного лікування дозволяє досягти зменшення частоти локальних рецидивів [4, 5]. Можливість радикального лікування рецидивів РР залишається низькою навіть за умов підведення високих доз чи комбінації з операцією та хемотерапією (ХТ) (5-річна виживаність 0–6 %), отже в більшості випадків терапію справедливо вважають паліативною [6]. Починаючи з 80-х років ХХ століття з метою максимального ураження пухлини одночасно з ПТ почали використовувати різноманітні хеморадіомодифікувальні агенти, найчастіше 5-фторурацил (5-FU) 350–1000 мг/м² та лейковорин 20–200 мг/м² на добу з 1-го по 5-й і з 29-го по 33-й дні променевого лікування [7–9]. На жаль, поєднання променевої та хемотерапії призводить до зростання побічних ефектів (лейкопенії, діареї, стоматиту), ступінь яких насамперед залежить від 5-денної дози лейковорину.

Низька ефективність хемопроменевої терапії (ХПТ) місцево-поширених форм раку прямої кишки (РПК) не є несподіваною, якщо враховувати відомі дані про вплив на результат цитотоксичної дії хемопрепаратів та опромінення: розміру пухлини, величини СОД і наявності в пухлині значного відсотка гіпоксичних клітин [9]. Дистанційну ПТ і ХТ слід проводити в максимально можливій дозі, для чого необхідно удосконалювати методика лікування. Один із шляхів такого удосконалення — використання законів хронобіології.

Нині досить переконливо доведено, що застосування ХТ у хрономодульованому режимі має переваги перед традиційними схемами, в тому числі завдяки підсиленню радіосенсибілізуючого ефекту 5-FU [10]. Екстраполяція з експериментальних моделей на людей розрахованого на основі чергування періодів

моторної активності та відпочинку очікуваного часу найменшої токсичності ХТ дозволила досягти подовження безрецидивної виживаності при використанні комбінації оксаліплатин/5-FU/лейковорин у хворих на метастатичний колоректальний рак. Це дає підстави сподіватися, що хронотерапія в лікуванні раку перспективна не менше, ніж створення нових протипухлинних препаратів [11]. При цьому неможливо не помітити, що головна увага дослідників зосереджена на хронохемотерапії, тоді як хронорадіотерапія або комбінація обох методів не розробляються.

Викладене вище підводить до висновку, що потрібно акцентувати увагу на профілактиці локальних рецидивів, оптимізуючи неoad'ювантну ХПТ на початковому етапі лікування, до того ж, обов'язково з гарантією толерантності для організму-пухлиноносія за рахунок використання хрономодульованих режимів.

Метою дослідження стала оцінка безпосередніх результатів лікування первинно-резектабельного РПК при використанні нового протоколу лікування, який передбачає одночасне проведення ПТ і ХТ у хрономодульованому режимі.

Методика дослідження

Основну групу склали 10 хворих на РПК II ст. (Т3–4N0M0) і III ст. (Т3–4N1M0) віком 25–67 років, серед яких було 6 чоловіків і 4 жінки.

В усіх випадках гістологічна структура пухлини відповідала аденокарциномі, що була помірно-диференційованою у 8, недиференційованою в 1 і неуточненого ступеня диференціювання в 1 пацієнта.

Макроскопічна форма пухлини була екзофітною в 3 випадках, ендофітною в 5 і змішаною в 2.

Ураження нижньоампулярного відділу прямої кишки спостерігали в 4 пацієнтів, середньоампулярного в 2, верхньоампулярного в 1, в інших 3 випадках пухлина поширювалася на 2 і більше відділів (середньоверхньоампулярний — 1, нижньосередньоверхньоампулярний — 1).

Радіохемотерапію проводили в режимі хрономодуляції за такою схемою. Тривалість курсу лікування складала 4 тижні, протягом яких пацієнти отримували дистанційну гамма-терапію середніми фракціями (4 Гр двічі на тиждень) до СОД на малий таз 32 Гр (ізо ефективно 40–50 Гр класичного фракціонування). Кожному сеансу ПТ передувало болюсне введення лейковорину 20 мг/м² з подальшою 12-годинною внутрішньою інфузією 5-фторурацилу в дозі 500 мг/м², яка закінчувалася за 6–8 годин до опромінювання. Час призначення цитостатику та проведення сеансу ПТ з метою поси-

лення протипухлинної дії та запобігання імуногематологічним та шлунково-кишковим токсичним ефектам визначали згідно з розробленою нами методикою, що планується до патентування. Оперативне втручання проводили через 3–4 тижні після закінчення хрономодульованої радіохемотерапії (ХРХТ).

Ефективність лікування контролювали за допомогою ректороманоскопії, іригоскопії, визначення рівня раково-ембріонального антигену (РЕА) і ступеня променевого патоморфозу в пухлині — методом світлової мікроскопії. Обстеження проводили до початку ХРХТ і через 3 тижні по її завершенні.

Контрольну групу склали 10 хворих, у яких був застосований традиційний протокол лікування передопераційного променевого лікування (40 Гр класичними фракціями).

Результати та їх обговорення

Виконати протокол ХРХТ у повному обсязі вдалося в 9 з 10 хворих, і тільки в одному випадку лікування було вимушено припинено (табл. 1). Всі 9 хворих, що закінчили ХРХТ, були прооперовані, 4 з них виконана сфінктерозберігальна операція і 5 очеревино-промежинна екстирпація. Водночас у контрольній групі в резектабельну стадію було переведено лише 6 з 10 хворих (див. табл. 1).

На підставі результатів обстеження (ректороманоскопія, іригоскопія, РЕА) після закінчення курсу ХРХТ і морфологічної оцінки препаратів видаленої прямої кишки можна

констатувати, що розроблений нами протокол ХРХТ дозволяє досягти більшого ступеня резорбції первинної пухлини і поглиблення у ній ступеня променевого змін. З нашого погляду, саме цей фактор гарантує більш високий відсоток переведення пухлини в резектабельну стадію.

Загалом ХРХТ хворі переносили краще, ніж традиційний протокол променевого лікування (табл. 2). Токсичні реакції, що зазвичай стають на заваді лікуванню, траплялися рідше і були менш вираженими, ніж у контрольній групі. Побічні ефекти оцінювали за розробленою нами шкалою, яка є адаптованим для РР варіантом найбільш широко нині використовуваних у світі шкал токсичності променевої (LENT/SOMA) і цитостатичної (рекомендації ВООЗ) терапії [12].

Лише в одному випадку ХРХТ було припинено після 6-го сеансу через прогресування захворювання та розвиток токсичних ефектів III ступеня (нудота, діарея, лейкопенія). У решти (9) пацієнтів основної групи курс лікування не переривався. У контрольній групі необхідність призупинити лікування на 6–10 днів через розвиток циститів, діареї та лейкопенії виникала у 4 пацієнтів.

Таблиця 1 — Результати застосування хрономодульованої радіохемотерапії нерезектабельного раку прямої кишки

Table 1 — Results of administration of chronomodulated radiochemotherapy for inoperable rectal cancer

Критерій ефективності лікування	Протокол лікування	
	8 × 4 Гр + 5-FU/лейковорин (n = 10)	20 × 2 Гр (n=10)
Динаміка пухлини: часткова регресія, %:		
< 50	2 чол.	—
> 50	7 чол.	6 чол.
стабілізація	—	2 чол.
прогресування	1 чол.	2 чол.
Ступінь променевого патоморфозу пухлини:		
I	1 чол.	3 чол.
II	3 чол.	4 чол.
III	6 чол.	3 чол.
Зниження рівня РЕА, %:		
< 50	4 чол.	5 чол.
> 50	6 чол.	5 чол.
Переведення в резектабельну стадію	9 чол.	6 чол.

Таблиця 2 — Порівняльна оцінка токсичних реакцій при використанні хрономодульованої радіохемотерапії і традиційної схеми лікування

Table 2 — Comparison of toxic reactions at chronomodulated radiochemotherapy and generally accepted treatment

Ускладнення лікування	Протокол лікування	
	8 × 4 Гр + 5-FU/лейковорин (n = 10)	20 × 2 Гр (n = 10)
Загальні реакції (зниження апетиту, слабкість, погіршення самопочуття), ст.		
I	—	2 чол.
II	1 чол.	3 чол.
III	1 чол.	—
Нудота, ст.		
I	—	1 чол.
II	—	—
III	1 чол.	—
Цистит, ст.		
I	1 чол.	3 чол.
II	—	2 чол.
III	—	1 чол.
Діарея, ст.		
I	6 чол.	2 чол.
II	1 чол.	4 чол.
III	1 чол.	2 чол.
Анемія, ст.		
I	1 чол.	2 чол.
II	1 чол.	2 чол.
III	—	—
Лейкопенія, ст.		
I	1 чол.	1 чол.
II	—	2 чол.
III	—	1 чол.
Епідерміт, ст.		
I	1 чол.	3 чол.
II	1 чол.	2 чол.
III	—	1 чол.
Кровотеча з пухлини	1 чол.	—
Необхідність переривання лікування чи редукції доз	1 чол.	4 чол.

Єдиним ускладненням лікування, яке не зустрічалось в контрольній групі, була профузна кровотеча з пухлини, що розвинулась у 1 хворого після 2-го сеансу ХРХТ. Але навіть у цьому випадку своєчасно проведена консервативна гемостатична терапія дозволила відновити ХРХТ без перенесення терміну наступного сеансу.

Зауважимо, що під час проведення ХРХТ з урахуванням часу доби значно рідше реєстру-

валися гематологічні ускладнення і особливо цистити. Так, анемію зафіксовано у 2 пацієнтів основної та в 4 — контрольної групи, лейкопенію відповідно в 1 і 4, цистити в 1 і 6. При цьому токсичні реакції в основній групі в жодному випадку не сягали III ступеня. Діарея виникала однаково часто, але в основній групі, на відміну від контрольної, переважна більшість випадків відповідала I ступеню, що не потребувало медикаментозної корекції.

Підсумовуючи викладене, можна відзначити, що проведення радіохемотерапії у хрономодульованому режимі дозволяє поліпшити контроль над пухлиною і зменшити кількість асоційованих з лікуванням ускладнень порівняно з традиційною ПТ.

ВИСНОВКИ

1. Використання ХРХТ забезпечує переведення хворих на РПК в резектабельну стадію частіше, ніж ПТ в класичному режимі фракціонування.

2. Кількість і ступінь вираженості токсичних реакцій при використанні ХРХТ не підвищується порівняно з ПТ, проведеною в моноваріанті без урахування часу доби.

Література

1. Ries L.A., Eisner M.P., Kosary C.L., et al. SEER Cancer statistics re-view, 1973–1997. — *Nation. Cancer Instit. Bethesda, Md.*, 2000.
2. Rich T., Gunderson L.L., Lew B. et al. // *Cancer*. — 1983. — Vol. 52. — P. 1317–1329.
3. Galandiuk S., Weiland H.S., Moertel C.G. et al. // *Surg. Gynec. Obst.* — 1992. — Vol. 174. — P. 27–32.
4. Pahlman L., Glimelius B. // *Ann. Surg.* — 1990. — Vol. 221. — P. 187–195.
5. Pahlman L., Glimelius B. // *Acta Chir. Scand.* — 1990. — Vol. 156. — P. 475–485.
6. Lybeert M.L.M., Martijn H., de Neve W. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1992. — Vol. 24. — P. 241–246.
7. Lupattelli M., Maranzano E., Bellavita R. et al. // *Tumori*. — 2001. — Vol. 87, № 4. — P. 239–247.
8. Tjandra J.J., Reading D.M., McLachlan S.A. et al. // *Dis. Colon. Rect.* — 2001. — Vol. 44, № 8. — P. 1113–1122.
9. Rodel C., Grabenbauer G.G., Schick C. et al. // *Strahlenther Onkol.* — 2000. — Vol. 176, № 4. — P. 161–167.
10. Rich T.A., Shelton C.H. 3rd, Kirichenko A., Straume M. // *Chronobiol Int.* — 2002. — Vol. 19, № 1. — P. 191–205.
11. Mormont M.C., Levi F. // *Cancer*. — 2003. — Vol. 97, № 1. — P. 155–169.
12. Свинарченко А.В., Роздільський С.І., Тарасова О.М. Спектр побічних реакцій і підходи до оцінки токсичності сучасного хемопроменевого лікування раку прямої кишки // *Матер. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми профілактики, діагностики та лікування променевих ушкоджень у онкологічних хворих» (Харків, 3–4 жовтня 2002 р.)* // *УРЖ*. — 2002. — Т. X, вип. 3. — С. 292–297.

Надходження до редакції 05.11.2003.

Прийнято 04.01.2004.

Адреса для листування:

Свинаренко Андрій Вікторович,
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ, вул. Пушкінська, 82,
Харків, 61024, Україна