

І.П. Москаленко,
О.М. Сухіна,
П.П. Сорочан,
І.А. Громакова,
А.М. Насонова,
Н.А. Никифорова

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

Сучасний погляд на хронотерапію раку

Contemporary ideas about cancer
chronotherapy

Хронотерапія базується на врахуванні природних біологічних ритмів, зокрема циркадних (добових), для мінімізування токсичності і підвищення ефективності протипухлинного лікування. Такий напрям виправдався при локалізації раку в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), геніталіях, грудній залозі, легенях та ін.

Багатоцентрові дослідження Об'єднаної групи з хронотерапії (Chronotherapy cooperative group) у рамках EORTC демонстрували переваги протипухлинної терапії, яку здійснювали в певний час доби (в циркадному режимі) [1], порівняно з традиційною.

Сорок інститутів з дванадцяти країн брали участь в I, II і III фазах випробовувань, програмою було охоплено 2000 пацієнтів з метастатичними ураженнями різної локалізації. Результати цих досліджень свідчать про кращу антибластомну активність і толерантність циркадного режиму.

Утім, на сьогодні хронотерапія, незважаючи на переконливі докази її важливості, ще не має широкого практичного застосування в клінічній онкології.

Мета цього огляду — підбити підсумки, одержані при проведенні хрономодульованої хемопроменевої терапії за різних локалізацій солідних пухлин і визначити шляхи подальших досліджень для запровадження використання цього підходу в практичних закладах онкологічного профілю.

Хронотерапія раку ШКТ

Відомо, що неминучим супутником як променевої, так і хемотерапії є ускладнення з боку тканин, що активно проліферують, — кісткового мозку, епітелію ШКТ, слизових оболонок сечового міхура і шкіри. Разом з тим у численних працях останніх років показано, що таким

ускладненням можна запобігти або суттєво знизити їх прояви завдяки раціональному плануванню протипухлинної терапії з урахуванням циркадної ритмічності проліферативної активності критичних органів і тканин.

Передумовою для клінічних випробовувань різноманітних режимів протипухлинної терапії є результати проведених раніше досліджень на гризунах, у яких були доведені підвищення ефективності і краща переносність лікування, проведеного в певний час доби [2, 3].

Найбільшу кількість клінічних праць із циркадної протипухлинної терапії присвячено колоректальному раку (КР). З огляду на низьку радіочутливість пухлин цієї локалізації, переважно аденокарцином, для їх лікування використовують, головним чином, комбінації різних хемопрепаратів або їх поєднання як радіомодифікаторів з променевою терапією (ПТ).

Більш ранні масштабні дослідження із застосуванням комбінації 5-FU, лейковорину або оксаліплатину представлені в працях Levi et al. [4, 5]. В I і II фазах клінічних досліджень було визначено оптимальний час для 5-FU та лейковорину (четверта година доби) і для оксаліплатину (шістнадцята) на основі попередньо проведеного експериментального вивчення летальної токсичності і фармакокінетики застосованих препаратів. Такий режим дозволив значно підвищити ефективну дозу цитостатика і показав безпеку та дієвість хрономодульованого (ХМ) лікування КР.

Поряд з цим, у більш пізніх рандомізованих випробовуваннях, організованих групою хронотерапії EORTC [6, 7] на 564 пацієнтах з первинно діагностованим КР, за попередніми результатами не було виявлено суттєвої переваги ХМ хемотерапії в порівнянні зі стандарт-

ною. Проте було відмічено значно меншу гематотоксичність при циркадному режимі, оскільки нейтропенія в групі з ХМ терапією траплялася значно рідше (7 проти 25 %, $p < 0,001$). Однак діарея і мукозити мали місце в обох групах, навіть дещо частіше при ХМ режимі. Не було також відмінностей у рівні відповіді пухлини, медіани часу до прогресування процесу, а величини загальних показників виживаності при хронотерапії були на 25 % вищими, ніж за стандартного режиму, тільки у чоловіків. У жінок — навпаки, медіана загальної виживаності при хронотерапії була знижена (18,3 проти 24,4 міс.). Деякі невідповідності результатів з даними раніше проведених досліджень автори пояснюють неоднорідністю дібраних груп пацієнтів.

У працях же останніх двох років, щоправда, на порівняно невеликих вибірках пацієнтів, відзначають успіхи хронотерапії КР і раку інших локалізацій, але не за виживаністю пацієнтів, а за зниженням токсичності і подовженням безрецидивного періоду. Так, застосування комбінації препаратів оксаліплатину, 5-FU/ фолієвої кислоти в циркадному режимі дозволило знизити негематологічну токсичність і підвищити відсоток хворих з частковою відповіддю пухлини при нерезектабельному рецидиві колоректальної карциноми [8, 9], а також при метастатичному раці ШКТ [10, 11]. Причому в останній роботі автори відзначають підвищення кількості випадків мукозитів/стоматитів, нудоти і блювання при обох режимах серед пацієнтів-курців.

У дослідженні Focan et al. [12] застосували 5-FU, фолієву кислоту і карбоплатин в хрономодульованому режимі як першу лінію лікування 78 пацієнтів з метастатичним раком: 5-FU і фолієву кислоту в дозі 700 і 300 мг/м² на день інфузували з 10-ї вечора до 10-ї ранку, а карбоплатин в дозі 40 мг/м² на день — з 10-ї ранку до 10-ї вечора (з максимумом о 16-й годині) курсами по 4 дні з повторенням через кожні 2 тижні. Повну відповідь пухлини спостерігали в 60 % випадків. Медіана часу до прогресування хвороби і загальна виживаність склали від 11 до 27 місяців. При цьому гематологічні і негематологічні токсичні реакції 3–4-го ступеня були відзначені в 10 і 5 % випадків, відповідно. Автори не наводили даних контрольної групи. Однак отримані результати дозволяють твердити, що застосований режим лікування

сприяв кращій переносності препаратів і ефективності хемотерапії.

Хрономодульовані комбінації інших препаратів при лікуванні розповсюджених форм КР також виявили кращі результати порівняно з даними традиційної хемотерапії. Так, Garufi et al. [13] в II фазі рандомізованих випробувань порівнювали 6-годинні ХМ інфузії СТР-11 в дозі 180 мг/м² з максимумом о 5-й годині ранку і 1-годинні, застосовані в тій же дозі без урахування часу доби. Всі пацієнти, що брали участь у цьому дослідженні, одержували також хрономодульовано 5-FU і фолієву кислоту. Рівень відповіді в групі хворих, що одержували СТР-11 в ХМ режимі, був значно вищим порівняно з традиційним режимом (25,7 проти 18,2 %), але відмінностей щодо рівня токсичності не відзначалося. В обох групах мала місце діарея 3–4-го ступеня. Автори зробили висновки, що ХМ інфузії СТР-11 і 5-FU/ фолієва кислота ефективні, добре переносяться пацієнтами, а наведені протоколи можуть бути рекомендовані для внесення в програмні випробування EORTC з лікування поширеного КР.

Позитивні результати були одержані при застосуванні комбінації безперервних інфузій оксаліплатини з хрономодулюванням капецитабіну (кселоди) при рецидивному поширеному КР, стійкому до 5-FU та іринотекану [14]. Найчастішими ускладненнями наведеного лікування були діарея (11,6 %), нудота, блювання (8,3 %) і нейропатія (8,3 %). Гематологічної та печінкової токсичності не спостерігалося. Рівень 1-річної виживаності склав 53,8 %.

В інших дослідженнях комбінували хрономодульовані інфузії 5-FU з такими агентами, як гемцитабін [15], цисплатин (ЦП) і карбоплатин (КП) [16–18]. Ці одиничні дослідження I–II фази взагалі підтвердили толерантність нормальних тканин і кращу переносність ХМ інфузій 5-FU в поєднанні із зазначеними хемопрепаратами при злоякісних пухлинах ШКТ. Однак у жодному з цих досліджень не доведено переваги хрономодулювання перед традиційними інфузіями препаратів за такими критеріями, як відповідь пухлини, безрецидивний період, загальна виживаність.

Не було також суттєвих відмінностей і при лікуванні ХМ інфузіями 5-FU з мітоміцином [19] пацієнтів з поширеним КР.

Поєднання хрономодульованих інфузій 5-FU з ПТ частіше застосовується у випадку місцево поширених форм раку прямої кишки (РПК). Так, Asao et al. [20] виконували передопераційну радіотерапію в дозі 40 або 50 Гр на весь малий таз з гіпертермією (1 раз на тиждень під час опромінювання) впродовж 1 години пацієнтам з T2–T4 ректальними низькодиференційованими аденокарциномами. Хемотерапія складалася з 5-FU — 250 мг/м² на день і лейковорину — 25 мг/м² на день у вигляді п'ятиденних нічних інфузій на 2-й і 4-й тижні опромінювання. Токсичність 3-го ступеня була відзначена тільки у 2 осіб (6,9 %). Суттєва ж регресія пухлини спостерігалась у 41,4 % всіх пацієнтів і 52,6 % при дозі опромінення 50 Гр. Автори відзначають, що застосування 5-FU в нічний час перед вранішнім опромінюванням може бути успішним не тільки завдяки оптимальному режиму введення препарату, але і за рахунок його радіосенсибілізуючої дії. У цьому дослідженні була відсутня контрольна група, тому не можна зробити однозначних висновків про переваги хронотерапії при хемопроменевому лікуванні.

Разом з тим в більш ранніх роботах доведена ефективність використання хронобіологічного підходу при комбінації хемо- і променевої терапії у порівнянні з традиційним режимом [21–23]. При ідентичних дозових навантаженнях хемопрепаратів і опромінення ХМ режим дозволяв значно знизити частість мукозитів, нейропатії та діареї.

У наших дослідженнях поряд з хрономодуляцією 5-FU, опромінювання хворих із первинним нерезектабельним РПК також проводились в певний час доби, найбільш толерантний для критичних тканин [24]. Такий підхід дозволив суттєво збільшити кількість пацієнтів з частковою редукцією пухлини, що розширило можливості виконання радикальних операцій поряд зі зниженням токсичних проявів з боку сечового міхура, слизової кишки, а також гемопоезу.

Як підсумок викладеного вище слід відзначити, що взагалі одержано позитивні результати хрономодульованої терапії в лікуванні КР як на великих когортах хворих, так і на малих вибірках. Випадки невдалого застосування хронотерапії найчастіше спостерігали при поширених формах онкологічного процесу з метастазуванням у печінку або при повторних

курсах лікування, коли циркадні ритми організму-пухлиноносія могли бути порушеними.

Хронотерапія інших локалізацій злоякісних пухлин

Серед інших локалізацій злоякісних пухлин найбільш ефективно циркадна хронотерапія була використана при гінекологічному раці. Результати ранніх преклінічних і клінічних випробувань у цьому напрямку досить вичерпно проаналізовано в огляді Katayashi et al. [25]. Зокрема, відзначено кращу гематологічну толерантність і більш високу п'ятирічну виживаність жінок, хворих на рак яєчників (РЯ) III–IV стадії, при хрономодульованій терапії доxorubicinom (DOX), застосованим о 06:00 години ранку, цисплатину 12 годинами пізніше в порівнянні з групою пацієнток, яким проводили лікування DOX у вечірній час, а цисплатином — вранці. Такий режим вибрано на підставі знання метаболічних особливостей препаратів антрациклінового ряду і токсичностей похідних платини. Останні, з притаманною їм нефротоксичністю, рекомендують застосовувати в циркадний час підвищеного діурезу — ранньо-вечірній.

Пізніше Levi et al. [26] також підтвердили кращі результати лікування хворих на РЯ при застосуванні інших похідних антрациклінів рано вранці (06:00) і цисплатину з 16:00 до 20:00 в порівнянні з інфузіями антрациклінів о 18:00, а цисплатину з 04:00 до 08:00.

Єдиний випадок лікування високозлоякісного поширеного РЯ у 21-річної пацієнтки наводить в останньому повідомленні Halberg [27]. Хвора одержувала хронотерапію в 1973 році. Перші чотири курси лікування були застосовані в різний циркадний час, а наступні — з індивідуальним розрахунком найбільш толерантного часу доби. Хвора жива донині.

Застосування хронотерапії DOX/ЦП було також ефективним при поширеному і рецидивуючому раці тіла матки (РТМ). У циркадному режимі було проведено до 14 курсів лікування з високим рівнем відповіді (до 60 %) і порівняно невеликою гематологічною токсичністю [28]. Однак у наведеній роботі контрольна група була відсутня, а тому складно оцінити зв'язок позитивного результату з ХМ режимом введення препарату.

У наших дослідженнях [29, 30] був застосований ритмоспрямований режим при ліку-

ванні раку шийки матки (РШМ) 5-FU з наступним проведенням ПТ. Паралельно 23 пацієнтки з II і III стадіями процесу одержували хемопротеневу терапію з урахуванням часу доби і 19 — контрольної групи — аналогічне лікування в традиційному режимі.

Отже, використання ХМ-терапії інооперабельних форм РШМ дозволило підвищити на 12,5 % кількість хворих з повною регресією пухлини і знизити кількість променевих ускладнень (циститів на 8 і ректитів на 18 %) порівняно з традиційним лікуванням.

Позитивні результати хрономодульованої хемо- і променевої терапії одержані і в лікуванні раку грудної залози (РГЗ). Циркадна хроно-толерантність була показана для ряду використовуваних хемопрепаратів — антрациклінів [31, 32], похідних платини та 5-FU [33, 34]. Застосування DOX або адриабластину рано вранці (з 3-ї до 7-ї години) значно знижувало гематологічну токсичність у хворих цієї локалізації пухлини.

Комбінована хрономодульована хемотерапія 5-FU/фолієвою кислотою (пік інфузії о 4-й годині ранку) і підвищені дози мітоксантрону (пік інфузії о 16-й годині), застосовані в групі хворих на антрациклінрезистентний РГЗ, були добре перенесені та в 50 % випадків спостерігалася часткова або повна регресія пухлини.

У наших дослідженнях [35] 19 хворих на РГЗ одержували хемотерапію в хрономодульованому режимі за такою схемою: DOX, вінкрисдин внутрішньо о 7–9-й годині ранку, метотрексат о 16–18-й годині, препарати платини — з 18-ї до 20-ї (з прегідратацією) і 5-FU внутрішньо краплинно з 20-ї години до 4-ї ранку. Час введення цитостатиків було визначено, виходячи з механізму їх токсичної дії на активно проліферуючі та нормальні критичні органи й тканини. Пацієнти контрольної групи (15 жінок) одержували зазначені препарати незалежно від часу доби.

Таким чином, була досягнута повна або часткова регресія пухлини в 79 % хворих, лікованих з урахуванням часу введення кожного з цитостатиків, проти 46,7 % при стандартному режимі хемотерапії. Гематологічна і загальна токсичність були також суттєво нижчими при ХМ режимі.

Набагато менше праць опубліковано відносно променевої хронотерапії РГЗ. Слід

відзначити роботу Важеніна [36], в якій показана краща переносність курсу великопільного опромінювання в ранній час (з 7-ї до 10-ї ранку) порівняно з денним (з 14-ї до 17-ї годин). В останньому випадку у частини хворих доводилося переривати лікування в зв'язку з лейкопенією.

Хронотерапія виправдалася і при лікуванні пухлин інших локалізацій — раку сечового міхура, нирково-клітинної карциноми, раку ротової порожнини [33, 37]. Однак результати цих досліджень представлені лише окремими працями, виконаними на невеликому клінічному матеріалі.

Більш досконало вивчено застосування хронотерапевтичного підходу в лікуванні недрібно-клітинного раку легень (РЛ), що описано в дослідженнях Fokan et al. [38, 39], де застосовували в циркадному режимі препарати на основі механізму їх дії. У нашому попередньому огляді [40] ці механізми вже були розглянуті.

У дослідженні брали участь хворі переважно з II стадією аденокарциноми легень. Лікування виконували безперервними інфузіями 5-FU, фолієвою кислотою і карбоплатином 5 днів з 16-денними перервами між курсами в амбулаторних умовах із використанням програмованих інфузійних насосів. Добра переносність препаратів, високий терапевтичний індекс (максимальну відповідь пухлини досягнуто у 32 % пацієнтів), одержані в цьому дослідженні при застосуванні циркадного режиму, дозволили авторам провести випробування з включенням нових препаратів, зокрема гемцитабіну в поєднанні з радіотерапією.

Результати останніх ще не оприлюднені, але в групі хронотерапії при EORTC є намір розширити і продовжити ці випробування з метою визначення хронотолерантності гемцитабіну в комплексі з цисплатином у першій лінії лікування поширеного недрібноклітинного РЛ.

Отже, за всіх розглянутих в огляді локалізацій солідних пухлин хронотерапевтична концепція виявила свої переваги як за толерантністю, так і за ефективністю порівняно з традиційним лікуванням.

Як підсумок викладеного слід розглянути питання, поставлене на початку даного огляду: чому, незважаючи на досягнуті позитивні результати хронотерапії солідних пухлин, клініцисти не наважуються відійти від установлених стан-

дартів лікування пухлин? Причини такого становища частково викладені в огляді Takimoto [41] на прикладі критичного аналізу даних щодо випробування ХМ-режимів лікування КР, представленого, як відзначено вище, в найбільшій кількості досліджень.

Аналізуючи результати багатоцентрових досліджень в рамках EORTC, де було доведено переваги стосовно толерантності та інтенсифікації дози при ХМ-режимі, порівняно зі стандартним, Takimoto вказує на недоліки всіх проведених досліджень з хронотерапії раку, а саме, на недостатню адекватність добору досліджуваних і контрольних груп за дозою препаратів, послідовності їх застосування і тривалості лікування, що могло впливати на об'єктивність оцінки клінічних результатів хронотерапії за такими загально визначеними критеріями, як відповідь пухлини, тривалість безрецидивного періоду, загальна виживаність. Тому подальші хронотерапевтичні випробування мають базуватися на таких засадах: 1) однакова тривалість лікування контрольної і досліджуваної груп; 2) порівнянні терапевтичні дози всіх груп та коректне моніторування профілю токсичності; 3) чітке визначення в результатах дослідження даних щодо терапевтичних переваг хрономодульованого режиму за рівнем відповіді пухлини, безрецидивної і загальної виживаності.

Згадані положення, на наш погляд, доцільно доповнити моніторуванням циркадних ритмів основних гомеостатичних параметрів у кожного пацієнта перед початком лікування. Особливо важливо проводити таке індивідуальне обстеження хворих з поширеними пухлинами і перед повторними курсами хемопроменевої терапії.

Подальший розвиток хронотерапевтичних досліджень в широкомасштабних випробуваннях нових препаратів, включаючи таргетну терапію, дозволить розробити найбільш толерантні й ефективні режими в лікуванні онкологічних хворих.

Література

1. Levi F. // *Chronobiol. Intern.* — 2002. — Vol. 19, № 1. — P. 1–21.
2. Granda T., Levi F. // *Ibid.* — P. 21–42.
3. Haus E. // *Ibid.* — P. 77–100.
4. Levi F., Soussan A., Adam R. et al. // *J. Infus. Chemother.* — 1995. — Vol. 5, Suppl.1. — P. 153–158.
5. Levi F., Zidani R., Misset J. // *Lancet.* — 1997. — Vol. 350, № 9079. — P. 681–686.
6. Giacchetti S., Bjarnason G., Garufi C. et al. // *Proc ASCO.* — 2004. — P. 3526.
7. Giacchetti S., Bjarnason G., Garufi C. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, № 22. — P. 3562–3569.
8. Muneoka K., Shirai Y., Wakai T. et al. // *Gan To Kagaku Ryoho.* — 2006. — Vol. 33, № 6. — P. 779–782.
9. Takahori D., Tsuji Y., Sagawa T. et al. // *Ibid.* — P. 49–54.
10. Farker K., Merkel U., Wedding U. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 44, № 1. — P. 31–37.
11. Markel U., Farker K., Wedding U. et al. // *Ibid.* — 2006. — Vol. 44, № 3. — P. 128–134.
12. Focan C., Kreutz F., Longree L. et al. // *Pathol. Biol.* — 2005. — Vol. 53, № 5. — P. 273–276.
13. Garufi C., Vanni B., Aschelter A.M. et al. // *Eur. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 42, № 5. — P. 608–616.
14. Kliche K.O., Kubsch K., Raida M. et al. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 128, № 9. — P. 516–524.
15. Santini D., Vincenzi B., La Cesa A. et al. // *Oncol.* — 2005. — Vol. 69, № 1. — P. 27–34.
16. Shimonov M., Hayat H., Chaitchik S. et al. // *Chemother.* — 2005. — Vol. 51, № 2–3. — P. 111–115.
17. Falcone A., Allegrini G., Mosi G. et al. // *Oncol.* — 2001. — Vol. 61, № 1. — P. 28–35.
18. Focan C., Rreutz., Focan-Henrard D. // *Eur. J. Cancer.* — 2000. — Vol. 36, № 3. — P. 341–347.
19. Price T., Ross R., Hickish T. et al. // *Clin. Colorectal Cancer.* — 2004. — Vol. 3, № 4. — P. 235–242.
20. Asao T., Sakurai H., Harashima K. et al. // *Int. J. Hyperthermia.* — 2006. — Vol. 22, № 5. — P. 399–406.
21. Levi F. // *Cancer Causes Contr.* — 2006. — Vol. 17. — P. 611–621.
22. Rich T., Shelton C., Kirichenko A. et al. // *Chronobiol. Intern.* — 2002. — Vol. 19, № 1. — P. 191–205.
23. Marsh R.D., Chu N.M. // *Cancer.* — 1996. — Vol. 78. — P. 217–225.
24. Свищаренко А.В., Сухина О.М., Насонова А.М. // *УРЖ.* — 2005. — Т. XIII, вип. 3. — С. 285–287.
25. Kabayashi G., Wood P., Grushevsky W. // *Cyronbiol. Intern.* — 2002. — Vol. 19, № 1. — P. 237–251.
26. Levi F., Benaviodes M., Chevelle C. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1990. — Vol. 8. — P. 705–714.
27. Halberg F., Prem K., Halberg F. et al. // *J. Exp. Ther. Oncol.* — 2006. — Vol. 6, № 1. — P. 55–61.
28. Barrett R., Blessing J.A., Honusley H. et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* — 1993. — Vol. 16. — P. 494–496.
29. Сухина Е.Н., Круговая И.Н., Михановский А.А. // *III съезд онкологов и радиологов СНГ: Тезисы докл.* — Минск, 2004. — Ч. II. — С. 352.
30. Пулипенко М.І., Розенфельд Л.Г., Сухина О.М. та ін. // *УРЖ.* — 2004. — Т. XII, вип. 2. — С. 193–195.
31. Squalli A., Oustrin J., Houin G. et al. // *Ann. Rev. Chronopharmacol.* — 1987. — Vol. 5. — P. 393–396.
32. Levi F., Baillelul F., Metzger G. et al. // *Ibid.* — 1986. — Vol. 3. — P. 237–240.
33. Focan C. // *In vivo.* — 1995. — Vol. 9. — P. 549–554.
34. Kerr D., Lewis C., O'Neil B. et al. // *Hematol. Oncol.* — 1990. — Vol. 8. — P. 59–63.
35. Пулипенко М.І., Розенфельд Л.Г., Никифорова Н.А. та ін. // *УРЖ.* — 2004. — Т. XII, вип. 2. — С. 191–193.
36. Важенін А.В. *Очерки радиационной онкологии.* — Челябинск, 1998. — С. 27–28.
37. Hrushesky W., Bjarnason G. // *J. Clin. Oncol.* — Vol. 11. — P. 1403–1417.
38. Focan C. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 1990. — Suppl. Part II. — P. 1073.
39. Focan C. // *Chronobiol. Intern.* — 2002. — Vol. 19, № 1. — P. 253–273.
40. Москаленко І.П., Никифорова Н.А., Сухина О.М. // *УРЖ.* — 2000. — Т. VIII, вип. 3. — С. 286–290.
41. Takomoto C.H. // *Eur. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 42. — P. 574–581.

Надходження до редакції 05.06.2007.

Прийнято 18.06.2007.

Адреса для листування:

Москаленко Інна Петрівна,
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна