

¹Е.А. Дьоміна, ²В.С. Іванкова

¹Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ,

²Національний інститут раку, Київ

Радіаційна резистентність пухлин: причини та механізми

Radiation resistance of the tumors: causes and mechanisms

Summary: The authors feature the causes and mechanisms of forming radiation resistance of the tumors, both initial and developed, as well as methods to overcome it. Special attention is paid to the questions of individual radiation sensitivity of the tumors and the organism of the cancer patient.

Key words: tumor radioresistance, individual radiation sensitivity, hypoxia, radiation therapy, clinical radiobiology.

Резюме. Рассмотрены причины и механизмы формирования радиационной резистентности опухолей — начальной и приобретенной, а также методы ее преодоления. Особое внимание уделено вопросам индивидуальной радиационной чувствительности опухолей и организма онкологического больного.

Ключевые слова: радиорезистентность опухолей, индивидуальная радиационная чувствительность, гипоксия, лучевая терапия, клиническая радиобиология.

Ключові слова: радіорезистентність пухлин, індивідуальна радіаційна чутливість, гіпоксія, променева терапія, клінічна радіобіологія.

Одним з лімітуючих факторів променевої терапії (ПТ) онкологічних хворих, як відомо, є радіаційна резистентність (РР) пухлин. Попередній досвід застосування ПТ свідчить про те, що своїми успіхами на певних етапах розвитку вона зобов'язана, перш за все, розробці оптимальних режимів фракціонування дози опромінення, розрахованих на переважне відновлення життєздатності нормальних тканин, а також покращенню просторового розподілу дози поряд із удосконаленням методів опромінення та впровадженню в практику джерел нових видів іонізуючих випромінень. Постійною технічною складовою прогресу ПТ є вдосконалення апаратури та джерел опромінення з метою забезпечення найкращого просторового розподілу дози між зоною пухлинного росту та навколишніх тканин. В останнє десятиріччя радіаційні онкологи головним чином спираються на результати радіобіологічних досліджень, що дає змогу з'ясувати механізми та закономірності процесів, які відбуваються при опроміненні тканин з різною радіаційною чутливістю (РЧ), визначити фактори, які беруть участь у формуванні індивідуальної радіаційної чутливості (ІРЧ) пухлин та нормальних тканин в онкологічних хворих [1, 2].

Радіаційна резистентність клітин — це відповідь на сукупність специфічних і неспецифічних, зворотних і незворотних, метаболічних, структурних, функціональних, генетичних та інших змін, що виникли у певний термін після опромінення. За походженням розрізняють РР генетично детерміновану і набуту. Вторинна (набута) резистентність пухлинних клітин до іонізуючої радіації, що виникає внаслідок фракційного радіаційного впливу, є однією з причин недостатньої ефективності ПТ.

Проблема набутої РР пухлин має принципове значення, оскільки обмежує не тільки ефект лікування, але й є причиною виникнення рецидивів та метастазів.

Великий вплив на ефективність ПТ справляє також початкова РР пухлинних клітин, яка суттєво варіює серед пух-

лин різного походження і гістогенезу. Пухлини, багаті стромою, мають високу РР, що зумовлене недостатнім забезпеченням киснем. Чутливість пухлини залежить і від її розмірів. Пухлини невеликих розмірів з добре розвинутою кровоносною мережею характеризуються більш інтенсивним клітинним поділом та підвищеною чутливістю до опромінення. Великі пухлини, як відомо, менш радіочутливі, крім їх периферичних відділів, де клітини мають посилений метаболізм і високий проліферативний індекс. Крім того, на чутливість пухлини до дії радіації впливає характер росту. Відомо, що пухлини з екзофітним ростом мають більшу чутливість до радіації, а ендофітні інфільтруючі пухлини — резистентні, що значною мірою залежить від можливості визначення меж пухлини. При ендофітному рості її межі окреслити практично неможливо і тому важко рівномірно опромінювати весь об'єм пухлини.

Локалізація пухлини також впливає на її РЧ. Наприклад, плоскоклітинний рак кореня язика більш чутливий до опромінення, ніж рак кінчика язика. Це пояснюється різним ступенем кровопостачання й оксигенації ділянки та пухлини, що опромінюється [3, 4]. При порівнянні радіаційної чутливості окремих тканин необхідно строго застосовувати адекватні критерії. Так, для органів з різною радіаційною чутливістю (наприклад, кістковий мозок та печінка) рівень хромосомних аберацій, що індукуються при дії еквівалентних доз іонізуючих випромінень, приблизно однакові. Якщо ж показником променевого ураження вважати віддаленні наслідки, то для зазначених органів вони будуть суттєво розрізнятися. Це свідчить, що в залежності від використаного критерію стосовно конкретної тканини поняття РЧ/РР досить відносне.

Слід зазначити, що супутня інфекція ускладнює перебіг пухлинного процесу, знижує регенераторні можливості навколишніх інфікованих тканин, терапевтичний інтервал та сприяє розвитку РР пухлин.

У 1938 р. Paterson на підставі РЧ пухлин розробив класифікацію, яка визнається багатьма сучасними дослідниками:

радіочутливі пухлини (сеїнома, тимома, лімфосаркома, пухлина Юїнга, усі форми базальноклітинного раку і деякі епітеліоми);

помірно радіочутливі пухлин (плоскоклітинний рак);
помірно радіорезистентні пухлини (аденокарциноми);
радіорезистентні пухлини (нейрофібросаркоми, остеогенні саркоми, фібросаркоми, тератоми, меланоми шкіри, хондросаркоми) [5, 6].

Великий вплив на радіочутливість має попереднє опромінення в дозі, що не призвела до повної руйнації пухлини. Внаслідок такого лікування пухлина набуває резистентності до наступного застосування іонізуючого випромінювання.

Високі дози іонізуючої радіації, особливо при великому обсязі опромінюваної ділянки, знищують здорові клітини, що оточують пухлину; зменшують опірність бар'єра навколишніх здорових тканин, порушують васкуляризацію, що викликає анексію пухлинних тканин, і збільшують їхню РР. З усього викладеного випливає, що дуже високі дози можуть завдати шкоди, а малі — терапевтично неефективні [7].

Розвиток гіпоксії є логічним наслідком неконтрольованого росту злоякісних пухлин. Клітини пухлини ростуть швидше, ніж судинна сітка, яка в порівнянні із судинною сіткою нормальних тканин фізіологічно неповноцінна. Поділ клітин, розташованих біля судин, розсуває капіляри на відстані 150–200 мкм від них. Кисень не доходить до цих зон і тому активно поглинається у про-

цесі метаболізму.

Неконтрольований поділ клітин, крім того, механічно призводить до періодичного підвищення внутріпухлинного тиску, що зумовлює тимчасове стискання окремих капілярів і припинення кровотоку. В цьому випадку йдеться про стан гострої гіпоксії, яка призводить до загибелі частини пухлинних клітин, що супроводжується виникненням зон асептичного некрозу [8].

Радіобіологічні дослідження свідчать, що після опромінення в пухлині зростає частка відносно резистентних клітин, які перебували під час дії в стані гіпоксії, а серед оксигенованих клітин — частка тих, що перебували в найбільш радіорезистентній частині генераційного циклу [9].

Таким чином, гіпоксія є тим фактором, що суттєво підвищує РР пухлинних клітин, яка виникає внаслідок дисбалансу в швидкостях розмноження клітин та росту судинної сітки.

Розробка методів подолання РР, обумовленої переходом пухлинних клітин у гіпоксичний стан, є одним з найважливіших завдань клінічної радіобіології.

З метою подолання гіпоксично зумовленої РР пухлинних клітин використовують підходи, спрямовані:

на досягнення реоксигенації пухлини під час її тривалого фракціонованого опромінення у відносно невеликих дозах;

одноразове протраговане опромінення при низькій потужності дози, коли кисневий ефект виражений слабше;

використання щільноіонізуючих випромінень, зокрема швидких нейтронів;

використання гіпербаричної оксигенації чи електронакцепторних сполук для вибіркового підвищення радіочутливості;

використання екзотичних впливів, в основному, на стінки судин і кровотік у пухлині (застосування нікотинаміду, карбогену) та ін.

У цілому, при використанні перелічених вище підходів очікували більше доказів досягнення виграшу порівняно з результатами конвекційної ПТ.

Одним із перспективних способів подолання РР пухлини є розширення діапазону використання джерел щільноіонізуючих випромінень, зокрема нейтронів різних енергій. Світовий досвід показує, що нейтронна терапія має переваги перед іншими видами ПТ при лікуванні радіорезистентних пухлин [10, 11]. На сьогодні технологія нейтронної терапії використовується майже в трьох десятках спеціалізованих медичних центрів світу, в тому числі в Росії (Обнінськ, Снежинськ, Томськ) [12]. Така ситуація обумовлює потребу у створенні нових спеціалізованих центрів нейтронної терапії. Одним із реальних рішень цієї проблеми є адаптація існуючих дослідницьких ядерних реакторів і генераторів нейтронів.

Радіорезистентність пухлинних клітин у того самого пацієнта не є сталою, тому що в процесі росту пухлини, її метастазування, а також під впливом протипухлинної терапії може змінюватися, причому у бік підвищення резистентності пухлини до опромінення. Варто нагадати, що аналогічний ефект відомий хіміотерапевтам, що пов'язують його з селекцією і розмноженням клітин, які мають низку механізмів захисту від токсичної дії хіміопрепаратів, зокрема, й здатність за допомогою активного транспорту видаляти ксенобіотики з клітин пухлини.

Слід відзначити, що при терапевтичному опроміненні максимально повна девіталізація первинної пухлини не завжди досягається, що зумовлено головними причинами: віддалені метастази в ряді випадків присутні вже до початку ПТ, упродовж курсу терапії має місце вихід клітин пухлин

кровоносними та лімфатичними шляхами, у зоні опромінення можуть зберігатися клітини, що вижили через вимшене недоопромінення пухлини, гетерогенний її склад, локальну гіпо/аноксію, присутність у пухлині первісно більш радіорезистентних клітин.

Оперативне втручання, радикальна та паліативна хіміотерапія, ПТ чинять на організм потужний стресогенний вплив, зокрема імунодепресивний, що полегшує виживаність і проліферацію життєздатних клітин пухлини, які з часом стають джерелом рецидивів і метастазів [13]. Пухлинні клітини, які вижили після курсу радикальної терапії, є підсумком селекції і виживаності найбільш пристосованих клітин, які в подальшому проявляють РР до повторних курсів лікування.

Клітини, що утворюють масу рецидивної пухлини, суттєво більш радіорезистентні, що в свою чергу потребує призначення хворим комбінованої і комплексної терапії.

Порівняння кривих «доза-ефект» для клітин понад 100 культур різних пухлин людини виявило, що середні значення D_0 склали для найбільш радіорезистентних клітин — дрібноклітинної карциноми і гліобластоми 1,51 Гр і 1,44 Гр, відповідно, а для фібробластів хворих на атаксію та телеангіектазію — 0,55 Гр. В останньому випадку маємо класичний приклад клітин з порушеною репарацією радіаційних ушкоджень, і, відповідно, з високою РЧ.

Аналіз кривих «доза-ефект» свідчить про наявність розбіжностей за важливим кількісним показником клітинної РЧ, таким, як величина «плеча» на кривих клітинної виживаності опромінених пухлинних клітин D_q , що інтегрально оцінює здатність пухлинних клітин до відновлення від радіаційно-індукованих ушкоджень. Клітини радіорезистентних типів пухлин, наприклад, отримані з меланоми, з кісткових пухлин мають «плече», що дорівнює декільком Гр і іноді перевищують за даним показником найбільш здатні до відновлення клітини нормальних тканин. Цестовбурові клітини кишкового епітелію, величина D_q яких при дії стандартного рідкоіонізуючого випромінювання складає 4 Гр. Клітини найбільш радіочутливих пухлин (наприклад, культур, отриманих з лімфом) часто не мають «плеча» на кривих «доза-ефект», що свідчить про їхню знижену потенцію до репарації.

Вважаємо доцільним зазначити, що великий інтерес з позицій клінічної радіобіології викликає дослідження РЧ пухлин та її кореляція з РЧ організму хворих, що визначається за допомогою G_2 -radiation sensitivity assay, та з ефективністю їхвилікування [2, 14]. Сьогодні особливої уваги набуває питання РЧ на рівні геному, оскільки його дестабілізація, відповідно до сучасних уявлень, лежить не тільки в основі розвитку радіогенних пухлин, а також може слугувати причиною важких післяпроменевих ускладнень.

За різними клінічними спостереженнями, у 20% онкологічних хворих спостерігаються ускладнення у вигляді радіаційно-індукованих реакцій здорових тканин, які можуть бути як гострими, так і віддаленими, а також проявлятися у формуванні вторинних радіаційно-індукованих пухлин [15]. Ризик ускладнень після опромінення для окремого пацієнта визначається на основі узагальнених даних, характерних для даної групи пацієнтів, але така оцінка не враховує індивідуальних варіацій РЧ. Як наслідок «стандартна доза» для популяції може бути заниженою для пацієнтів з високою РР пухлини, тоді як ця ж доза може викликати тяжкі ускладнення у пацієнтів з високою РЧ нормальних тканин. Моделювання радіотерапевтичних схем показує, що в разі визначення радіочутливих пацієнтів за допомогою прогностичних тестів, ПТ решти пацієнтів можна було б проводити при значно вищих дозах [16].

На основі вивчення спадкових синдромів було зроблено

припущення, що чутливість нормальних тканин при ПТ зумовлена індивідуальними генетичними особливостями пухлиноносія і її можна визначати на основі технологій *in vitro* (дослідження культур соматичних клітин людини) [17]. В радіобіології та експериментальній радіаційній онкології для оцінки відповіді різних клітин на дію ІВ широко використовується тест на клоногенну здатність або визначення фракції клітин, що вижили після опромінення в дозі 2 Гр (SF2) [18]. В останні роки багато досліджень присвячено можливості оцінки і прогнозуванню ІР за допомогою вивчення інтенсивності процесів репарації двониткових розривів ДНК, апоптозу, активності систем детоксикації ксенобіотиків з використанням різних методичних підходів [19, 20]. Проте жоден із запропонованих методів [21, 22] досі не знайшов широкого застосування в онкологічній практиці.

Література

1. Turesson I., Carlsson J., Brahma A. et al. // *Acta Oncol.* – 2003. – Vol. 42. – № 2. – P. 92–106.
2. Дьоміна Е.А., Дружина М.О., Рябченко Н.М. Індивідуальна радіочутливість людини. – К.: Логос. – 2006. – 126 с.
3. Ярмоненко С.П., Коноплянников А.Г., Вайнсон А.А. *Клиническая радиобиология.* – М.: Медицина, 1992. – 313 с.
4. Гриневиц Ю.Я., Дьоміна Е.А., Іванкова В.С. // *Промен. діагн., промен. тер.* – 2006. – № 1. – Повідомлення 3. – С. 61–68.
5. Волегов А.И. *Устойчивость организма к злокачественным опухолям.* – М.: Медицина, 1987. – 218 с.
6. *Канцерогенез: Руководство / Под ред. Д.Г. Заридзе.* – М.: Медицина, 2004. – 574 с.
7. Пилипенко М. І. // *УРЖ.* – 1999. – Т. VII, вип 2. – С. 195–199.
8. *Лучевая терапия в лечении рака. Практич. рук-во.* – Лондон; Вайнтхайм; Токио, 2000. – 338 с.
9. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. *Радиобиология человека и животных.* – М.: Высш. шк., 2004. – 540 с.
10. Цыб А.Ф., Ульяненко С.Е., Мардынський Ю.С. *Нейтроны в лечении злокачественных новообразований.* – Обнинск.: БИСТ, 2003. – 110 с.
11. Гриневиц Ю.А., Деміна Е.А. *Иммунные и цитогенетические эффекты плотно- и редкоионизирующих излучений / Под ред. А.А. Ярилина.* – К.: Здоров'я, 2006. – 200 с.
12. Грабський Ю.В. и др. *О возможности создания центра нейтронной терапии на базе действующего комплекса установок 12 ЦНИИ МО РФ // Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: Сб. тез. междунар. научн. конф.* – СПб.: Фолиант, 2011. – С. 161–162.
13. Гриневиц Ю.А., Барабой В.А. *Новообразовательный процесс и стрессовая патология.* – К.: Логос, 2010. – 156 с.
14. Leong T., Borg M., McKay M. // *Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 16. – P. 206–209.
15. Rosen E.M., Fan S., Rockwell S., Goldberg I.D. // *Cancer Invest.* – 1999. – Vol. 17. – № 1. – P. 56–72.
16. Alapetite C., Cosset J.M., Bourguignon M.H., Masse R. // *Q.J. Nucl. Med.* – 2005. – Vol. 44, № 4. – P. 347–354.
17. Brock W.A. // *Int. J. Radiat. Biol. Phys.* – 1999. – Vol. 43, № 3. – P. 473–474.
18. Tam K.F., Ng T.Y., Liu S.S. et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2005. – Vol. 96, № 3. – P. 765–770.
19. Almodovar M., Guirado D., Nunez I. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2002. – Vol. 62, № 3. – P. 327–333.
20. Barber J.B., West C.M., Kiltie A.E. et al. // *Radiat. Res.* – 2000. – Vol. 153. – P. 570–578.
21. Peters L., McKay M. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001. – Vol. 49. – P. 501–504.
22. Dikomey E., Borgmann K., Peacock J., Jung H. // *Ibid.* – 2003. – Vol. 56. – P. 1194–1200.

В.С. Іванкова, Л.М. Барановська,
О.М. Іванкова, Н.П. Доценко, Г.А. Приказюк
Національний інститут раку, Київ

Підходи до хіміопроменевого лікування хворих на рецидивні та метастатичні форми раку грудної залози

Approaches to chemoradiation therapy of patients with relapses and metastases of brain cancer

Summary. A possibility and efficacy of chemoradiation therapy (CRT) in patients with relapses and metastases of breast cancer (BC) with the history of radical treatment (combination or chemoradiation therapy with hormone therapy) for local BC is shown. The treatment was differentiated depending of the disease localization. The patients with local relapses in the area of the breast were administered distance radiation therapy (DRT) and 4 courses of polychemotherapy (PCT) by TC protocol (Neotaxel 175 mg/m² + Carboplatin 250–300 mg/m²). The patients with metastases to the brain were administered Temodal in radiomodifying dose of 75 mg/m² per day during the course of DRT to the neurocranium, after 4 week break the patients were administered 6 courses of Temozolomide as monotherapy by the standard protocol. The patients with metastases to the skeleton were administered DRT with bisphosphonates administration. The described techniques of CRT for relapses and metastases of breast cancer are moderately toxic and demonstrate a favorable profile of safety, which positively influences the quality of life of these patients.

Key words: chemoradiation therapy, breast cancer, relapses and metastatic forms.

Резюме. Показана можливість і ефективність проведення хіміолучевої терапії (ХЛТ) больним с рецидивними і метастатическими формами рака грудной железы (РГЖ), которым в анамнезе проведен курс лечения по радикальной программе (комбинированное или химиолучевое на фоне гормонотерапии) по поводу местнораспространенного РГЖ. Лечение дифференцировали в зависимости от локализации рецидива и метастазов. Пациенткам с локальными рецидивами в зоне грудной железы проводили дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) и 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ТР (неотаксел 175 мг/м² + карбоплатин 250–300 мг/м²). Больным с метастазами в головной мозг назначали темодал в радиомодифицирующей дозе 75 мг/м² ежедневно на протяжении курса ДЛТ на нейрокраниум, а после 4-недельного перерыва — 6 курсов темозоломида в режиме монотерапии по стандартной схеме. Пациенткам с метастатическим поражением скелета провели ДЛТ на фоне применения бисфосфонатов. Изложенные методики ХЛТ больных с рецидивными и метастатическими формами РГЖ имеют умеренную токсичность и благоприятный профиль безопасности, что положительно влияет на качество жизни этих пациенток.

Ключевые слова: химиолучевая терапия, рак грудной железы, рецидивные и метастатические формы.

Ключові слова: хіміопроменева терапія, рак грудної залози, рецидивні і метастатичні форми.

Незважаючи на певні успіхи у лікуванні раку грудної залози (РГЗ), переважно на ранніх стадіях, у більшості хворих на місцевопоширені форми рано чи пізно розвивається рецидив захворювання, що є однією з перших ознак прогресування хвороби. Частота розвитку локальних рецидивів РГЗ залишається досить високою — до 75 % випадків протягом 5 років після проведеного радикального лікування пухлини [1, 2]. Виникнення локальних рецидивів РГЗ і гематогенних метастазів пухлини, у більшості випадків, зумовлює якість і тривалість життя пацієнток. Середня вижи-