

ня токсичності. Лише у однієї хворої 1-ї групи мав місце короткочасний епізод лейкопенії III ступеня.

За даними комплексного УЗД у хворих 1-ї групи вже після I курсу ПХТ спостерігали зменшення кількості судинних сигналів у вогнищі локального рецидиву пухлини, але без змін його розмірів, що свідчить про зменшення кровотоку. Після закінчення ДПТ і 4 курсів ПХТ у хворих 1-ї групи клінічно й інструментально відзначали підтверджений позитивний ефект лікування: часткова регресія пухлинного утвору на 50–70 % зареєстрована у 8 з 12 жінок, а майже повна регресія локального рецидиву пухлини (90 %) — у 2 з 12 жінок. Таким чином, сумарний позитивний ефект лікування (повна та часткова регресія пухлини) у першій групі зареєстрований у 10 хворих, у 2 жінок — стабілізація процесу.

Отже, використання схеми ПХТ із застосуванням таксанів і платини у поєднанні з дистанційним опроміненням і гормонотерапією є ефективним лікувальним комплексом при локальних рецидивах РГЗ.

На фоні проведення променевого лікування усі хворі 2-ї групи відзначали покращення загального стану — зменшення головного болю, неврологічної симптоматики та ін. Після першого етапу опромінення (СОД 30 Гр) часткову регресію пухлини було діагностовано у 8 з 15 хворих, а у 7 пацієнток відзначено стабілізацію процесу з покращенням загального та неврологічного стану. Через 1–2 міс. після лікування (при СОД 50–60 Гр на метастатичне вогнище у ГМ) повна регресія пухлини встановлена у 3 з 15 хворих, часткова — у 7 хворих, стабілізація — у 5 з 15 пацієнток 2-ї групи. Тривалість життя становила від 2 міс. до 5 років, показник 6-місячної кумулятивної виживаності становив 51 %, 12-місячної — 24 %, 24-місячної — 16 %.

Усі хворі 3-ї групи наприкінці курсу ДПТ відзначали поліпшення загального стану, підвищення апетиту. Застосування бісфосфонатів у пацієнток 3-ї групи сприяло суттєвому зменшенню середньої інтенсивності больового синдрому (з 7–10-ї доби їх застосування) та гіперкальціємії. При проведенні контрольних рентгенологічних досліджень через 1,5–2 міс. після лікування у хворих 3-ї групи відзначали ремінералізацію уражених кісток. Склеротичні репаративні зміни, які проявлялися ущільненням структури кісткового матриксу, мали місце у 19 з 26 хворих. Консолідація патологічних переломів хребців рентгенологічно підтверджена у 15 з 26 пацієнток 3-ї групи. При проведенні контрольних сцинтиграфічних досліджень через 2–3 міс. після лікування встановили зменшення або зникнення патологічного накопичення РФП у зонах ураження. Нормалізація вмісту РФП у кістках мала місце у 15 з 26 хворих. Разом з цим збільшене (на 40–60 %) накопичення РФП в зонах патологічних переломів хребців зберігалось в 11 з 26 пацієнток 3-ї групи.

У всіх хворих 3-ї групи ремісія перевищувала $(18,2 \pm 3,1)$ міс. У 8 хворих цієї групи з помірною поширеністю процесу (не більше 4 метастатичних вогнищ) ремісія становила 24–30 міс. У хворих з ізольованим ураженням скелета цей показник сягав 2–3 років. Таким чином, застосування бісфосфонатів під час проведення паліативної ДПТ метастатичного ураження кісток (переважно остеолітичні метастази) у хворих на РГЗ не підвищує частоти і тяжкості побічних ефектів опромінення, покращує якість життя хворих, прискорює реалізацію знеболювального ефекту і процеси ремінералізації кісткового матриксу.

Таким чином, запропоновані методики ХПТ демонструють помірну токсичність і сприятливий профіль безпеки при лікуванні хворих на рецидивний і метастатичний РГЗ, що позитивно відображується на якості життя пацієнтів — основному параметрі оцінки ефективності лікування цього контингенту хворих.

Література

1. Farid G., Rasool M.I. // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* — 2005. — Apr. — Vol. 15 (4). — P. 218–22.
2. Колядина И.В., Поддубная И.В., Комов Д.В. и др. // *Сибир. онкол. журн.* — 2008. — № 6. — С. 17–20.
3. Mick R., Begg C.B., Antman K.H. et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 1989. — Vol. 13. — P. 33–38.
4. Norton L. // *Semin. Oncol.* — 1994. — Vol. 21, № 7. — P. 19–24.
5. Henry N.L., Hayes D.F. // *Oncol. (Williston Park).* — 2007. — Oct. — Vol. 21 (11). — P. 1301–1309.

²В.С. Іванкова, ¹Е.А. Дьоміна

¹Національний інститут раку, Київ,

²Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

Модифікація індивідуальної радіаційної чутливості пухлин Modification of tumor individual radiosensitivity

Summary. The paper covers an urgent issue of radiobiology and radiation oncology, i.e. individual radiosensitivity. Radiobiological and clinical aspects of its formation in the tumor and normal cells and tissues are featured. The influence of various factors on formation of individual tumor radiosensitivity, which should be taken into consideration with the purpose of its modification, is described. The original experimental and clinical findings on the use of one of radiotherapy (RT) modifiers — hyperthermia at multimodality RT for uterine body cancer are reported. It was proven that the use of hyperthermia, chemotherapy and RT resulted in synergism of their antitumor effect. The use of hyperthermia, radio-modifier in combination with RT in cancer patients allows to increase the therapeutic effect of the radiation and increase five-year survival.

Key words: radiation therapy, individual radiation sensitivity, thermoradiotherapy, individual prognosis of radiosensitivity, radioresistance.

Резюме. Стаття посвячена актуальній проблемі радіобіології і радіаційної онкології — індивідуальної радіочувствительності. Розглянуті радіобіологічні та клінічні аспекти її формування со стороны опухолевих і нормальних кліток, тканин. Описано вплив різних факторів на формування індивідуальної радіочувствительності опухолей, которые целесообразно учитывать с целью ее целенаправленной модификации. Приведены результаты собственных экспериментальных и клинических исследований по использованию одного из модификаторов лучевой терапии (ЛТ) — гипертермии при сочетанной ЛТ больных раком тела матки. Доказано, что при использовании гипертермии, химиотерапии и ЛТ происходит синергизм их антибластомного действия. Использование гипертермии, радиомодификатора в сочетании с ЛТ у онкогинекологических больных дает возможность усилить терапевтическое воздействие излучения и повысить пятилетнюю выживаемость.

Ключевые слова: лучевая терапия, индивидуальная радиационная чувствительность, терморадіотерапія, індивідуальне прогнозування радіочувствительності, радіорезистентність.

Ключові слова: променева терапія, індивідуальна радіаційна чутливість, терморадіотерапія, індивідуальне прогнозування радіочувствительності, радіорезистентність.

Променева терапія (ПТ) одна з найбільш наукомістких медичних дисциплін, яка базується на новітніх досягненнях радіобіології, хімії, радіаційної фізики, техніки та ін.

Радіобіологи відзначають «наближення до межі можливостей променевого методу лікування злоякісних новоутворів, незважаючи на використання найостанніших досягнень ядерної фізики, радіаційної техніки та біологічних засобів керування променевими реакціями нормальних і пухлинних клітин» [1].

Недостатня увага радіобіологів до ушкоджуючих ефектів іонізуючих випромінень (ІВ) у великих дозах пояснюється, в першу чергу, Чорнобильською катастрофою, внаслідок якої інтереси дослідників змістилися у бік вивчення особливостей медико-біологічних ефектів малих доз ІВ.

Для подальшого удосконалення сучасна радіаційна онкологія не має достатньо повної теоретичної бази, оскільки ґрунтується на емпіричних результатах клінічного характеру значно більше, ніж на радіобіологічних дослідженнях. Гетерогенність структури та складу тканин популяції хворих призводить до значних труднощів при виборі біологічно значущих параметрів опромінення.

Через пізню діагностику в майбутньому, на думку фахівців ВООЗ, значна частка онкологічних хворих буде потребувати більш ефективної ПТ [2, 3]. Нині в онкології використовуються практично всі види електромагнітних та іонізуючих випромінень, починаючи від постійних електричних і магнітних полів та далі за всією шкалою хвиль або енергій. За допомогою різних джерел випромінень і радіонуклідів вирішуються численні завдання діагностики, візуалізації внутрішніх органів і променевого впливу на пухлини та пухлинні клітини. Для вирішення центрального завдання ПТ — максимального ураження пухлин при мінімальному пошкодженні оточуючих їх нормальних тканин — застосовуються різні методи та засоби, і саме шляхом їх удосконалення відбувається розвиток ПТ [4–6]. При цьому велике значення має врахування та впровадження досягнень у галузі фундаментальної і прикладної радіобіології. Разом з цим успіш ПТ злоякісних новоутворів у кожному конкретному випадку залежить від особливостей перебігу онкологічного процесу, реактивності організму. Пухлини однакової гістологічної структури, розміру та локалізації при одному і тому ж курсі терапевтичного опромінення по-різному регресують у хворих. Це пов'язане з тим, що клітини різних видів новоутворів і навіть однієї локалізації та гістогенезу суттєво відрізняються вихідною радіочутливістю, яка оцінюється за нахилом кривої «доза–ефект» у ділянці доз, що використовуються у ПТ [7].

У результаті експериментального дослідження при опромінюванні клітинних культур, одержаних з різних пухлин, показана кореляція між нахилом початкової ділянки кривої виживаності клітин (коефіцієнт α) та ефективністю ПТ конкретної пухлини. Доведено, що чим менше значення цього коефіцієнту, тим гірше вилікування пухлини. Для клітинних ліній, які отримані з радіорезистентних пухлин — меланом і гемобластом, — коефіцієнт α становить відповідно 0,24 та 0,26, а для радіочутливих — лімфом і карцином — відповідно 0,45 та 0,65. Радіочутливість клітин у культурах корелює з результатом ПТ відповідних хворих. Поряд з індивідуальними відмінностями радіочутливості пухлин існує також різна здатність їх клітин до відновлення від радіаційно-індукованих пошкоджень.

Вважається, що повільна регресія притаманна радіорезистентним пухлинам, унаслідок чого вони недостатньо реагують на опромінення. У цьому зв'язку важливо відзначити, що клітини, які гинуть репродуктивно, після опромінення у пухлині можуть пройти ще 5 мітозів, унаслідок чого пухлина може навіть збільшуватися у розмірах. Оскільки пухлинні клітини гинуть у мітозі, то швидкість регресії залежить також від частки клітин, що проліферують [8]. Це означає, що прямого кореляційного зв'язку між швидкістю

регресії та радіочутливістю пухлини може й не бути, оскільки в цьому випадку впливає мала швидкість зменшення кількості клітин у пухлині. Для деяких новоутворів виявлено, що показником ефективності ПТ є висока швидкість зменшення їх об'єму.

Отже показником вилікування є не тільки початкова швидкість регресії пухлини, але й її об'єм наприкінці курсу ПТ. Це свідчить, що швидкість регресії пухлини є об'єктивним прогностичним критерієм у тому випадку, коли висока швидкість загибелі клітин супроводжується високою швидкістю їх втрати [2, 8].

Досі накопичено значний експериментальний та клінічний матеріал з використання гіпертермії, як фактора, що модифікує променеві ефекти [3, 9]. Було встановлено, що при нагріванні кровотік у пухлині зростає не так виражено, як у нормальних тканинах, а наприкінці процедури звичайно послаблюється. Це призводить до гіршого відведення тепла від пухлини та сприяє вибірково прогріванню її клітин. Ракові клітини *in vivo* нагріваються в умовах підвищеної термочутливості, головним чином, через низькі значення рН у пухлині. Внаслідок зміни кровопостачання вказані відмінності від клітин нормальних тканин можуть у процесі здійснення гіпертермії поступово зростати. Таким чином, при використанні гіпертермії як ад'юванта ПТ найбільш важливою з радіобіологічних позицій є можливість переважного ураження радіорезистентних гіпоксичних клітин [7]. Радіосенсибілізуючий ефект гіпертермії пов'язаний також із пригніченням репарації сублетальних та потенційно летальних пошкоджень. Причому інгібування репарації радіаційних пошкоджень ДНК під впливом підвищеної температури обумовлене утворенням міцних комплексів ДНК-білок. Провідну роль у радіосенсибілізації клітин при нагріванні відіграють процеси пригнічення активності ферментів репарації, а в загибелі клітин — пошкодження клітинних мембран.

Незважаючи на універсальний характер морфофізіологічних відмінностей неопластичних тканин від нормальних (передусім, неповноцінність їх кровопостачання, яка є причиною появи в пухлині найбільш радіорезистентних клітин) параметри пухлини значно коливаються, навіть для злоякісних новоутворів певної локалізації, гістогенезу та прогресії. У зв'язку з цим для індивідуалізації лікування із застосуванням радіомодифікуючих агентів та прогнозування їх ефективності доцільно мати якомога більше інформації про рівень мікроциркуляції, гіпоксії та рН у пухлинах до та у процесі ПТ, а також даних експериментально-лабораторних досліджень, виконаних на модельних об'єктах.

Радіобіологічним обґрунтуванням розробки та застосування терморадіотерапії пухлин виявилися також дослідження, в яких було встановлено залежність гіпертермічного ефекту від стадії клітинного циклу. При оцінці виживання клітин ссавців у культурі та виходу аберацій хромосом показано, що гіпертермія має найбільший радіосенсибілізуючий ефект у стадії синтезу ДНК [2, 10]. Цей факт є цікавим та практично важливим тому, що саме в цей період клітини (зокрема пухлинні) найбільш радіорезистентні. Враховуючи кореляцію між загибеллю клітин і частотою аберацій хромосом, можна припустити, що у гіпертермічних радіосенсибілізації клітин певну роль відіграють структурні мутації. Нами досліджені цитогенетичні ефекти гіпертермії на соматичних клітинах людини — культурі лімфоцитів периферичної крові [9, 11]. Встановлено, що найбільшу радіосенсибілізуючу дію має гіпертермія протягом однієї години після опромінення в S-стадії — вихід аберацій хромосом підвищується більш ніж у 3 рази порівняно з одним лише опроміненням. Унаслідок цього післяпроменева гіпертермія «вирівнює» відмінності радіо-

чутливості генетичного апарату клітин протягом клітинного циклу, що пов'язано з ефектом термічного пригнічення репаративних процесів. Отримані дані враховувалися при використанні гіпертермічного методу в онкологічній клініці. Так, в Інституті онкології АМН України (нині Національний інститут раку) був розроблений метод індуктивного нагрівання в УВЧ-діапазоні поверхневих і глибоко розташованих органів, який не має прямих аналогів [12]. Регіонарну гіпертермію в магнітному УВЧ-полі проводили хворим на рак тіла матки безпосередньо перед сеансом гамма-терапії. Для одержання максимально можливої концентрації силових ліній магнітного поля і, відповідно, теплопродукції у пухлині підбирали оптимальне розміщення антени-випромінювача відносно патологічного осередку. Частиці хворих на рак ендометрія ПТ на фоні гіпертермії поєднували з хіміорадіомодифікатором — 5-фторурацилом (5-FU), який вводили внутрішньо крапельно до сеансу УВЧ-гіпертермії [13].

При експериментальному дослідженні поєданого впливу фізичного та хімічного агентів на ефект ПТ температурні вимірювання проводили за допомогою мідьконстантанових термопар, виконаних у вигляді внутрішньопорожнинних датчиків. Датчики вводили у пряму кишку і в порожнину матки. Вимірювання температури проводили з точністю $\pm 0,2^\circ\text{C}$ при вимкненому генераторі, що виключало артефакти.

Результати комплексного морфометричного аналізу свідчать, що застосування хіміорадіомодифікатора у поєднанні з іонізуючим випромінюванням вірогідно підвищує ефективність ПТ. В умовах використання гіпертермії, хіміо-і променевої терапії був виявлений синергізм їх антибластотної дії.

Таким чином, встановлено, що застосування гіпертермії і радіомодифікатора в поєднанні з ПТ у онкогінекологічних хворих дозволило значно підсилити терапевтичну дію випромінювання, підвищити п'ятирічну виживаність хворих, не знижуючи якості їх життя.

Література

1. Ярмоненко С.П. // *Радиаци. биол. Радиоэкол.* – 1997. – Т. 37, № 4. – С. 480–492.
2. Цыб А.Ф. // *Рос. мед. вестн.* – 1999. – № 2. – С. 47–50.
3. Chichet A., Skownek J., Kubaszewska M. // *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* – 2007. – Vol. 12, № 5. – P. 267–275.
4. *Лучевая терапия злокачественных опухолей. Рук-во для врачей* // Киселева Е.С., Голдобенко Г.В., Канаев С.В. и др. / Под ред. Е.С. Киселевой. – М.: Медицина, 1996. – 464 с.
5. *Лучевая терапия в лечении рака* // *Практ. рук-во.* – Лондон-Вайнхайм-Токио, 2000. – 338 с.
6. *Teaching course on radiation oncology: Principles of treatment and Evidence-based Practice for Radiotherapy.* ESTRO, IAEA: Cairo, Egypt. – 2001. – 390 p.
7. Ярмоненко С.П., Конопляников А.Г., Вайнсон А.А. *Клиническая радиобиология.* – М.: Медицина, 1992. – 320 с.
8. Пелевина И.И., Дарьялова С.Л., Сергеева И.С., Саенко А.С. // *Радиаци. биол. Радиоэкол.* – 2005. – Т. 45, № 6. – С. 657–663.
9. Гриневич Ю.А., Демина Э.А. *Иммунные и цитогенетические эффекты плотно- и редкоионизирующих излучений.* – К.: Здоров'я, 2006. – 200 с.
10. Joiner M.C. // *Radiat. Res.* – 1994. – Vol. 138. – P. 55–58.
11. Демина Э.А., Барыляк И.Р. *Модификация (повышение) радиочувствительности хромосом лимфоцитов человека в эксперименте / Проблемы экологии та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць.* – Київ-Луганськ-Харків, 2004. – Вып. 7 (60). – С. 227–230.
12. Іванкова В.С., Гавриленко М.Ф., Шевченко Г.М. *УВЧ-гіпертермія, як модифікатор поєднаної променевої терапії гінекологічного раку* // *УКР-95: Тез. доп.* – К., 1995. – С. 128.

13. Іванкова В.С. *Променева і комбіноване лікування хворих на рак тіла матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* – К., 2000. – 35 с.

¹В.С. Іванкова, ²Е.А. Дьоміна

¹ *Національний інститут раку, Київ,*

² *Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ*

Можливі перспективи розвитку радіаційної онкології

Possible prospects of radiation oncology development

Summary. The prospect of radiation oncology development consists not only in introduction of new technologies to radiation practice but also in intensive development of radiation medicine and radiobiology. One of important strategical directions of this development is working out complex methods of treatment for disseminated cancers, combining local destructive phenomena, systemic polychemotherapy and bioterapy.

Key words: radiation oncology, ionizing radiation, development prospects, radiation therapy, modern technologies.

Резюме. Перспектива дальнішого розвитку радіаційної онкології состоит не только во внедрении новых технологий в лучевую практику, но и в интенсивном развитии радиационной медицины и радиобиологии. Одним из самых важных стратегических направлений развития современной онкологии является разработка комплексных методов лечения распространенных онкологических заболеваний, которые объединяют местнодеструктивные влияния, системную полихимиотерапию и биотерапию.

Ключевые слова: радиационная онкология, ионизирующее излучение, перспективы развития, лучевая терапия, современные технологии.

Ключові слова: радіаційна онкологія, іонізуюче випромінювання, перспективи розвитку, променева терапія, сучасні технології.

В останнє десятиріччя у світі простежується повільне (0,5–1,0% на рік), проте неухильне, поширення онкологічної захворюваності. За умови ранньої діагностики та доступності основних методів протипухлинної терапії багатьом хворим на рак стандартне лікування може допомогти. Однак, на думку експертів ВООЗ, найближчим часом унаслідок несвоєчасної діагностики значна частина онкологічних хворих потребуватиме більш ефективної терапії, зокрема променевої [1, 2]. Прогрес у лікуванні онкологічних захворювань упродовж останнього часу забезпечувало впровадження сучасних технологій променевої дії на пухлину. Частота використання променевих методів лікування залежить від рівня технічного оснащення онкологічних закладів та інформованості суспільства про роль і можливості променевої терапії (ПТ).

Успіхи радіаційної онкології наприкінці ХХ — початку ХХІ сторіччя зумовлені, певною мірою, високими технологіями здійснення терапевтичного опромінення, які забезпечують більш раціональний дозовий розподіл у пухлинах та нормальних навколишніх тканинах. Важливою частиною технологічного ланцюжка підготовки і проведення ПТ є передпроменева топографічна підготовка (ПТП). Від точності знання топографії органів і тканин тіла хворого залежить підведення потрібної дози до заданої мішені, тому контроль якості проведеної ПТП є важливою частиною програми гарантії якості ПТ. Нещодавно поширилися для