

В.С. Іванкова

Можливості променевої терапії злоякісних пухлин на сучасному етапі

Інститут онкології
АМН України,
м. Київ

Capabilities of radiation therapy for malignant tumors at present

Променева терапія (ПТ) є основним методом лікування злоякісних новоутворів більшості локалізацій. У багатьох країнах радіотерапевт вважається єдиним фахівцем, який може лікувати рак будь-якої стадії поширення. Хірургічний метод лікування має обмежені можливості, кількість операбельних хворих при різних формах злоякісних пухлин після первинного відбору не перевищує 15–50 %. У розвинутих країнах 75–85 % всіх онкологічних хворих одержують ПТ у вигляді основного та комбінованого лікування [1].

Відомо, що комбіноване лікування (КЛ) — це комбінація двох рівноцінних за значенням компонентів терапії, найчастіше — радикального оперативного втручання і ПТ, адекватної поставленим завданням за критеріями об'єму опромінюваної мішені, рівнем сумарних поглинутих доз, методикою їх поділу, а також із відповідною до цих параметрів величиною інтервалу між компонентами комбінованого методу [2, 3].

При лікуванні онкологічного хворого паралельно чи послідовно використовуються локальні, локорегіонарні та системні методи протипухлинної дії. Їх підрозділяють на основні та допоміжні. До основних методів лікування відносять хірургію, ПТ та хемотерапію. До допоміжних — різні види коригувальної терапії типу лікування імуномодуляторами та гормонотерапії [4, 5].

Мета ПТ як складової комбінованого методу — профілактика локорегіонарного рецидиву та віддалених метастазів. Головним завданням ПТ у КЛ є дія на субклінічні осередки пухлинного зростання. Мішенями передопераційної дії випромінювання є клінічні та

субклінічні зони пухлини, післяопераційної — субклінічні осередки та окремі життєздатні пухлинні клітини чи їх комплекси в зоні оперативного втручання.

Подовження інтервалу між етапами КЛ негативно впливає на віддалені результати. Так, наприклад, при КЛ з передопераційною ПТ у хворих на рак грудної залози (РГЗ) показники 5-річного виживання знижуються при подовженні терміну виконання операції від 1 до 4 тижнів. За наявності хоча б одного метастазу таке подовження інтервалу знижує показник 5-річного виживання в 2 рази [2]. Крім цього, терміни репопуляції після передопераційного опромінювання складають 2–3 тижні. Якщо до цього часу не видалити пухлину, то в рані, лімфатичних вузлах, кровоносному руслі залишаться найстійкіші стовбурові клітини, які зведуть нанівець ефект опромінювання. Ці ж 2–3 тижні необхідні для відновлення нормальних тканин після променевих ушкоджень. Через такий інтервал операцію виконують при звичайному стандартному опромінюванні. При використанні високих доз за фракцією (наприклад, 4 рази по 4–5 Гр) оперативне втручання проводять через 24–48 годин, тобто до появи променевих реакцій [6].

Не підлягає сумніву той факт, що чим вищою є доза, тим більше ушкоджується пухлина і, звичайно, тим кращих результатів можна досягти. Втім, просте нарощування дози неможливе через небезпеку ушкодження нормальних тканин і підвищення ризику тяжких післяопераційних ускладнень. Разом із тим очевидно, що доза, нижча ніж 40 Гр, не здатна забезпечити розв'язання завдань, які постають перед ПТ як компонентом КЛ [6, 7].

У післяопераційному періоді слід опроміювати зони субклінічного поширення чи регіонарного метастазування пухлини, в яких не проводили оперативного втручання (наприклад, надключичні й парастернальні лімфатичні вузли при РГЗ, здухвинні та парааортальні вузли при раці матки). Оскільки в цих випадках опромінювання спрямоване на субклінічні мікроосередки пухлини і має елективний характер, дози опромінення можуть бути в межах 45–50 Гр. Іноді використовують іонізуючі випромінювання в до- і післяопераційний періоди. В цих випадках сумарні осередкові дози складаються з дози, підведеної до операції (перший курс), і дози, застосованої після неї (другий курс), і зазвичай досягають 60–70 Гр (з урахуванням інтервалу між закінченням першого і початком другого курсів). Показаннями до призначення такого лікування може бути виявлення після операції несприятливих прогностичних факторів (нерадикальне видалення пухлини та її метастазів, наявність пухлинних інвазій кровоносних судин та ін.) [5, 8]. При умовно-радикальних чи нерадикальних операціях ПТ має зовсім інший зміст і потребує іншого методичного підходу.

Як самостійний метод радикальну ПТ проводять при радіочутливих пухлинах (лімфоми, рак шийки матки, рак шкіри, рак вагіни, носоглотки, губи та ін.) або в разі потреби уникнути операцій, що призводять до каліцтва (рак язика, пухлини голови, шиї).

Слід зауважити, що на ранніх стадіях захворювання, наприклад, при раці гортані та шийки матки показники виживаності за допомогою операцій майже відповідають показникам, отриманим при ПТ. Однак після опромінювання, на відміну від операцій, частково чи повністю зберігається функція органа (наприклад, голос). Широкі показання до ПТ на сучасному етапі пояснюються можливістю використання її як при операбельних, так і при неоперабельних формах пухлин, а також неухильним підвищенням ефективності різних методів ПТ [1, 9].

Одним із шляхів зростання ефективності ПТ і подолання радіорезистентності пухлини є оптимізація дозово-погодинного розподілу ефективних доз шляхом нетрадиційного фракціонування. Мета цього методу — максимальне

збільшення ураження пухлини при мінімальному ушкодженні навколишніх нормальних тканин, іншими словами — розширення радіотерапевтичного інтервалу. Прикладом нетрадиційного фракціонування є динамічне суперфракціонування, при якому використовують режим подовженого опромінювання, що створює умови для більшої ймовірності збігу променевої дії з радіочутливими фазами циклу пухлинних клітин. Розроблена методика динамічного фракціонування відзначається тим, що високі дози використовуються на початку курсу для пригнічення зростання більшості оксигенованих клітин пухлини, а наступні фракції розраховані на нівелювання кисневого ефекту й пригнічення репарації в пухлині [4, 9].

Методики динамічного фракціонування дози, створені в Інституті онкології АМНУ, виявились ефективнішими, особливо при застосуванні їх на апаратах низької потужності типу «Selectron», ніж класичне фракціонування при гінекологічному раці. Динамічне фракціонування істотно підвищило ефективність опромінення за рахунок збереження сумарних осередкових доз (СОД) без збільшення променевих реакцій нормальних тканин.

Так, при раці шийки матки використання суперфракціонування при внутріпорожнинному компоненті поєднаної ПТ забезпечило індекс ушкодження пухлини до 93,4 % і зменшення частки життєздатної паренхіми до $5,9 \pm 1,8$ %. При термінах спостереження до 2 років безрецидивний період склав 87,88 %.

У випадках раку ендометрія, який вважається відносно радіорезистентним, використання динамічного фракціонування дозволило збільшити 5-річне виживання хворих до 74,2 %, а за відсутності метастазів у лімфовузлах — до 80,7 %. Поряд із цим стандартне класичне опромінювання хворих на рак ендометрія дало 5-річне виживання 66,9 %.

Сутність методу динамічного фракціонування полягала у використанні високих фракційних доз, зменшенні їх величини в динаміці, скороченні кількості фракцій і зниженні сумарних доз у точці планування.

Крім нетрадиційного розподілу дози в часі, наша клініка набула досвіду застосування різних варіантів моно- і полірадіомодифікації

чутливості пухлин та нормальних тканин. Цей досвід дозволяє оцінити ефективність електрооакцепторних сполук, зокрема, метронідазолу, а також гіпертермії, гіперглікемії, застосування протипухлинних препаратів, інгібіторів репарації, імуномодуляторів, інших протекторів.

За останні 20 років збільшився інтерес до досліджень у використанні ПТ в поєднанні з гіпертермією. Терморадіотерапію успішно використовують при лікуванні пухлин різних локалізацій (меланома, рак прямої кишки, РГЗ, пухлини голови й шиї, саркоми м'яких тканин та ін.). Науковий пошук спрямований на виявлення ефективного поєднання теплового та йонізувального випромінень залежно від морфологічної форми пухлини, її локалізації та поширення, послідовності й тривалості сеансів гіпертермії, а також температури нагрівання.

У більшості досліджень термопроменевого лікування в 1,5–2 рази частіше приводить до одужання, ніж ПТ [9, 10].

Заслугує особливої уваги ідея оптимізації ПТ шляхом одночасного використання не тільки радіо- і термосенсибілізуювальних агентів, але й фармакологічних засобів. Останні можуть використовуватись як моно- та полірадіомодифікації. Найбільшу клінічну цінність як радіомодифікатори мають фторпіримідини, а саме 5-фторурацил (5-ФУ). Такий досвід радіомодифікації все більше поширюється в світі.

В Інституті онкології АМН України близько 10 років 5-ФУ використовують як синхронізатор клітинного циклу. За цей час нами був експериментально доведений радіомодифікуювальний ефект 5-ФУ та встановлені дози препарату, які можуть використовуватись для підвищення радіочутливості новоутвору, вивчений променевий патоморфоз пухлини після ПТ із застосуванням радіомодифікаторів в експерименті та клініці. Встановлено, що використання 5-ФУ в поєднанні з іонізувальним опроміненням вірогідно підвищує ефективність ПТ. В умовах використання хемопроменевої терапії та гіпертермії було виявлено синергізм їх антибластомної дії, що дозволило досягти 9-кратної девіталізації порівняно з інтактними пухлинами контролю [11]. В клініці використання радіомодифікаторів

дало можливість збільшити 5-річне виживання хворих на рак тіла матки на 16 %, а при відсутності метастазів у регіонарні лімфовузли — на 25 %.

На сучасному етапі у відділенні радіології широко використовується полірадіомодифікація, тобто крім 5-ФУ як синхронізатора клітинного циклу застосовується цисплатин як інгібітор репарації, а також метотрексат.

Бурхливий розвиток клінічної фармакології останніх років сприяв появі нових цитостатиків із принципово іншими механізмами протипухлинної активності, що дозволяє використовувати їх у режимі монокерапії. Одним із таких цитостатиків є капецитабін (кселода) [12, 13]. Головна перевага цього препарату — його застосування для пероральної терапії. Принцип дії тумороактивованого протипухлинного препарату капецитабіну полягає в більш високій активності ферменту тимідинфосфорилази у злоякісних клітинах порівняно зі здоровими, що веде до перетворення капецитабіну в 5-ФУ переважно в тканині пухлини. Тривале введення 5-ФУ (протягом 24–48 годин) чи безперервна інфузія в низьких дозах за протипухлинною ефективністю переважає його струменеве введення. Це було показано при лікуванні РГЗ та прямої кишки [13, 14]. На жаль, безперервна інфузія дорого коштує, є технічно важкою, незручною, а також супроводжується ускладненнями, які виникають при наявності постійного катетера. Тому пероральне призначення фторпіримідинів — прекрасний метод, який дозволяє імітувати механізм дії подовженої або безперервної інфузії 5-ФУ. За рахунок особливого тумороактивованого механізму дії капецитабін перетворюється на 5-ФУ після повного всмоктування в травному тракті при триетапному ферментному процесі.

У печінці у вигляді незмінної молекули відщеплюється карбаматний бічний ланцюг, що полегшує всмоктування в травному тракті.

Після проміжного настає кінцевий етап активації з утворенням 5-ФУ, який каталізується тимідинфосфорилазою тканини злоякісної пухлини. Активність тимідинфосфорилази корелює із швидким зростанням пухлини, агресивною пухлинною інвазією і несприятливим

прогнозом для хворого. Отже, особливі переваги від лікування капецитабіном мають одержати пацієнти із поганим прогнозом.

Тумороселективний механізм активації капецитабіну був продемонстрований у хворих на карциному товстої кишки. Пацієнти, які одержували капецитабін до операції, мали значно більш високу концентрацію 5-ФУ в пухлині, ніж у навколишніх здорових тканинах. Найчастішими побічними діями були діарея, нудота та долонно-підшовна еритродизестезія [13].

Нині в Інституті онкології використовується кселода в лікувальних дозах при різних локалізаціях пухлини (РГЗ, рак прямої кишки та гінекологічний рак).

Разом із цим ми розробляємо режими й дози прийому кселоди з метою радіомодифікації при ПТ злоякісних пухлин.

Крім ПТ й хірургії, за допомогою яких досягають місцево-регіонарної дії на пухлину при лікуванні злоякісних новоутворів, також як метод системної протипухлинної дії застосовують хемотерапію. Необхідність системної дії пояснюється схильністю більшості злоякісних новоутворів до гематогенного й лімфогенного метастазування (наприклад РГЗ, рак яєчників та ін.). Дослідження показали, що навіть при мінімальних розмірах пухлини (до 1 см) при РГЗ у крові та лімфі циркулюють пухлинні клітини та утворюються клінічно невидимі мікрометастази у віддалених органах.

За даними деяких вчених, при виконанні тільки хірургічного або променевого лікування при РГЗ менше 10 % хворих доживають до 5 років. Використання комбінованого (хірургічного і променевого) лікування збільшує цей показник до 20 % [15].

Оскільки в більшості хворих на місцевопоширений РГЗ розвиваються віддалені метастази, це дає підстави вважати, що на час встановлення діагнозу мікрометастази є майже в усіх хворих, тому лікування повинно включати застосування методу системної дії.

Так, лікування РГЗ в Інституті онкології АМН України розпочинається із системної поліхемотерапії (ПХТ). З метою зменшення можливих ускладнень необхідну дозу хемопрепаратів вводять за 2 блоки через 8 днів.

Схема має такий вигляд: доксорубіцин — 30 мг/м² (внутрієнно на 1-й та 8-й дні), циклофосфан — 700 мг/м² (внутрієнно на 1-й та 8-й дні), 5-ФУ — 500–600 мг/м² (внутрієнно на 1-й та 8-й дні). Далі виконують дистанційну променеву терапію (ДПТ). Повторний курс такої «модифікованої» схеми (САФ) проводять після закінчення повного курсу ДПТ (2 етапи). Наступні курси ПХТ здійснюють кожні 4 тижні. Загальна кількість курсів ПХТ складає від 3 до 6.

Системну дію ПХТ як компонент комплексного хемопроменевого лікування використовують і при певних видах гінекологічного раку.

Відомо, що найнесприятливіші прогнози хвороби спостерігаються в пацієнток віком до 40 років із поширеністю пухлинного процесу в межах III–IV стадій при наявності в них пухлини низького ступеня диференціації. Одним із шляхів підвищення ефективності лікування зазначеного контингенту хворих є застосування ПХТ, здатної підсилювати місцево-регіонарну дію ПТ та знищити мікрометастази за межами зон променевої дії [5, 16]. В Інституті онкології АМНУ в такому разі використовують: цисплатин — 75 мг/м² на 1-й день, блеоміцин — 40 мг/м² на 1-й та 8-й дні, 5-фторурацил — 600–800 мг/м² на 1-й день.

Крім усіх методів, які підсилюють променеве ушкодження пухлини для підвищення її радіочутливості, існують різні радіотерапевтичні пристрої, які класифікуються за деякими ознаками, у тому числі й за типом випромінення (фотони, електрони, нейтрони та ін.). Таким є лінійний прискорювач «Меватрон КД2» («Siemens», Німеччина), в якому використовуються пучки гальмівного випромінення для зовнішнього лікування пухлин [1]. Основна перевага цього апарата полягає в тому, що він може працювати на великих потужностях (від 6 до 25 МеВ), на відміну від вітчизняних апаратів типу РОКУС (1, 25 МеВ), а також містить пучки фотонів і електронів, що дає можливість лікувати глибоко розташовані пухлини (на 6–13 см від поверхні шкіри).

Наявність симулятора «Sim View 3000», який входить до комплекту разом із лінійним прискорювачем, дозволяє виконати точну передпроменеву топографічну підготовку хворих

і точно відтворити сеанс опромінювання на апараті «Меватрон КД2».

Чітке обмеження гальмівного пучка лінійного прискорювача, фізичне зменшення півтіні дає мінімальне променеве навантаження на шкіру та навколишні здорові тканини. Більш висока проникна властивість цих променів у тканині робить їх зручними при лікуванні великих та глибоко розташованих новоутворів. Завдяки згаданим характеристикам збільшується радіочутливість пухлини, і тим самим зростає відсоток регресії новоутвору [9,10].

За допомогою лінійного прискорювача «Меватрон» КД2 в Інституті онкології АМНУ близько 4 років лікують пацієнтів із пухлинами кісток та м'яких тканин, голови й ший, хворих на рак шийки та тіла матки, РГЗ, розробляються методики лікування раку стравоходу. Протягом цього часу розроблена і впроваджена в клінічну практику технологія передпроменевої топографічної підготовки та сучасна технологія ПТ названих вище локалізацій.

Відзначаючи досягнення ПТ, слід зауважити, що вони дозволили вилікувати мільйони онкологічних хворих на планеті. Це пов'язано з удосконаленням апаратури, використанням нових видів і способів опромінювання, а також зростанням клінічного досвіду радіологів. Найперспективнішим зараз є напрямок використання досягнень фундаментальної та клінічної радіобіології, тобто керування радіочутливістю за допомогою радіомодифікувальних агентів.

Добрих результатів також слід чекати і від впровадження в клінічну практику досягнень клітинної радіобіології, яка перш за все обґрунтовує нові режими фракціонування.

На сучасному етапі слід також розробляти проблеми використання радіомодифікувальних агентів при застосуванні індивідуальних режимів фракціонування з метою сприяти оптимізації ПТ майбутнього.

Література

1. Лучевая терапия в лечении рака: Практик. рук-во: Пер. с англ. (Radiotherapy in Cancer Management: A practical manual. — Cambridge: University Press, 1997). — М.: Медицина (ВОЗ), 2000. — 338 с.
2. Дарьялова С.Л., Бойко С.Л., Черниченко А.В. // Рос. онкол. журн. — 1998. — № 3. — С. 76–79.

3. Дарьялова С.Л., Бойко С.Л., Черниченко А.В. // *Вопр. онкол.* — 1997. — Т. 43, № 5. — С. 496–499.
4. Дарьялова С.Л. // *Рос. онкол. журн.* — 1999. — № 5. — С. 51–55.
5. Вишневская Е.Е., Косенко И.А. // *Вопр. онкол.* — 1999. — Т. 45, № 4. — С. 420–423.
6. Бохман Я.В., Вишневский А.С., Максимов С.Я., Урманчеева А.Ф. и др. // *Там же.* — 1997. — Т. 43, № 1. — С. 39–46.
7. Вишневская Е.Е., Океанова Н.И., Мотылевич О.П. // *Там же.* — 1999. — Т. 45, № 4. — С. 416–419.
8. Лучевая терапия злокачественных опухолей: Рук-во для врачей / Под ред. Е.С. Киселевой. — М.: Медицина, 1996. — 459 с.
9. Бойко А.В., Голдобенко Г.В., Канаев В.И. и др. // *Вопр. онкол.* — 1995. — Т. 41, № 2. — С. 83–90.
10. Дарьялова С.Л., Бойко С.Л., Черниченко А.В. // *Рос. онкол. журн.* — 2000. — № 1. — С. 48–55.
11. Шишкіна В.В., Іванкова В.С., Воробйова Л.І. та ін. // *Онкол.* — 2000. — Т. 2–3. — С. 185–190.
12. Ермакова Н.А. // *Практ. онкол.* — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 211–219.
13. Trelves C. Efficacy and safety of Xeloda[®] as first-line treatment in colorectal cancer: pooled data from two large phase III trials. Presented during a satellite symposium to ECCO 10, Vienna (Austria), 1999.
14. Perez E.A. // *Semin. Oncol.* — 1999. — Vol. 26, № 26, Suppl. 12. — P. 1–10.
15. Довгалюк А.В. Рак молочной железы. — СПб.: Полисан. — 2001. — 200 с.
16. Fujii T., Naito H., Kioka H. et al. // *Jan To Kaga Ku Ryoho.* — 1995. — P. 99–103.

Дата надходження: 17.04.2003.

Адреса для листування:
Іванкова Валентина Степанівна,
Інститут онкології АМНУ, вул. Ломоносова, 33/43, Київ,
61022, Україна