

запропонованою методикою практично не спостерігається променевих реакцій та ускладнень, пов'язаних з радіаційним ураженням органа.

Променеве лікування може бути використано навіть при значних порушеннях функції печінки, тобто у тих випадках, коли хемотерапія протипоказана.

Поєднання ЕЛХТ з ПТ більш ефективно порівняно з системною ПХТ з наступною ПТ. Виражається це у поліпшенні віддалених результатів лікування хворих з метастатичним ураженням печінки.

Література

1. Щербенко О.И. // *Мед. радиол.* — 1986. — № 1. — С. 53–58.
2. Гранов А.М., Борисов А.Е. // *Хирург.* — 1986. — № 4. — С. 80–86.
3. Ingold G.A., Rebol G.B., Kaplan N.S. et al. // *Amer. Roentgenol.* — 1965. — Vol. 93. — P. 200–208.
4. Комов Д.В., Роцин Е.М. // *Вопр. онкол.* — 1984. — № 6.
5. Lightdale C.G., Wasserg, Coleman M. et al. // *Cancer (Philad.)*. — 1979. — Vol. 43. — P. 174–181.
6. Семікоз Н.Г., Тараненко М.Л., Куква Н.Г. // *УРЖ.* — 2007. — Т. XV, вип. 2. — С. 185–186.

Е.А. Дьоміна¹, В.С. Іванкова²

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

² ДУ «Національний інститут раку», Київ

Генетичні основи розвитку радіогенних пухлин та деякі аспекти їх променевої терапії

Genetic foundation of radiogenic tumor development and some aspects of their radiation therapy

Summary. The role of instability of human cell genome in initiation of radiation cancerogenesis was analyzed. Genetic predisposition of individuals to high radiationsensitivity in combination with reduced reparative capabilities of the cells, organism reactivity, changes in cellular and humoral immunity promote by an order of magnitude greater risk of cancerogenesis.

Key words: genetic foundation of development, radiogenic tumors, radiation therapy.

Резюме. Проаналізована ведуча роль нестабільності геному кліток людини в ініціації радіаційного канцерогенезу. Генетична предрасположеність індивідуума до високої радіаційної чутливості в поєднанні з зниженими репаративними можливостями кліток, реактивністю організму, змінами клітинного та гуморального імунітету сприяє підвищенню канцерогенного ризику приблизно на порядок.

Ключові слова: генетичні основи розвитку, радіогенні пухлини, променева терапія.

Ключові слова: генетичні основи розвитку, радіогенні пухлини, променева терапія.

У наш час досягнуто значного прогресу в розумінні механізму канцерогенезу, зокрема й радіаційного. Накопичено великий масив фактичних даних, що свідчать про визначальну роль у розвитку раку змін генетичного матеріалу клітин.

Рак — генетично детерміноване захворювання, яке виникає внаслідок порушення нормальної регуляції росту клітин під впливом найрізноманітніших мутацій.

Більшість пухлин індукується виключно мутаціями у соматичних клітинах, проте деякі види раку можуть бути зумовлені спадковими мутаціями, тобто такими, що передаються статевими клітинами від покоління до покоління [1]. Спадкові пухлини, детерміновані одним геном, складають всього 5,0–7,0 %, а основна частина — це мультифакторіальні пухлини, які розвиваються під впливом генетичних і зовнішньосередовищних факторів, зокрема радіаційних. Розвиток пухлини розпочинається з ініціюючої мутації, що порушує механізми регуляції розмноження клітин. Залежно від типу клітинної ініціюючої мутації може експресуватися відразу чи після латентного періоду. Стадія прогресії — набуття інвазивності, тобто властивості пухлинних клітин проростати в навколишню нормальну тканину, порушуючи її функції. Набуття інвазивності потребує додаткових мутацій. І, нарешті, останньою стадією у прогресії новоутвору є метастазування — міграція клітин початкової пухлини і утворення вторинних пухлин. Прогресія пухлини — багатоступінчастий процес і для розвитку метастазів необхідне нагромадження ще кількох соматичних мутацій. Більшість видів раку мають клональне походження, тобто розвиваються з поодинокі аномальної клітини. Такий механізм властивий для ініціюючої мутації. В міру того, як у первинній пухлині, клональний за походженням, розвивається генетична нестабільність, у різних пухлинних клітинах можуть виникати вторинні мутації, що у подальшому ускладнює проведення протипухлинної терапії. Вторинні мутації є результатом генетичної нестабільності, яка виникає внаслідок втрати контролю над реплікацією або репарацією ДНК. Мутації в генах, що контролюють репарацію ДНК, можуть також втягуватись у процес ініціації або прогресії пухлини.

Зміна умов функціонування геному, зниження ефективності репараційних процесів підвищує відповідно рівень генетичної нестабільності, прояви якої різні — від підвищеної мутабельності окремих генів до порушення розвитку цілого організму [2]. Із збільшенням нестабільності геному пов'язують накопичення мутацій у генах, які контролюють клітинний ріст чи клітинну загибель, підвищення частоти хромосомних перебудов у пухлинних клітинах [3].

Таким чином, розвиток раку супроводжується акумуляцією генетичних змін, ранньою ознакою яких є нестабільність геному. Геномні порушення детермінують і моделюють зловідомий фенотип, метастатичний потенціал, швидкість прогресії пухлини та резистентність до протипухлинної терапії. Загальним і характерним для прогресії пухлинного росту є підвищення генетичної гетерогенності незалежно від етіологічного фактора малігнізації.

Існують два основних класи генів, що відповідають за ініціацію раку, проте механізми їх участі у зловідомій трансформації клітин прямо протилежні. Перші — це онкогени чи гени прискорення росту, мутації в яких проявляються фенотипічно як домінантні. Тобто мутантний онкоген стимулює безперервний ріст клітин, незважаючи на присутність нормальної алелі. У нормі

онкогени перебувають у відносно низькоактивному стані і тому їх називають протоонкогенами. Білкові продукти цих генів беруть участь у регуляції процесів апоптозу, проліферації, міжклітинної взаємодії та ін. У випадку підвищення кількості цих білків у результаті мутації одного з алелів гена клітина піддається злоякісній трансформації. Другі — гени-супресори пухлинного росту (антионкогени), запобігають розмноженню клітин.

Таким чином, онкогени викликають злоякісне переродження клітин при збільшенні експресії, а гени-супресори — при її зниженні або повному виключенні. Крім того, у розвитку злоякісних новоутворів беруть участь епігенетичні механізми, направлені на зміну не структури, а функції генів. Важливим джерелом онкогенів є хромосомні перебудови. На сьогодні відомо понад 100 таких онкогенів. Нестабільність хромосом — одна із найпоказовіших характеристик пухлин, що перероджуються.

У зв'язку із Чорнобильською катастрофою проблема розвитку радіогенних пухлин набула особливої актуальності. Як зазначено вище, визначну роль у ініціації канцерогенезу відіграє нестабільність геному. Канцерогенні ефекти опромінення пов'язані, головним чином, з мутагенною дією на стадії ініціації (UNISCEAR, 2000). У цілому, іонізуювальне випромінювання відносять до повних канцерогенів, бо вони здатні реалізувати свій неопластичний потенціал на всіх етапах пухлинного процесу. Участь радіації може відтворюватись також у здійсненні тільки одного з етапів канцерогенезу. Таким чином, іонізуювальне випромінювання може ініціювати і викликати появу нових пухлин та/або прискорювати процеси злоякісної трансформації, розвиток яких на початку не був радіаційно індукованим [4]. Обидва процеси розглядаються як наслідок дії факторів Чорнобильської катастрофи. Для низьких доз радіації головною є промоторна функція, для високих — індукуюча [5]. При цьому передбачають, що радіаційно-індукована інактивація генів-супресорів проходить шляхом утворення делецій, а активація протоонкогенів — точкових мутацій або хромосомних перебудов. За даними літератури, хромосомні аберації відіграють важливішу роль у розвитку радіогенного канцерогенезу, ніж точкові мутації [6]. У 1977–1988 рр. було організовано широкомасштабне цитогенетичне дослідження понад 3000 жителів країн Північної Європи, а далі до середини 90-х — спостереження за рівнем онкологічної захворюваності серед даного контингенту. Встановлено, що ризик виникнення злоякісних пухлин різних локалізацій у 2,7 разу вище у людей з високою частістю хромосомних аберацій порівняно із людьми з нормальними цитогенетичними показниками [7].

У низці випадків виявляють генетичну схильність до високої радіаційної чутливості, яка у поєднанні із зниженими репаративними можливостями клітин, порушеннями регуляції клітинного циклу, реактивністю

організму, відхиленнями у показниках клітинного і гуморального імунітету сприяє підвищенню канцерогенного ризику майже в 10 разів [8].

Підвищення індивідуальної радіаційної чутливості на генетичному рівні порівняно із середньопопуляційними показниками є фактором ризику виникнення радіогенного раку. При цьому низка ендо- і екзогенних факторів можуть модифікувати індивідуальну радіочутливість і, відповідно, схильність до розвитку злоякісних новоутворів [7].

Відомо, що опромінення індукує ширший спектр генетичних ушкоджень порівняно з хемічними факторами. Крім того, ефективність радіаційної дії залежить від щільності іонізації. Так, щільноіонізуювальні випромінювання викликають більший порівняно з рідкоіонізуювальними питомий вихід важкорепарованих подвійних розривів ДНК, збільшуючи кількість трансформованих клітин з онкогенними потенціями. Наприклад, нейтрони характеризуються як сильний ініціатор і промотор [9].

Все сказане вище, на нашу думку, спонукає до перегляду схем променевої терапії, а також корекції стандартних методів лікування пацієнтів з пухлинами радіаційного генезу [10]. Це стосується насамперед онкологічних хворих, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи: ліквідаторів і мешканців радіаційно забруднених територій. Показано, що радіаційні наслідки Чорнобильської катастрофи призвели до змін у перебігу і структурі онкологічної захворюваності населення України [11]. Перш за все, рак став більш агресивним і задавленим. Найважливішим із радіаційних ефектів визнано збільшення частоти раку щитоподібної залози в цілому по всій Україні. Констатовано зміни також з боку органів жіночої репродуктивної системи. Так, запальні процеси у мешканок територій радіаційного контролю збільшилися на 20 %; більше як удвічі зросла захворюваність на доброякісні новоутвори внутрішніх статевих органів (кісти яєчників, фіброміоми матки, дисплазії шийки матки і т. ін.), збільшився приріст раку (приріст раку тіла матки значно перевищив темпи приросту злоякісних новоутворів жіночої репродуктивної системи, включаючи рак грудної залози) [12]. Вищеописані особливості виникнення радіогенних пухлин можуть зумовити відповідну корекцію їх променевої терапії, яка, на нашу думку, має бути пов'язана насамперед з вивченням фенотипічного профілю пухлини і співвідношенням її радіочутливості та індивідуальної радіочутливості пухлиноносця [13]. Запропонований нами підхід спрямований на підвищення ефективності і відповідно удосконалення променевої терапії хворих з пухлинами радіаційного генезу.

Література

1. Макконки Э. *Геном человека*. — М.: Техносфера, 2008. — 288 с.
2. Jackson A.L., Loeb L.A. // *Genetiks*. — 1998. — Vol. 148. — P. 1483–1490.

3. Christians F.C., Newcomb T.G., Loeb L.A. // *Prev. Med.* – 1995. – Vol. 24. – P. 329–332.
4. Гофман Дж. Чернобыльская авария: радиационные последствия для настоящего и будущего поколений. — Минск: Вышэйшая шк., 1994. — 574 с.
5. Бурлакова Е.Б., Голощапов А.Н., Горбунов Н.В. и др. // *Радиац. биол. Радиожол.* — 1996. — № 4. — С. 610–631.
6. Стрельцова В.Н., Москалев Ю.И. *Отдаленные последствия радиационного поражения. Бластоогенное действие.* — М.: ВИНТИ, 1985. — Т. 5. — 181 с.
7. Hagmar L., Brogger A., Hansteen I. et al. // *Cancer Res.* — 1994. — Vol. 54. — P. 2919–2922.
8. Streffer C. // *Strahlenther. Onkol.* — 1997. — Vol. 173. — P. 462–468.
9. Дьоміна Е.А., Дружина М.О., Рябченко Н.М. *Індивідуальна радіочутливість людини.* — К.: Логос, 2006. — 126 с.
10. Дьоміна Е.А., Іванкова В.С., Козаренко Т.М. // *Промен. діагност., промен. тер.* — 2005. — № 4. — С. 53–57.
11. Romanenko A.Ye., Nyagu A.I., Loganovsky K.N., Vazyka D.A. // *Internation. J. of Radiat. Med.* — 2000. — Vol. 1, №5. — P. 3–25.
12. Іванкова В.С. *Особенности течения и лечения гинекологического рака в постчернобыльский период // 10 лет после аварии на ЧАЭС / научные труды Укр. НИИ онкол. и радиол.* — К., 1997. — С. 64–65.
13. Іванкова В.С., Деміна Э.А., Гриневич Ю.А. *Клинические и генетические аспекты индивидуальной радиочувствительности онкологических больных // Матер. V съезда онкологов и радиол. СНГ, (Ташкент, 14–16 мая 2008 г.).* — Ташкент, 2008. — С. 46.

В.С. Іванкова, І.Ю. Лялька, Г.М. Шевченко, Н.П. Доценко, В.З. Губська

ДУ «Національний інститут раку», Київ

Консервативна терапія плоскоклітинного раку анального каналу

Conservative therapy for squamous cell anal cancer

Summary. The authors prove the role of Laferone in complex treatment for squamous-cell anal cancer (SCAC). A new method of SCAC treatment combining radiation therapy with radiomodifying effect of Xeloda, Phthorafurum and proapoptic, antiproliferative and antimetastatic effect of Laferone was worked out.

Key words: squamous-cell cancer, anal canal, radiation therapy, radiomodification.

Резюме. В статтю аргументована роль лаферона в комплексному ліченні плоскоклітинного раку анального каналу (ПРАК). Розробтан новий метод лічення ПРАК, в основі которого об'єднання дійствий лучевої терапії (ЛТ) с радіомодифіцирующим ефектом кселоды, фторафура и проапоптическим, антипролиферативным и антиметастатическим действием лаферона.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, анальный канал, лучевая терапия, радиомодификация.

Ключові слова: плоскоклітинний рак, анальний канал, променева терапія, радіомодифікація.

Рак анального каналу (РАК) становить від 2 до 5 % злоякісних новоутворів прямої кишки. Це захворювання належить до рідкісних злоякісних новоутворів травного тракту [1]. Проте розробка ефективних методів його лікування є надзвичайно актуальною проблемою, адже 34 % хворих помирає протягом року після встановлення діагнозу [2].

У структурі онкологічної захворюваності в Україні рак анального каналу окремо не представлений. За даними Національного канцер-реєстру, захворюваність на рак прямої кишки та ануса в 2006 р. складала 18,6 на 100 000 жителів України. Відмічено неухильне зростання захворюваності: в 2001 р. — 16,6 випадків на 100 000 населення, 2002 — 17,3, 2003 — 18,3, 2004 — 19, 2005 — 19,2 [2].

До 1980 р. єдиним радикальним методом лікування плоскоклітинного раку анального каналу (ПРАК) була черевно-промежинна екстирпація (ЧПЕ) прямої кишки, доповнена у разі необхідності операцією Дюкена (пахова лімфаденектомія). За даними різних авторів, 5-річна виживаність пацієнтів після ЧПЕ складає в середньому не більше 50 % [3]. З часом були розроблені методи консервативного та комбінованого лікування плоскоклітинних аноректальних карцином з використанням різних технологій хемопроменевої терапії (ХПТ).

Дослідженнями багатьох науковців [1, 4–6] доведена ефективність променевої і хемопроменевої терапії ПРАК. Відносно висока радіочутливість епідермоїдних карцином анального каналу дозволяє за допомогою іонізуючого випромінювання у комбінації з цитостатичною терапією досягти результатів, які успішно конкурують з ефектом хірургічного та комбінованого лікування (табл. 1, 2).

Перевагою консервативної терапії є можливість досягти лікувального ефекту зі збереженням функції замикального апарату прямої кишки. Ефективність ХПТ на початкових стадіях ПРАК не викликає сумнівів і розглядається як радикальний спосіб лікування [1, 3, 6].

Рандомізовані дослідження останніх років [5, 6] продемонстрували перевагу ХПТ у лікуванні поширених карцином анального каналу (табл. 3).

Одним із векторів розвитку сучасної радіоонкології є розробка комплексних технологій лікування поширених онкологічних захворювань, які поєднують місцево-деструктивні впливи, хемо- та біотерапію. Публікації останніх років свідчать про позитивну роль цитокінів, насамперед ІНФ, у комплексному лікуванні низки онкологічних захворювань [7]. Відкриття антитканцерогенної дії ІНФ започаткувало дослідження його антинеопластичної та антиметастатичної активності, а також участі у формуванні протипухлинної резистентності організму [8].

Окремі автори пов'язують резистентність пухлин до антинеопластичної терапії з факторами, які впливають на апоптоз [9]. Застосування індукторів апоптозу має метою подолати резистентність до проапоптотичної дії іонізуючого випромінювання і цитостатичних препаратів на клітини злоякісних новоутворів і затримку радіаційно індукованого апоптозу в нормальних тканинах. Прогрес у з'ясуванні молекулярних механізмів апоптотичної загибелі клітин, позитивні