

представлені у табл. 1, вказують на зниження частоти всіх цитогенетичних показників, зокрема, на тенденцію до зниження під впливом інозину частоти променевих маркерів-дицентриків.

Використання інозину не змінює аномального характеру дозових кривих, але при певних значеннях індивідуальної радіаційної чутливості донора, дозозалежна ділянка (плато) може продовжуватися до верхньої межі діапазону малих доз. Наприклад, під впливом інозину дозова крива, побудована для індивідуума, ІРЧ якого за  $G_2$ -тестом дорівнює 24/100 метафаз, розташована нижче калібрувальної кривої для середньогрупових значень показників, але плато продовжується до дози 0,5 Гр (рис. 2).

Відомо, що певні досягнення в радіаційній онкології пов'язані з використанням результатів експериментальної радіобіології [10]. У дослідженні вперше встановлено радіозахисний ефект інозину на генетичному рівні соматичних клітин людини, а саме: рівень хромосомних аберацій, індукованих малими дозами  $\gamma$ -опромінення, знижується до значень спонтанного. Отримані результати свідчать, що радіозахисний ефект інозину реалізується за допомогою механізму стимуляції процесів пострадіаційного відновлення та є підґрунтям для включення інозину в комплекс лікувальних заходів при проведенні променевої терапії онкологічних хворих. Це дозволить знизити частоту і ступінь променевих реакцій та ускладнень з боку здорових тканин навколо пухлини і сприятиме проведенню ефективної протипухлинної терапії у повному обсязі.

Отже, радіопротекторний ефект інозину, встановлений на хромосомному рівні соматичних клітин людини, доцільно використовувати у променевій терапії онкологічних хворих.

### Література

1. Вартамян Л.П. и соавт. // *Мед. радиол. и радиац. безопасн.* — 2003. — Т. 48, № 5. — С. 62–66.
2. Domina E. // *Eur. J. Cancer.* — 2010. — Vol. 8, № 2. — P. 20.
3. Владимиров В.Г., Красильников И.И. // *Радиобиол.* — 1994. — Т. 34, № 1. — С. 121–127.
4. Вернигорова Л.А. и соавт. // *Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты.* — СПб: Фолиант, 2004. — С. 223–224.
5. Гудков С.В. и соавт. // *Радиац. биол. и радиоэкол.* — 2006. — Т. 46, № 6. — С. 713–718.
6. WHO. *Methods for the analysis of human chromosome aberrations* / Eds K.E. Buckton, H.J. Evans. Geneva: WHO, 1976. — 64 с.
7. *Biological dosimetry: chromosomal aberration analysis for dose assessment. Technical reports series № 260.* — Vienna: Int. Atomic Energy. — 1986. — 69 p.
8. Дьоміна Е.А., Дружина М.О., Рябченко Н.М. *Індивідуальна радіочутливість людини.* — К.: Логос, 2006. — 126 с.
9. Севанькаев А.В. *Радиочувствительность хромосом лимфоцитов человека в митотическом цикле.* — М.: Энергоатомиздат, 1987. — 160 с.
10. Ярмоненко С.П. // *Мед. радиол. и радиац. безопасн.* — 2006. — Т. 51, № 1. — С. 8–15.

<sup>1</sup> Е.А. Дьоміна, <sup>2</sup> В.С. Іванкова

<sup>1</sup> *Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ,*

<sup>2</sup> *Національний інститут раку, Київ*

## **Індивідуальна радіаційна чутливість пухлин та її цілеспрямована модифікація (радіобіологічні та клінічні аспекти)** **Individual radiation sensitivity of the tumors and its purposeful modification (radiobiologic and clinical aspects)**

**Summary.** The influence of different factors of formation of individual tumor radiosensitivity, which should be considered with the purpose of its modification, was investigated. The findings of the original radiobiological and clinical investigations of the use of radiotherapy adjuvant (hyperthermia) at combination radiation therapy for uterine body cancer are presented.

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

**Резюме.** Проаналізовано вплив різних факторів на формування індивідуальної радіочувствительності пухли, которые целесообразно учитывать с целью ее целенаправленной модификации. Приведены результаты собственных радиобиологических и клинических исследований по использованию адьюванта лучевой терапии — гипертермии при сочетанной лучевой терапии больных раком тела матки.

**Ключевые слова:** индивидуальная радиационная чувствительность, терморадитерапия, индивидуальное прогнозирование чувствительности, радиорезистентность, лучевая терапия.

**Ключові слова:** індивідуальна радіаційна чутливість, терморадитерапія, індивідуальне прогнозування чутливості, радіорезистентність, променева терапія.

У всьому світі відбувається повільне, проте неухильне, зростання онкологічної захворюваності, яка продовжує займати перше місце у переліку причин передчасної смертності як в економічно розвинутих, так і країнах, що розвиваються. Причини цього явища різні. У слаборозвинутих країнах — це низький рівень медицини та охорони здоров'я, а у високорозвинутих — збільшення середньої тривалості життя, що з віком підвищує ризик виникнення раку та збільшує його питому вагу серед інших причин смертності.

Променева терапія (ПТ) належить до основних методів лікування онкологічних захворювань. Це одна з найбільш наукомістких галузей медицини, що базується на новітніх досягненнях радіобіології, хімії, радіаційної фізики, техніки та ін.

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

Послаблення уваги радіобіологів до ушкоджувальних ефектів великих доз іонізуювальних випромінень (ІВ) пояснюється, насамперед, Чорнобильською катастрофою, внаслідок чого інтереси дослідників привертаються в бік вивчення дії ІВ у діапазоні малих доз.

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

На думку фахівців ВООЗ, у майбутньому через пізню діагностику значна частка онкологічних хворих потребуватиме ефективнішої ПТ [2]. На сьогодні в онкології використовуються практично всі види електромагнітних та іонізуючих випромінень, починаючи з 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 новоутвори та пухлинні клітини. Для розв'язання центрального завдання ПТ — максимального ураження пухлин при мінімальному пошкодженні навколишніх нормальних тканин — застосовуються різні методи та засоби, і саме шляхом їх удосконалення триває розвиток ПТ [3–5]. При цьому велике значення має врахування та впровадження досягнень у галузі фундаментальної і прикладної радіобіології.

Проте успіх ПТ злоякісних новоутворів у кожному конкретному випадку залежить, безперечно, від особливостей перебігу онкологічного процесу та реактивності організму. Пухлини однакової гістологічної структури, розміру та локалізації при одному і тому самому курсі терапевтичного опромінювання по-різному регресують у хворих. Це пов'язано 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 діапазоні доз, використовуваних у ПТ [6].

При опромінюванні клітинних культур, одержаних з різних пухлин, показана кореляція між нахилом початкової ділянки кривої виживаності клітин (коефіцієнт  $\alpha$ ) та ефективністю ПТ конкретної пухлини. Чим менше значення цього коефіцієнта, тим гірше виживається пухлина. Для клітинних ліній, отриманих з радіорезистентних пухлин (меланом і гемобластом), коефіцієнт  $\alpha$  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 їх здатність до відновлення від радіаційно-індукованих пошкоджень також різна.

Протягом тривалого часу вважалося, що повільна регресія притаманна радіорезистентним пухлинам, внаслідок чого вони недостатньо реагують на опромінення. У цьому зв'язку важливо відзначити, що клітини, які гинуть репродуктивно, після опромінювання здатні пройти у пухлині ще 5 мітозів, внаслідок чого розміри новоутвору можуть навіть збільшуватися. Оскільки пухлинні клітини гинуть у мітозі, то швид-

кість регресії залежить також від частки тих із них, що проліферують [5]. Це означає, що прямого кореляційного зв'язку між швидкістю регресії та радіочутливістю новоутвору може й не бути, бо в цьому випадку впливає мала швидкість зменшення кількості клітин у пухлині. Для окремих новоутворів виявлено, що висока швидкість зменшення їх об'єму є ознакою ефективності ПТ.

Таким чином, ознакою успішного лікування є не тільки початкова швидкість регресії пухлини, але й її об'єм наприкінці курсу ПТ. Це свідчить, що швидкість регресії новоутвору — об'єктивний прогностичний критерій у тому випадку, коли висока швидкість загибелі клітин супроводжується такою ж швидкістю їх втрати [5].

У працях І.І. Пелевіної, М.С. Joiner та інших [7–11] наводяться результати багаторічних досліджень з питань розробки методів індивідуального прогнозування чутливості пухлин до ПТ. Вивчено вихідну проліферативну активність пухлин різного типу (рак орофарингеальної зони, шлунка, стравоходу, прямої кишки, гліобластоми) у окремих хворих. Показано, що для деяких новоутворів високий вихідний рівень проліферативної активності є ознакою сприятливого прогнозу. Для всіх вивчених пухлин суттєве зменшення проліферативної активності на початку курсу опромінювання є позитивним прогностичним фактором їх регресії (зменшення обсягу на 70–100 %) або значного пошкодження тканини пухлини (патоморфоз III–IV ступеня) у окремих хворих. Цілком логічно, що один параметр не може об'єктивно відобразити променеві реакції пухлин. У літературі обговорюється значущість низки біологічних параметрів: стадії захворювання, ступенів оксигенації пухлин та анеуплоїдії, швидкості проліферації, гематологічних показників, індивідуальної радіочутливості клітин тощо. Велике значення для прогнозу індивідуальної реакції пухлин має експресія онкогенів і генів: супресорів пухлинного росту; контролю клітинного циклу, тих, що регулюють апоптоз і ангиогенез та інших. Наприклад, мутації гена *p53* часто пов'язані зі зниженням радіочутливості, а пригнічення полімеразної активності, навпаки, приводить до підвищення радіочутливості клітин.

При оцінці індивідуальної чутливості пухлини до опромінювання мають значення фактори, пов'язані з організмом хворого: стан імунної системи (висока активність природних кілерів, наявність у пухлині імунних клітин, збільшення інфільтрації пухлини макрофагами і лімфоцитами протягом лікування); запальний процес, який підвищує радіочутливість нормальних клітин і знижує чутливість до опромінювання клітин новоутвору та інше [4]. Отже, розуміння особливостей, які визначають індивідуальну радіочутливість пухлини, сприятиме її успішній цілеспрямованій модифікації.

На сьогодні накопичено значний експериментальний та клінічний матеріал з використання гіпертермії як фактора, що модифікує променеві ефекти [13–15].

Встановлено, що при нагріванні кровотік у пухлині зростає не так виражено, як у нормальних тканинах, а наприкінці процедури зазвичай послаблюється. Це призводить до гіршого відведення тепла від пухлини та сприяє вибірково прогріванню її клітин. Ракові клітини *in vivo* нагріваються в умовах підвищеної термо-чутливості, головним чином, через низькі значення рН у новоутворі. 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 найголовнішою з радіобіологічних позицій є можливість переважного ураження радіорезистентних гіпоксичних клітин [6]. Радіосенсибілізувальний ефект гіпертермії пов'язаний також із пригніченням репарації сублетальних та потенціально летальних пошкоджень [15]. Причому інгібування репарації радіаційних пошкоджень ДНК під впливом підвищеної температури зумовлено утворенням міцних комплексів ДНК-білок. Провідну роль у загибелі клітин при нагріванні відіграють процеси пошкодження клітинних мембран, а у радіосенсибілізації клітин — пригнічення активності ферментів репарації.

Незважаючи на універсальний характер морфологічних відмінностей неопластичних тканин від нормальних (передусім, неповноцінність їх кровопостачання, яка спричиняє появу в пухлині найбільш радіорезистентних клітин) параметри пухлини значно відрізняються, навіть для злоякісних новоутворів певної локалізації, гістогенезу та прогресії. Тому для індивідуалізації лікування із застосуванням радіомодифікувальних агентів та прогнозування їх ефективності доцільно мати якомога більше інформації про рівень мікроциркуляції, гіпоксії та рН у пухлинах до ПТ та у процесі її проведення, а також результатів експериментально-лабораторних досліджень, виконаних на модельних об'єктах.

Радіобіологічним обґрунтуванням розробки та застосування терморадіотерапії пухлин стали також дослідження, у яких було встановлено залежність гіпертермічного ефекту від стадії клітинного циклу. При оцінці виживання клітин свавців у культурі та виходу аберацій хромосом раніше було показано, що гіпертермія має найбільший радіосенсибілізувальний ефект у стадії синтезу ДНК [16]. Такий факт цікавий та важливий практично тому, що саме в цей період клітини (зокрема пухлинні) є найбільш радіорезистентними. Зважаючи на кореляцію між загибелю клітин і частотою аберацій хромосом, можна припустити, що в гіпертермічній радіосенсибілізації клітин певну роль відіграють структурні мутації. Нами досліджені цитогенетичні ефекти гіпертермії на соматичних клітинах людини — культурі лімфоцитів периферичної крові [13, 17]. Встановлено, що найбільшу радіосенсибілізувальну дію справляє гіпертермія протягом однієї години після опромінювання в S-стадії — вихід аберацій хромосом підвищується більш ніж у 3 рази порівняно з одним опромінюванням. Унаслідок цього післяпроменева гіпертермія «вирівнює» від-

мінності радіочутливості генетичного апарату клітин протягом клітинного циклу, що пов'язано з ефектом термічного пригнічення репаративних процесів. Отримані дані враховували при застосуванні гіпертермічного методу в онкологічній клініці.

Так, в Інституті онкології АМН України (нині Національний інститут раку) було розроблено метод індуктивного нагрівання в ультрависокочастотному (УВЧ) діапазоні поверхневих і глибоко розташованих органів, який не має прямих аналогів [18]. Регіонарну гіпертермію у магнітному УВЧ-полі проводили хворим на рак тіла матки безпосередньо перед сеансом гамма-терапії [19]. У перші 20 хв спостерігалось підвищення температури на поверхні слизової матки до 41–42° С і цей рівень температури зберігався протягом 30–40 хв. Температура у прямій кишці впродовж усього сеансу гіпертермії не перевищувала 28–29° С. Наше дослідження показало, що використання гіпертермії, а в частини хворих і радіомодифікатора 5-фторурацилу, у поєднанні з ПТ при лікуванні хворих на рак тіла матки дало можливість значно посилити пошкоджувальну дію випромінювання і тим самим на 16–25 % підвищити п'ятирічну виживаність, залежно від наявності регіонарного метастазування.

## Література

1. Ярмоненко С.П. // *Радиоэкол.* — 1997. — Т. 37, № 4. — С. 480–492.
2. Цыб А.Ф. // *Рос. мед. вестн.* — 1999. — № 2. — С. 47–50.
3. *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.
4. *Лучевая терапия в лечении рака: Практ. рук-во.* — Лондон; Вайнхайм; Токио, 2000. — 338 с.
5. Пелевина И.И., Саенко А.С. // *Мед. радиол.* — 1986. — № 12. — С. 3–10.
6. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А., Козин С.В. // *Там же.* — 1986. — № 12. — С. 11–15.
7. Деденков А.А., Пелевина И.И., Саенко А.С. *Прогнозирование реакции опухолей на лучевую и лекарственную терапию.* — М.: Медицина, 1987. — 160 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. Поляков П.Ю., Каракулов Р.К., Пелевина И.И. и др. // *Сб. трудов: Управление радиочувствительностью опухолей и нормальных тканей.* — Алма-Ата, 1988. — С. 8–14.
10. Ярмоненко С.П., Конопляников А.Г., Вайнсон А.А. *Клиническая радиобиология.* — М.: Медицина, 1992. — 320 с.
11. Joiner M.C. // *Radiat. Res.* — 1994. — Vol. 138. — P. 55–58.
12. Дьоміна Е.А., Іванкова В.С., Козаренко Т.М. // *УРЖ.* — 2007. — Т. XV, вип. 2. — С. 139–141.
13. Гриневич Ю.А., Деміна Э.А. *Иммунные и цитогенетические эффекты плотно- и редкоионизирующих излучений.* — К.: Здоров'я, 2006. — 200 с.
14. Chichet A., Skownek J., Kubaszewska M. // *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* — 2007. — Vol. 12, № 5. — P. 267–275.
15. Mitter S. // *Radiat. Res.* — 1981. — Vol. 86, № 1. — P. 91–101.
16. Sapareto S.A., Hopwood L.E., Dewey W.G. // *Ibid.* — 1978. — Vol. 73, № 2. — P. 221–233.
17. Деміна Э.А., Бариляк И.Р. // *Проблеми екології та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць.* — Київ; Луганськ; Харків. — 2004. — Вип. 7 (60). — С. 227–230.

18. Іванкова В.С., Гавриленко М.Ф., Шевченко Г.М. УВЧ-гіпертермія як модифікатор поєднаної променевої терапії гінекологічного раку // *УКР-95: Тези доп.* – К. 1995. – С. 128.
19. Іванкова В.С. *Променева і комбіноване лікування хворих на рак тіла матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* – К., 2000. – 35 с.

В.М. Зотов, Н.Є. Шакур, Н.О. Івашко

Чернігівський обласний онкологічний диспансер

## Досвід використання брахітерапії при поєднаній променевої терапії злоякісних пухлин слизових оболонок ротової порожнини та ротоглотки

### The experience of brachytherapy application in combination radiation therapy for malignant tumors of the oral and oropharyngeal mucosa

**Summary.** A technique of combination radiation therapy for oral and oropharyngeal cancer was tested. Distance radiation therapy was performed using РОКУС-М or АГАТ-Р1 units, brachytherapy was delivered using АГАТ-ВУ1 unit. In each case application acrylic phantoms were made. This allowed to perform brachytherapy in patients with poorly accessible tumors, improve the results of treatment and quality of life as well as to prolong the life of the patients by 1-3 years.

**Key words:** oral mucosa tumors, combination radiation therapy, application phantom, stomastat.

**Резюме.** Испытывали методику сочетанного лучевого лечения больных раком ротовой полости и ротоглотки. Дистанционная лучевая терапия проводилась на аппарате РОКУС-М или АГАТ-Р1, брахитерапия — с применением аппарата АГАТ-ВУ1. В каждом отдельном случае изготовляли муляжи-аппликаторы из акриловых пластмасс. Это дало возможность провести брахитерапию больным с труднодоступной локализацией опухоли, улучшить результаты лечения и качество жизни, а также продлить ее срок на 1-3 года.

**Ключевые слова:** опухоли слизистых оболочек полости рта, сочетанная лучевая терапия, АГАТ-ВУ1, муляж-аппликатор, стомастат.

**Ключові слова:** пухлини слизових оболонок ротової порожнини, поєднана променева терапія, АГАТ-ВУ1, муляж-аплікатор, стомастат.

Злоякісні новоутвори орофарингеальної зони посідають одне з перших місць у структурі онкологічної захворюваності.

Результати лікування пухлин цієї локалізації залишаються незадовільними, незважаючи на постійний розвиток та удосконалення існуючих методів лікування онкологічної патології голови та ший. Проблема пошуку засобів, які дозволяють досягти тривалих стабільних ремісій, донині не розв'язана й залишається актуальною. На перше місце при лікуванні злоякісних новоутворів порожнини рота та ротоглотки виходять питання оптимізації тактики лікування, диференційований підхід до вибору оптимального методу. Проблеми анатомічних особливостей щелепно-лицьової ділянки, схильність до швидкого росту та прогресування пухлин, ранне метастазування, висока хемотерапевтична та променева резистентність, складний перебіг захворювання з важкими ускладненнями та низькою якістю життя створюють значні труднощі у лікуванні хворих на злоякісні новоутвори даної локалізації. У зв'язку з цим виникає певна зацікавленість у розробці автоматизованих методик внутріпорожнинної гамма-терапії (брахітерапії), яка дозволяє здійснити індивідуально дозиметрію з урахуванням конкретних клініко-анатомічних ситуацій. Проблему становить те, що 1–2–3-канальні стомастати, які входять до комплексу апарата АГАТ-ВУ1, мають низку істотних недоліків, які не дозволяють підвести до пухлини оптимальне променеве навантаження без істотного променевого ушкодження прилеглих до пухлини здорових тканин.

Нами випробувана методика поєднаної променевої терапії (ПТ) та брахітерапії після завершення дистанційної гамма-терапії та комбінованого лікування у випадках резидуальних процесів та рецидивів. Проведено лікування 212 пацієнтам, які перебували в Чернігівському ООД з 1998 по 2009 р. За ступенем поширеності пухлинного процесу хворих розподілили таким чином (таблиця): I стадія — 13 осіб, II стадія — 97, III стадія — 80, IV стадія — 22 особи. Діагноз у всіх випадках був підтверджений морфологічно. Основна маса пухлин локалізувалася на слизових оболонках дна порожнини рота — 74, язика — 47, альвеолярного виростка — 29.

Розподіл пацієнтів за локалізацією пухлинного процесу, стадією захворювання та віком

Нозологія, Са	Стадія				Вік хворого, років							Разом
	I	II	III	IV	20–30	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80	> 80	
Слизової дна порожнини рота	1	28	31	14	1	2	17	19	29	6	-	74
Нижньої губи	-	4	3	-	-	-	-	3	3	-	1	7
Язика	3	22	20	2	-	4	9	22	7	4	1	47
Ротоглотки	-	13	6	1	-	-	-	8	7	5	-	20
Слизової щоки	-	3	-	-	-	-	-	1	-	1	1	3
Слизової альвеолярного виростка	5	8	13	3	-	-	5	9	12	3	-	29
Піднебіння мигдалика	-	10	4	2	-	-	5	4	6	1	-	16
М'якого піднебіння	4	6	3	-	-	-	1	6	3	3	-	13
Твердого піднебіння	-	3	-	-	-	-	-	1	2	-	-	3
Разом	13	97	80	22	1	6	37	73	69	23	3	212