

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 темопар, виконаних у вигляді внутріпорожнинних 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

опромінення хворих на злоякісні новоутвори лінійні прискорювачі та циклічні прискорювачі з виведеними пучками гальмівного та електронного випромінювання. Світовий клінічний досвід, зокрема й вітчизняний, показав, що найбільш раціональним як з дозиметричної, так і з техніко-економічної точки зору, є використання прискорювачів з максимальною енергією 20–25 МеВ. Сучасні методи ПТ із застосуванням різних видів високоенергетичного випромінювання є новим стимулом до розвитку і впровадження в практику високоточної ПТП і дозиметричного планування.

Починаючи з 70-х років минулого століття до щоденної практики провідних радіологічних центрів світу ввели як необхідний атрибут рентгенівські симулятори і рентгенівські комп'ютерні чи/або магнітно-резонансні томографи. Завдяки впровадженню цих технологій зросла точність визначення форми, розмірів і розташування мішені (пухлини) та її співвідношення з нормальними критичними структурами організму. Стало можливим проводити більш чіткий контроль за розвитком пухлини в процесі променевого лікування, а також одержання додаткової анатомічної інформації на комп'ютерних чи ортогональних рентгенівських знімках для хворого в положенні опромінення. Сьогодні для отримання таких даних застосовуються установки третього, четвертого або п'ятого покоління — спіральні комп'ютерні томографи [3].

Утім ми передбачаємо перспективу подальшого розвитку ПТ не тільки у втіленні нових технологій у променеву практику, але і в інтенсивному розвитку радіаційної медицини і клінічної радіобіології.

Нині кардинальний принцип радіаційної онкології базується на відомій радіобіологічній закономірності, яка виражається у вигляді монотонних кривих виживання клітин за типом «доза–ефект». У зв'язку з цим зусилля радіологів спрямовані на підведення максимально великої дози до пухлини з метою її девіталізації за умови мінімального ушкодження нормальних тканин.

Слід зазначити, що для здійснення ПТ онкологічних хворих і радіаційного захисту персоналу необхідно знати відносну біологічну ефективність (ВБЕ) конкретного джерела іонізуючого випромінювання (ІВ), оскільки враховувати значення ВБЕ, отримані на подібних джерелах випромінювання, можна тільки орієнтовно.

Проблема біологічної дії різних видів випромінювання була предметом вивчення багатьох лабораторій світу. Дослідження виконували на основі врахування специфіки енерговиділення різних видів ІВ у мікрооб'ємах, які відповідають генетичній структурі клітини, і теоретичних розрахунків рівня пошкодження. Виявилось, що розв'язати цю проблему тільки з використанням даних мікродозиметрії неможливо. Встановлено, що біологічна ефективність ІВ з різними фізичними характеристиками визначається не тільки фізичними, але й біологічними факторами. При цьому вирішальна роль належить властивості клітин відновлюватися після променевих уражень завдяки роботі потужних систем репарації пошкодження ДНК.

Радіобіологи відзначають: «... наближення до межі можливостей променевих методів лікування злоякісних новоутворів (ЗН), незважаючи на використання останніх досягнень ядерної фізики, радіаційної техніки та біологічних засобів керування променевими реакціями нормальних і пухлинних клітин» [4].

Послаблення уваги радіобіологів до уражуючих ефектів ІВ у великих дозах пояснюється, в першу чергу, Чорнобильською катастрофою, внаслідок якої інтереси дослідників змістилися у бік вивчення дії ІВ у діапазоні малих доз.

Взагалі, сучасна радіаційна онкологія не має достатньої теоретичної бази для подальшого вдосконалення, оскільки

ґрунтується на емпіричних результатах клінічного характеру значно більше, ніж на радіобіологічних дослідженнях [5]. Гетерогенність структури та складу тканин, популяції хворих призводить до великих невизначеностей при виборі біологічно значущих параметрів опромінення.

Створені наукові основи використання різних видів радіації для лікування ЗН у звичайних умовах та в поєднанні з радіомодифікуючими агентами (протекторами і сенситизаторами). Вивчення можливостей вибіркового посилення цитотоксичної дії опромінення на злоякісні новоутвори — це методи радіомодуляції, мета яких — посилення деструктивних процесів у пухлинах [6, 7].

Серед ефективних способів підвищення радіочутливості пухлинних клітин і тканин найбільш прийнятним нині виявився метод гіпертермії (ГТ), який полягає в нагріванні пухлин з метою посилення їх радіаційного ураження.

Ще один підхід до вирішення центрального завдання радіаційної онкології пов'язаний з упровадженням у клінічну практику щільноіонізуючих випромінювань, наприклад, нейтронів. Це зумовлено високими параметрами енерговиділення даного випромінювання у тканинах і перевагами просторового розподілу поглинутої дози. Справедливо відзначити, що при терапевтичному використанні джерел цих випромінювань суттєву роль відіграє економічний фактор [8, 9].

Дозолімітуючим чинником ПТ є толерантність неушкоджених органів і тканин навколо пухлини. Підведення до пухлинного вогнища необхідних тумороцидних доз асоціюється з можливістю променевих ушкоджень в зонах ризику. Застосовуючи засоби, які селективно модулюють радіочутливість, можна розширити радіотерапевтичний інтервал, тобто досягти максимальної деструкції пухлинного утвору з мінімальними ушкодженнями критичних органів [10].

Сучасні технології променевого лікування місцевопоширених форм раку ґрунтуються на використанні радіомодифікуючих властивостей певних цитостатичних агентів та інших фармпрепаратів, здатних індукувати апоптоз у злоякісних пухлинах. При регіонарно-метастатичних формах раку та за наявності несприятливих прогностичних факторів захворювання ПТ поєднують із системними онкотерапевтичними заходами [1].

Одним із найважливіших стратегічних напрямків розвитку сучасної онкології є розробка комплексних методів лікування поширених онкологічних захворювань, що поєднують місцеводеструктивні впливи, системну поліхіміотерапію (ПХТ) та біотерапію. Застосування індукторів апоптозу має метою подолання резистентності до проапоптичної дії ІВ і цитостатичних препаратів на клітини злоякісних новоутворів та затримку радіаційно індукованого апоптозу в нормальних тканинах. Перспектива застосування цитокінів, насамперед, інтерферонів, у комплексному лікуванні онкологічних хворих асоціюється з можливістю їх впливу на регуляторні системи процесів клітинної проліферації, диференціювання та апоптозу як нормальних, так і бласттрансформованих клітин [11].

Застосування ряду цитостатичних препаратів у радіомодифікуючих дозах дозволяє селективно модулювати радіочутливість пухлини. Перевагою хіміорадіомодифікаторів є полівалентність механізмів їх впливу. Крім безпосереднього цитотоксичного ефекту вони посилюють променеву деструкцію в пухлинних утворах за рахунок порушення механізмів репарації ДНК, девіталізації резистентних до опромінення гіпоксичних клітин пухлини, синхронізації її клітинних циклів. Поєднання опромінення з цитотоксичною дією хіміопрепаратів створює додаткові циторедуктивні ефекти [12].

Подальші успіхи радіаційної онкології ми пов'язуємо із досягненнями в галузі радіобіології, перш за все, з дослідженнями індивідуальної радіочутливості (ІР) не тільки пухлини, а й пухлиноносія. Відомо, що терапевтичне опромінення ЗН засноване на знанні механізмів біологічної дії ІВ. Класична модель радіобіології, яка використовується для інтерпретації дії високих доз ІВ, ґрунтується на принципі мішені — молекулах ДНК, двониткові розриви яких є тригерами подій, що ведуть до формування біологічних ефектів: нерепарованих або помилково репарованих подвійних розривів ДНК, які призводять до утворення обмінних хромосомних аберацій, і відповідно, до репродуктивної загибелі клітин і т. ін. Відомо, що вираженість радіаційно-індукованих змін у клітинах залежить від ступеня їх диференціювання, мітотичної активності та рівня обмінних процесів. Клітини тим радіочутливіші, чим вища їх мітотична активність та рівень обмінних процесів.

Завдання радіаційної онкології полягає не тільки в досягненні терапевтичного ефекту, але і в збереженні морфології і функції ураженого органа. При цьому враховується різниця в радіочутливості пухлини та навколишніх здорових тканин, тобто радіотерапевтичний інтервал. При радіочутливих формах здійснюється деструкція пухлини без ушкодження оточуючих здорових тканин (ложа пухлини). При радіорезистентних — використовуються величини дози ІВ, які також спричиняють ураження здорових тканин.

За період від початкової стадії канцерогенезу до клінічного прояву пухлини набувають індивідуальних властивостей, генетично детермінованих. За низьку індивідуальну радіочутливість відповідають клітини пухлини, які перебувають в умовах гіпоксії, в стадії спокою та реплікативного синтезу ДНК (G_0 , S), а також клітини з високим репараційним потенціалом. Співвідношення цих популяцій обумовлює гетерогенність пухлини, що відбивається на варіабельності ІР.

Одним із перспективних підходів до вивчення ІР організму онкологічного хворого є оцінка цитогенетичного ефекту в лімфоцитах периферичної крові, індукованого тестуючим опроміненням в найбільш радіочутливій стадії клітинного циклу — постсинтетичній (G_2 -assay). За допомогою цього методу виявлено 12% гіперчутливих осіб до дії ІВ, що доцільно враховувати при прогнозі постпроменевих ускладнень з боку здорових тканин онкологічних хворих [13, 14].

На сьогодні основне завдання науковців та фахівців в галузі радіаційної медицини — це усіма можливими і доступними методами зменшити рівень смертності та максимально продовжити тривалість і якість життя хворих на злоякісні новоутвори. Як зазначалось, в найближчий час унаслідок несвоєчасної діагностики значна частина онкологічних хворих потребуватиме все більш ефективного променевого лікування. А ефективність ПТ залежить від удосконалення сучасного радіотерапевтичного обладнання, яке дозволить вилікувати онкозахворювання на певних стадіях, уникнути чи зменшити відсоток променевих ушкоджень і тим самим покращити якість життя хворих. Подолання технічного відставання в традиційних методах ПТ є на сьогодні найактуальнішою і першочерговою задачею радіаційної онкології в країнах СНД, зокрема і в нашій державі.

На основі проведеного аналізу матеріалу та власного досвіду вважаємо, що перспективи розвитку ПТ полягають в такому: перш за все, застосування нових технологій у променевому лікуванні. Сучасні технології у ПТ ставлять нові вимоги як до якості апаратури, так і до її кількості, що є досить актуальним для системи охорони здоров'я України. Крім того, за останній час з'явилися роботи, в яких автори висловлюють думку про «реанімацію» нейтронної та роз-

виток протонної терапії на Україні, пошуки діагностичних та практичних методів якої для лікування онкологічних хворих були розпочаті ще в 1975–1976 рр. Проте відновлення нейтронної і втілення протонної терапії потребує попереднього вирішення низки важливих питань з фізичної, біологічної дозиметрії, радіаційного захисту персоналу та пацієнтів, фінансово-економічних, організаційних питань тощо. Не менш важливою є підготовка кадрів високого класу з використанням безперервної медичної освіти, оскільки радіоонкологи — це висококваліфіковані фахівці, які повинні володіти високими стандартами майстерності, необхідними для роботи з високотехнологічною апаратурою, для отримання та інтерпретації нових високих результатів, що забезпечить максимальну діагностичну і лікувальну допомогу пацієнтам. Ці вимоги не знімають необхідності подальшого інтенсивного розвитку фундаментальних знань у галузі експериментальної і клінічної онкології, поглиблених знань закономірностей формування променевої відповіді пухлинних і нормальних тканин на терапевтичне опромінення, об'єктивної оцінки показань/протипоказань до ПТ, а саме — більш інтенсивного впровадження методів біологічної дозиметрії, що мають супроводжувати нові схеми модифікації променевих ефектів у клініці; оцінки та врахування індивідуальної радіочутливості пухлиноносія та чутливості пухлини до променевої терапії, що сприятиме розробці принципово нових методів керування радіочутливістю злоякісних пухлин, підвищенню ефективності ПТ онкологічних хворих та подальшому розвитку її фундаментальних основ.

Література

1. Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Черниченко А.В. // *Мед. радиол. и радиац. безопасн.* – 2006. – Т. 51, № 1. – С. 46–53.
2. Цыб А.Ф. // *Рос. мед. вестн.* – 1999. – № 2. – С. 47–50.
3. Сахаровская В.Г., Ратнер Т.Г., Юрєва Т.В., Хлебникова Н.Л. // *Мед. физика.* – 2004. – № 4 (24). – С. 59–69.
4. Ярмоненко С. П. // *Радиац. биол. Радиоэкол.* – 1997. – Т. 37, № 4. – С. 480–492.
5. Ломанов М. Ф. *Биофизические аспекты протонной лучевой терапии* // *Тез. V съезда по радиационным исследованиям.* – М.: Тез. докл. 2006. – Т. 2. – С. 65.
6. Іванкова В.С., Дьоміна Е.А., Удатова Т.В. // *Промен. діагност., промен. тер.* – 2006. – № 2. – Повідомлення 4. – С. 65–70.
7. Іванкова В.С., Дьоміна Е.А., Шевченко Г.М. // *Там же.* – 2007. – № 2. – Повідомлення 5. – С. 65–70.
8. Гриневиц Ю.А., Деміна Э.А. *Иммунные и цитогенетические эффекты плотно- и редкоионизирующих излучений* / Под ред. А.А. Ярилина. – К.: *Здоров'я*, 2006. – 200 с.
9. Гриневиц Ю.Я., Дьоміна Е.А., Іванкова В.С. // *Промен. діагност., промен. тер.* – 2006. – № 1. – Повідомлення 3. – С. 61–68.
10. Дарьялова С.Л., Бойко С.Л., Черниченко А.В. // *Рос. онкол. журн.* – 2000. – № 1. – С. 48–55.
11. Досаханов А.Х., Батырканова Ч.Ж., Абдрахманов Ж.Н. *Возможности модифицированной лучевой терапии в лечении рака шейки матки* // *Матер. 3-го Российского научного форума «Лучевая диагностика и лучевая терапия в клинике XXI века».* (Москва, ЦДХ, 17–19 апреля). – М., 2002. – С. 53–54.
12. Ермакова Н.А. // *Практ. онкол.* – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 211–219.
13. Дьоміна Е.А., Іванкова В.С., Козаренко Т.М. // *Промен. діагност., промен. тер.* – 2005. – № 4. – Повідомлення 2. – С. 53–57.
14. Дьоміна Е.А., Дружина М.О., Рябенко Н.М. *Индивидуальная радиочувствительность людини.* – К.: *Логос*, 2006. – 126 с.