

ФГУ «НИИ онкологии
им.Н.Н.Петрова
Росмедтехнологий»,
Санкт-Петербург

ПРИНЦИПЫ И ОБОСНОВАНИЯ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

С.В.Канаев

*На сегодняшний день
использование
химиолучевого лечения
опухолей является
одним из перспективных
направлений
в клинической
онкологии*

Опухолевая гипоксия была отчетливо показана Thomlinson и Gray [19] при гистологическом исследовании аденокарциномы легкого у человека. Неограниченный рост опухолевых клеток ведет к удалению их от кровеносных сосудов на такое расстояние, когда клетки становятся гипоксическими, а затем и некротическими (рис.1).

Сосудистое снабжение нормальной ткани резко отличается от опухолевой (рис.2), где происходит как бы его дезорганизация, что способствует возникновению больших регионов гипоксических и некротических клеток.

Опухолевая гипоксия – основной фактор, который резко снижает эффективность радиотерапии из-за очень низкой чувствительности (рис.3) к ионизирующему излучению гипоксических клеток. Гипоксия [1] повышает геномную нестабильность, увеличивая частоту мутаций и как бы производя селекцию клеток, начинающих экспрессировать антиапоптотические белки, такие как мутированный p53, ведет к повышению метастатического потенциала опухоли [1].

С клинической точки зрения, выраженность гипоксии опухолевых клеток – фактор, достаточно точно предсказывающий величину выживаемости (рис.4) больных злокачественными новообразованиями, подвергающихся только лучевому лечению [6].

Основной недостаток фракционированной лучевой терапии состоит в том, что во время между фракциями опухолевые клетки продолжают размножаться. Режим фракционирования, при котором ежедневно к опухоли подводится одна разовая очаговая доза (РОД) 1,8-2,0 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 65-70 Гр за 6,5-7 недель называется конвенциональным (стандартным, обычным). Принимая во внимание недостатки такого ритма подведения радиационных нагрузок на опухоль, были разработаны так называемые нетрадиционные варианты фракционирования [2]:

- гиперфракционирование;
- ускоренное гиперфракционирование;
- квазигиперфракционирование;
- ускоренное фракционирование.

Большая заслуга в изучении подобных режимов фракционирования принадлежит профессору отделения радиационной онкологии M.D.Anderson Cancer Center К.К.Анг [2]. Основываясь на большом опыте использования их в клинике, он полагает, что, учитывая повышенный риск повреждения нормальных тканей, применение режимов нетрадиционного фракционирования в обычной клинической практике должно быть ограничено.

В то же время, клинический опыт свидетельствует о том, что наибольшего прогресса в терапии злокачественных опухолей удалось достигнуть благодаря сочетанию облучения и химиотерапии, т.е. химиолучевому лечению [5]. Это, прежде всего [18], касается мультиморфной глиобластомы, опухолей головы и шеи, рака пищевода, прямой кишки и анального канала, шейки матки и легкого. Оценка влияния различных лечебных подходов на количество погибших опухолевых клеток базируется на модели Tannock [17]. Согласно ей, наибольший результат достигается при сочетании облучения и химиотерапии. Так называемый терапевтический интервал в радиотерапии определяется, с одной стороны, необходимостью эрадикации опухоли, а с другой – тяжестью побочных эффектов со стороны здоровых тканей при данной лучевой нагрузке. Синергизм в клиническом понимании

означает ситуацию, в которой два терапевтических средства, когда они сочетаются, ведут к уничтожению большего числа опухолевых клеток, чем каждое из них в отдельности [5]. В этих случаях нередко применяется понятие радиосенсибилизации. Другими словами, нужна меньшая доза радиации, чтобы достигнуть уровня клеточной гибели, наблюдаемой при большей дозе облучения [5].

Фракционированное лучевое лечение опухолей связано с феноменом репопуляции [9]. Определенное количество поврежденных радиацией опухолевых клеток репарирует (репарация – узнавание и вырезание поврежденного участка с последующим ресинтезом ДНК по матрице интактной цепочки и восстановление непрерывности цепи) во время между фракциями и затем пролиферирует. Чтобы избежать этого, были предложены схемы нетрадиционного фракционирования. Однако на феномен репопуляции можно достаточно сильно повлиять, если использовать химиолучевое лечение.

Клинические наблюдения показывают, что 5-FU, митомидин С или цисплатин при химиолучевом лечении боль-

ных плоскоклеточным раком отчетливо уменьшают потенциал репопуляции раковых клеток. В частности, как установлено на ксенографтах [5], когда облучение осуществляется на трансплантируемых опухолях РОД 4,5 Гр (11 раз) и с целью уменьшения репопуляции в 16, 23, 30 и 37 дни дается в условиях гипоксии добавочная радиационная нагрузка, то если облучение идет без митомидина С нужно подводить 1,33 Гр в день, если же назначается митомидин С, то аналогичное уменьшение репопуляции происходит при дозе 0,68 Гр. Следовательно, несомненно, что митомидин С усиливает действие радиации путем задержки репопуляции.

Термин аддитивность нужен, чтобы описать ситуации, когда оба компонента (радиация и лекарственное средство) действуют независимыми друг от друга способами, но количество погибших клеток больше, чем ожидалось от расчетного эффекта их совместного применения [5].

Термин intra (sub)-additivity (защита) применяется тогда, когда лекарственный препарат при облучении уменьшает число погибших клеток [5].



Рис. 1. Особенности снабжения кислородом опухолевой ткани.

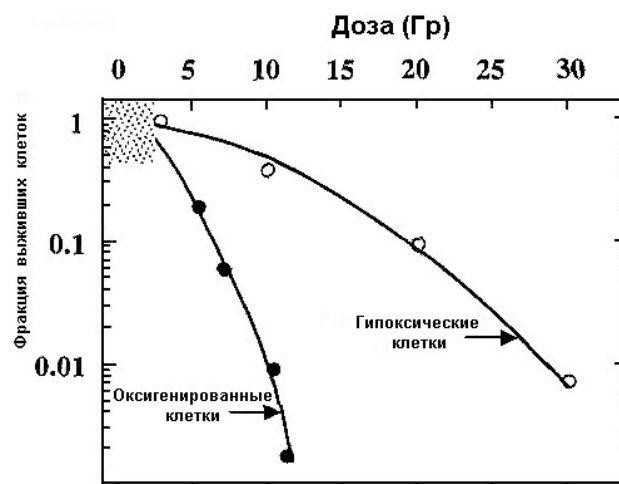


Рис. 3. Характеристика чувствительности к облучению оксигенированных и гипоксических клеток.

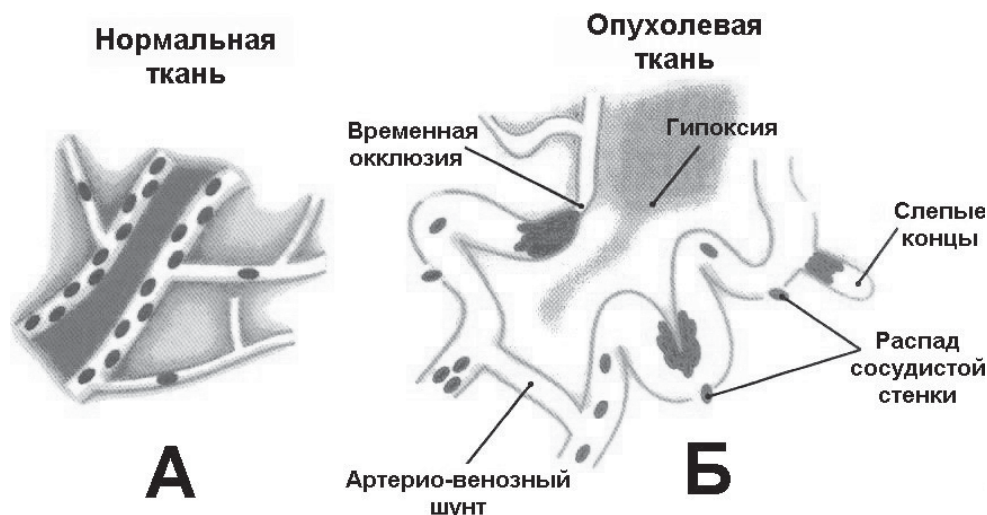


Рис. 2. Кровоснабжение в нормальной и опухолевой ткани. А – нормальная ткань; Б – опухолевая ткань.

Химиотерапия и радиация могут действовать на нескольких уровнях. В частности, концепция пространственного взаимодействия (рис.5) полагает, что химиотерапия и облучение могут действовать на опухоль в разных частях организма. В узком смысле это означает, что химиотерапия используется для уничтожения дистантных микро-скопических метастазов, в то время как радиация действует непосредственно на первичную опухоль. Но все-таки более правильно говорить о комплексном пространственном взаимодействии: радиация влияет на первичную опухоль и уменьшает риск отдаленных метастазов. Химиотерапия увеличивает степень гибели клеток, вызванной радиацией в первичной опухоли, причем не только внутри радиационного объема, но улучшает и дистанционный контроль путем сокращения метастатического потенциала опухоли. Кроме того, сочетание радиации с химиотерапией увеличивает частоту локального контроля. В этом отношении задержка репопуляции радиочувствительных клеток и гибель гипоксических клеток, являющихся радиорезистентными, значительно увеличивают эффективность химиолучевого лечения.

Хорошо известно, что радиочувствительность клеток зависит от адекватности кислородного снабжения. В частности, в больших по размеру опухолях головы и шеи имеются большие области гипоксии и даже аноксии, что ведет к уменьшению радиочувствительности опухолевых клеток в этих областях. Предполагалось, что в сочетании с облучением химиотерапевтические препараты, которые способны к эрадикации гипоксических клеток, могут оказаться весьма эффективными, благодаря влиянию на ра-

диорезистентные гипоксические клетки [5]. Сравнивая эффекты нескольких цитостатиков в комбинации с радиацией на рост СЗН карциномы молочной железы, удалось установить, что циклофосфамид, адриамицин и митомицин С оказывают наиболее значительное влияние на гипоксические клетки. В противоположность этому, блеомицин и цисплатин не имеют подобного выраженного эффекта на гибель гипоксических клеток [5]. Кроме того, было показано, что в ксенографтах кровотока в опухоли увеличивается после назначения митомицина С. Исполь-

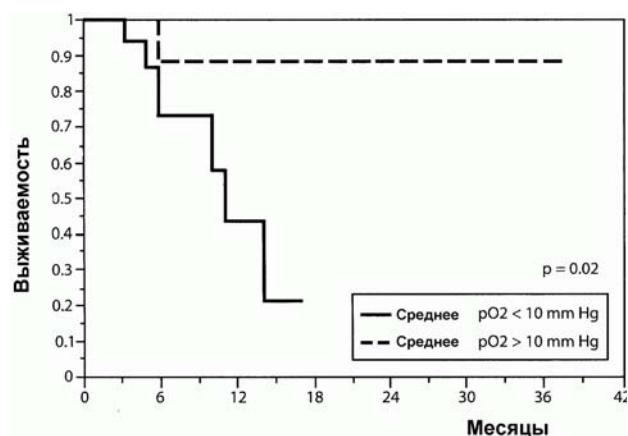
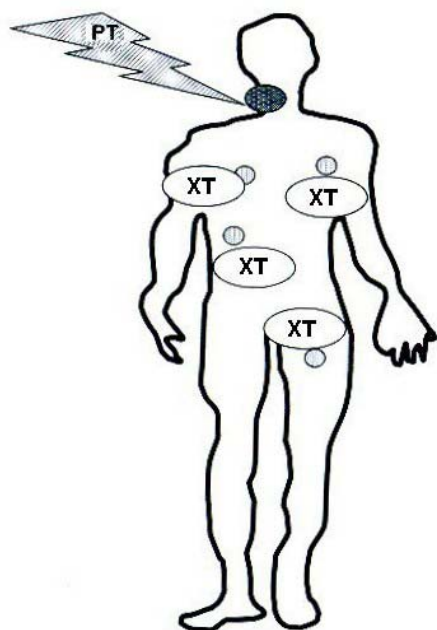


Рис. 4. Выживаемость пациентов, страдающих плоскоклеточным раком головы и шеи, получавших только лучевое лечение. Выживаемость при хорошо (пунктирная линия) оксигенированных и гипоксических (сплошная линия) опухолях.

Пространственное взаимодействие (классическое)



Пространственное взаимодействие (комплексное)

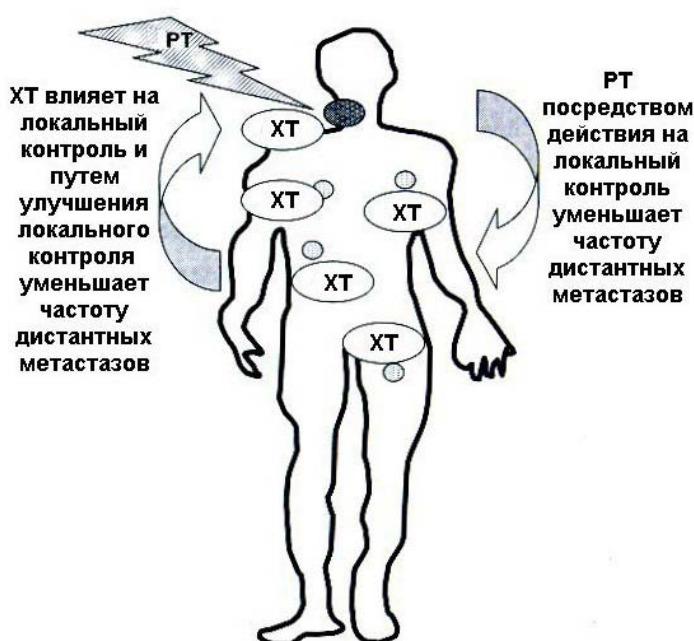


Рис. 5. Концепция пространственного взаимодействия химиотерапии и облучения. Обозначения: ХТ – химиотерапия; РТ – радиотерапия.