

РАДИОМОДИФИКАЦИЯ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

А.Ю. Добродеев, А.А. Завьялов, Л.И. Мусабаева

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Современная лучевая терапия рака легкого является эффективным, научно обоснованным методом противоопухолевого воздействия, интегрирующим достижения экспериментальной и клинической онкологии, радиобиологии, физики и реализующим возможности радиотерапевтической аппаратуры последнего поколения. С помощью традиционных методик лучевого лечения, в частности дистанционной лучевой терапии в режиме обычного фракционирования, у большинства пациентов с местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого не удается добиться полной регрессии опухолевого процесса. Неудовлетворительные результаты лучевой терапии связаны как с распространенностью опухолевого процесса у больных, не подлежащих оперативному лечению, так и с относительно невысокой радиочувствительностью немелкоклеточного рака. Одним из возможных направлений повышения эффективности лучевой терапии является использование способов и средств, позволяющих расширить радиотерапевтический потенциал, т. е. селективно усилить повреждение опухоли и снизить радиопоражаемость нормальных тканей [3]. С этих позиций перспективным представляется изучение нестандартных режимов фракционирования дозы, учитывающих клеточную кинетику (гипофракционирование, гиперфракционирование, динамическое фракционирование), а также управление тканевой радиочувствительностью путем использования различного рода радиомодификаторов. Модификация лучевого воздействия является одним из наиболее значимых направлений в клинической радиологии у больных злокачественными новообразованиями различных локализаций.

Анализ современных данных литературы с предельной четкостью демонстрирует актуальность проблемы расширения терапевтического интервала лучевой терапии путем искусственного разнонаправленного изменения радиочувствительности опухолей и нормальных тканей.

Управление тканевой радиочувствительностью проводится путем использования широкого спектра радиомодификаторов физической и химической природы: гипербарической оксигенации (ГБО), гипертермии, кратковременной индуцированной гипергликемии, электронно-акцепторных соединений (метронидазол), химиотерапевтических препаратов и других факторов [4, 6, 11].

Вопросы радиомодификации обсуждаются на протяжении многих лет и в настоящее время сформулированы как проблема управления радиочувствительностью или более точно – управление тканевыми реакциями на облучение. С точки зрения клинической радиобиологии радиомодификация включает в себя два понятия – радиосенсибилизацию и радиопротекцию. Радиосенсибилизация вне зависимости от действия модифицирующего агента (до или после облучения), а также от наличия или отсутствия его собственного цитотоксического эффекта обладает усилением действия облучения. Механизм действия их зависит не от последовательности воздействий, а от степени их селективности на опухоль, что приводит в конечном счете к избирательному усилению противоопухолевого эффекта путем либо аддитивности, либо синергизма, либо потенцирования. Напротив, радиопротекция способствует ослаблению лучевого повреждения здоровых тканей [5].

Современный этап изучения проблемы радиомодификации в мире приходится на начало 80-х годов XX века. В нашей стране в это время была создана межведомственная научная программа «Модификатор», в рамках которой исследовались два альтернативных подхода – преимущественная защита нормальных тканей в зоне облучения и избирательное усиление действия ионизирующих излучений на опухоль. Первый из них включал разработку приоритетного метода гипоксирадитерапии, а второй – применение электроакцепторных

соединений, гипербарической оксигенации, гипергликемии и гипертермии. Целью программы являлось повышение эффективности лечения опухолей, радиорезистентность которых обусловлена существованием фракции гипоксических клеток. Гипоксирадитерапия при различных локализациях злокачественных опухолей уменьшает лучевые реакции в 2 раза, в том числе выраженные – в 3,5–4 раза [7]. Это дает возможность повысить дозы лучевой терапии при радиорезистентных опухолях без увеличения числа постлучевых осложнений и тем самым увеличить показатели выживаемости.

Большое количество работ посвящено использованию электроноакцепторных соединений. Наиболее популярными препаратами этой группы являются метронидазол, изометронидазол, тинидазол. Коэффициент усиления радиационного воздействия на экспериментальную опухоль данных радиосенсибилизаторов колеблется в пределах от 1,3 до 2,1 [7]. Лимитирующим фактором в использовании этого препарата являются побочные эффекты, в первую очередь выраженная нейротоксичность [1].

Применение гипербарической оксигенации в клинической онкологии лимитируется технической сложностью метода, невозможностью определить кислородный статус опухоли и его динамику в процессе вдыхания кислорода. В литературе последних лет обсуждаются перспективы использования в качестве модификатора лучевого воздействия искусственной гипергликемии, вместе с тем в клинической практике достаточно широко используется локальная, а также общая гипертермия. В зависимости от температуры, создаваемой в опухоли, гипертермия может проявлять сенсибилизирующее действие (при температуре 39–40 °C), при повышении температуры до 42 °C обладает самостоятельным цитотоксическим эффектом, а также позволяет преодолевать радиорезистентность гипоксических клеток [16]. В настоящее время современная аппаратура позволяет создавать в центре опухоли необходимую температуру, однако в периферических отделах новообразования достичь необходимых температурно-экспозиционных режимов удается не всегда. Это связано, прежде всего, с большей скоростью кровотока по периферии опухоли, чем в цен-

тре. Естественно, что уменьшение скорости тканевого кровотока в периферических отделах способствует более равномерному прогреванию всего объема опухолевого конгломерата [1, 2, 13, 15].

Экспериментальными работами было доказано, что искусственная гипергликемия (20 ммоль/л) вызывает на 90–100 % замедление кровотока в перевивной солидной опухоли. На этом фоне применение локальной гипертермии обеспечивает более равномерное нагревание опухоли. С другой стороны, радиосенсибилизирующие свойства искусственной гипергликемии связаны со способностью раковых клеток к интенсивному анаэробному гликолизу [12]. Однако широкого применения в лечении онкологических больных гипергликемия не нашла, так как эффективная концентрация глюкозы (22–28 ммоль/л) соответствует уровню гипергликемической комы, что является небезопасным и требует интенсивного сопровождающего лечения [16]. В связи с этим определенные надежды возлагают на селективное введение глюкозы в артерию, питающую опухоль [9]. Исследования по применению термолучевой терапии расширяются, изучаются возможности надежного нагрева глубоко расположенных опухолей, ведется поиск оптимальных сочетаний гипертермии и облучения, средств селективного повышения термочувствительности.

Применение низкоинтенсивного лазерного излучения способствует усилению микроциркуляции в опухоли, что, в свою очередь, приводит к повышению оксигенации и, соответственно, увеличивает радиочувствительность опухоли [12]. При использовании в качестве низкоинтенсивного лазерного излучения He-Ne лазера, уровень микроциркуляции в опухоли повышается с 15 до 50 %. К сожалению, низкоинтенсивный лазер, как и большинство других средств локальной гипертермии, можно использовать в качестве радиомодификатора в основном при опухолях наружной локализации.

В стремлении преодолеть ограничения на пути практического применения отдельных радиомодифицирующих агентов с целью улучшения результатов лучевой терапии в последние годы развивается идея полирадиомодификации [1, 7]. В ее основе лежит целесообразность

комплексного применения радиомодификаторов как одно-, так и разнонаправленного действия на основе изучения механизмов их действия и точек приложения. В результате разработки идеи полирадиомодификации выявлены ее плодотворность и практические перспективы.

Высоко оценивая модифицирующие свойства представленных методов, в том числе и полирадиомодификации, необходимо отметить, что большинство из них имеют существенные недостатки: эффективные электронакцепторные соединения весьма токсичны, при нетоксичных дозах сенсibiliзирующий эффект мал, а внутриопухолевое введение резко ограничено локализацией; гипергликемия вызывает побочные эффекты в виде гипертермии, озноба, тошноты, задержки мочи и повышения артериального давления; применение локальной гипертермии и низкоинтенсивного лазерного излучения возможно в основном только при опухолях головы и шеи, кожи и мягких тканей, раке молочной железы и прямой кишки; использование общей газовой гипоксии и особенно гипербарической оксигенации сдерживается сложностью методологии и требует специального дорогостоящего оборудования. Кроме того, радиорезистентность опухоли не всегда обусловлена гипоксией, и при выборе радиомодификаторов ориентировка идет на некий групповой прогноз, так как нет возможности получить характеристику опухоли у каждого пациента.

В связи с этим в настоящее время продолжаются работы по изучению возможности использования широко известных противоопухолевых препаратов в качестве радиосенсибилизаторов при местнораспространенных раках основных локализаций. Данный метод радиомодификации является одним из наиболее доступных и воспроизводимых способов усиления повреждения опухоли при проведении лучевой терапии [18, 20].

Механизмы радиосенсибилизации цитостатиков достаточно разнообразны и связаны, главным образом, с воздействием на факторы, определяющие радиочувствительность опухолевых клеток (репарация, реоксигенация и продвижение клеток по фазам цикла). Эти обстоятельства заставили учитывать универсальные параметры и процессы, происходящие в опухоли

до начала и в процессе лучевой терапии. Учитывая, что опухоль гетерогенна по своей природе по целому ряду показателей, в том числе по фазам клеточного цикла, весьма перспективным направлением представляется использование в клинике синхронизаторов митотического цикла. Теоретико-экспериментальные предпосылки позволяют отнести к синхронизирующим агентам 5-фторурацил. Под воздействием этого препарата клетки, находящиеся в различных фазах цикла, тормозятся в фазе S и поэтому, предположительно, вместе доходят до фазы митоза, наиболее чувствительной к облучению [6]. Помимо этого известно, что опухолевые клетки в фазе синтеза ДНК, резистентные к облучению, проявляют чувствительность к 5-фторурацилу. Это усиливает повреждающий эффект при сочетанном применении противоопухолевого препарата и ионизирующего излучения [3].

Новый аналог дезоксицитидина – гемцитабин (гемзар) – также обладает свойством синхронизировать цикл клеточного деления (дисрегуляции S фазы митоза), хотя определенная роль отводится повреждению специфических участков ДНК и формированию апоптозов [25]. При этом для радиосенсибилизирующего эффекта гемзара необходимы дозы препаратов, значительно меньшие, чем терапевтические [24, 29]. Для оценки гемзара в качестве сенсибилизатора лучевой терапии в Европе было проведено несколько клинических испытаний. При введении препарата 1 раз в неделю в дозе 1000 мг/м² в течение 6 нед одновременно с лучевой терапией по 2 Гр ежедневно в течение 5–6 нед до СОД 60 Гр была выявлена очень высокая токсичность: 3 случая смерти отмечены в связи с дыхательной недостаточностью и легочным кровотечением вследствие лучевого некроза, еще в 3 случаях лечение было прекращено из-за явлений острого пневмонита и эзофагита. По причине столь высокой токсичности исследование было прекращено [28]. В другом рандомизированном исследовании [30], при сочетании гемзара и лучевой терапии на примере 60 больных раком легкого было показано, что гемзар обладает радиосенсибилизирующими свойствами и увеличивает число объективных ответов в 2 раза. По данным материалов M.D. Anderson Cancer Center [23], на конгрессе ASCO (2001) применение

гемцитабина в дозе 125–190 мг/м² 1 раз в нед в комбинации со стандартной лучевой терапией в СОД 63 Гр (35 фракций) увеличивало медиану выживаемости до 55 нед, а 1-летнюю выживаемость до – 53 %.

Еще одним универсальным механизмом радиотолерантности является репарация суб- и потенциально летальных повреждений, поэтому ингибиторы репарации могут увеличить повреждающее воздействие облучения во всех случаях [3]. По мере изучения препаратов платины, которые являются фазонеспецифичными в отношении клеточного цикла, выяснилось многообразие механизмов их действия: кроме непосредственного токсического влияния на опухоль, они ингибируют репарацию суб- и потенциально летальных постлучевых повреждений, способствуют реоксигенации опухоли, тем самым повышая степень резорбции опухоли, при этом необходимы субтерапевтические дозы препарата [3, 6].

В частности, у неоперабельных больных с местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого проведение дистанционной лучевой терапии в суммарно-очаговой дозе 50–70 Гр на фоне введения цисплатина в малых дозах – 4–6 мг/м² в качестве радиосенсибилизатора за 1–2 ч до облучения или в виде непрерывных ежедневных инфузий, по данным разных авторов, приводит к объективному ответу в 34,3–86 % и полным регрессиям в 14,2–21,8 % случаев, что позволило выполнить радикальные операции ряду изначально неоперабельных больных, при этом всеми авторами [17, 19, 26, 27] прослеживается перспективность применения цисплатина в качестве радиосенсибилизатора при лучевой терапии.

Таким образом, вариант с использованием в качестве радиомодификаторов противоопухолевых препаратов при местнораспространенном раке основных локализаций изучен как самостоятельный метод, а также как пред- или послеоперационный компонент комбинированного лечения. На основании данных современной литературы можно утверждать, что на сегодняшний день имеется большой арсенал радиомодифицирующих агентов с различными механизмами действия и направленными в конечном итоге на повышение эффективности

лучевой терапии. С другой стороны, совершенствование материальной базы в настоящее время обеспечивает возможность проведения лучевой терапии широким набором ионизирующих излучений (нейтронами, протонами и электронами), используя различные возможности пространственного распределения поглощенной дозы, что позволяет с высокой точностью проводить облучение заданных объектов на любой глубине. При этом с точки зрения противоопухолевого эффекта оптимальным является подведение высокой однократной дозы ионизирующего излучения, способной обеспечить летальное повреждение большего числа опухолевых клеток, чем при фракционированном облучении.

Именно такую возможность предоставляет метод интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) [10, 21, 22], который при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) позволяет подвести на мишень в грудной клетке большую однократную дозу облучения, наиболее точно локализовать зону воздействия и свести к минимуму повреждение критических органов за счет удаления их за пределы поля облучения или экранирования. Совершенствование метода ИОЛТ с позиций повышения локорегионарного контроля при НМРЛ может быть связано с увеличением однократной дозы облучения, но это неизбежно приводит к увеличению числа послеоперационных осложнений и летальности. Несмотря на высокую прецизионность формирования мишени облучения при ИОЛТ, использование высокой однократной дозы облучения более 20 Гр приводило к повреждению нормальных тканей, расположенных рядом с патологическим очагом, что объясняется превышением толерантности нормальных тканей [14]. В связи с этим более перспективным подходом к повышению эффективности ИОЛТ без увеличения однократной дозы облучения является использование радиомодификаторов.

Рассматривая интраоперационное облучение как один из вариантов лучевой терапии, необходимо отметить, что в мировой практике проблема сочетания высокой однократной дозы облучения с радиомодификаторами находится в стадии изучения. В НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН применение при НМРЛ оригинальной схемы введения цисплатина в качестве радио-

сенситизатора перед операцией позволяет достичь максимальной концентрации препарата в опухолевой ткани и лимфатических узлах (по данным метода инверсионной вольтамперометрии). Полученные результаты явились основанием для проведения у больных ИОЛТ в однократной дозе 15 Гр на пути регионарного метастазирования после удаления первичной опухоли. При динамическом двухлетнем наблюдении отмечено снижение числа местных рецидивов ($3,1 \pm 3,0\%$) и увеличение длительности безрецидивного периода ($23 \pm 1,8$ мес) [8]. Полученные непосредственные результаты комбинированного лечения НМРЛ с ИОЛТ и радиосенсибилизацией цисплатином являются обнадеживающими и служат основанием для дальнейшего продолжения работы.

Таким образом, перспективы развития метода ИОЛТ просматриваются прежде всего в обеспечении определения необходимого и достаточного объема облучения, а также повышения эффективности однократной дозы ИОЛТ за счет увеличения радиочувствительности опухоли путем применения современных химиопрепаратов в качестве радиосенсибилизаторов.

Литература

1. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Олтаржевская Н.Д. и др. // Радиобиологические основы лучевой терапии: Всерос. конф.: Тез. докладов. М., 2005. С. 14.
2. Бердов Б.А., Невольских А.А. // Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей. Ростов н/Д, 1999. С. 182.
3. Бойко А.В., Черниченко А.В., Филимонов А.В., Кузнецов Е.В. // Рос. онкол. журн. 2004. № 1. С. 7–11.
4. Вагнер О.Е. // Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей. Ростов н/Д, 1999. С. 185.
5. Дарьялова С.Л., Бойко А.В. // Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей. Ростов н/Д, 1999. С. 196.
6. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Борисов В.И. и др. // Российский онкологический журнал. 1999. № 1. С. 20–24.
7. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. // Рос. онкол. журн. 2000. № 1. С. 48–55.
8. Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Мусабаева Л.И. и др. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2004. Т. 49, № 6. С. 64–70.
9. Жаринов Г.М., Агафонова М.В., Таразов П.Г. и др. // Вопросы онкологии. 2005. Т. 51, № 6. С. 685–688.
10. Зырянов Б.Н., Афанасьев С.Г., Завьялов А.А., Мусабаева Л.И. Интраоперационная лучевая терапия. Томск: STT, 1999. 288 с.
11. Нестеренко В.С., Яценко Е.М., Чуреева Л.Н. и др. // Радиобиологические основы лучевой терапии: Всерос. конф.: Тез. докладов. М., 2005. С. 26.
12. Поляков П.Ю., Быченков О.А., Олтаржевская Н.Д. и др. // Современные технологии в онкологии: Материалы IV Всерос. съезда онкологов. Т. II. М., 2005. С. 67–68.
13. Светицкий П.В. // Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей. Ростов н/Д, 1999. С. 225.
14. Ставицкий Р.В., Лебедеко И.М., Паньшин Г.А. и др. // Рос. онкол. журн. 2001. № 1. С. 32–36.
15. Трофимова О.П., Ткачев С.И., Михина З.П. и др. // Современные технологии в онкологии: Материалы IV Всерос. съезда онкологов. М., 2005. Т. II. С. 440.
16. Ярмоненко С.П., Конопляников А.Г., Вайсон А.А. Клиническая радиобиология. М.: Медицина, 1992. 317 с.
17. Ardizoni A., Sclaro T., Mereu C. et al. // Am. J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 28, № 1. P. 58–64.
18. Azria D., Coelho M., Larboret C. et al. // Cancer Radiother. 2004. Vol. 8. Suppl. 1. S. 106–113.
19. Bedini A.V., Tavecchio L., Gramaglia A. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999. Vol. 45, № 3. P. 613–621.
20. Blackstock A.W., Richards F., White D., Lesser G. // Clin. Lung Cancer. 1999. Vol. 1, № 2. S. 153–154.
21. Calvo F.A., Hoekstra H.G., Lehnert T. // Europ. J. Surg. Oncol. 2000. Vol. 26. Suppl. P. 3–7.
22. Carter Y.M., Jablons D.M., DuBois J.B., Thomas C.R. Jr. // Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2003. Vol. 12, № 4. P. 1043–1063.
23. Fossella F.V., Zinner R.G., Komaki R. et al. // Proc. ASCO. 2001, 20, P. 1243.
24. Maraveyas A., Sgouros J., Upadhyay S. et al. // Br. J. Cancer. 2005. Vol. 92, № 5. P. 815–819.
25. Pauwels B., Korst A.E., Pattyn G.G. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2003. Vol. 57, № 4. S. 1075–1083.
26. Pradier O., Lederer K., Hille A. et al. // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2005. Vol. 131, № 4. P. 261–269.
27. Pujol J.L., Lafontaine T., Quantin X. // Chest. 1999. Vol. 115, № 1. P. 144–150.
28. Scalliet P., Goor C., Galdermans D. et al. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1998. Vol. 17. P. 499a.
29. van Putten J.W., Price A., van der Leest A.H. et al. // Clin. Cancer Res. 2003. Vol. 9, № 7. S. 2472–2477.
30. Vokes E.E., Leopold K.A., Hemdon J.E. et al. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1997. Vol. 16. P. 455a.

Поступила 14.03.06