

© КУРПЕШЕВ О.К., МАКСИМОВ С.А., ЛЕБЕДЕВА Т.В.

УДК 616.153.455.01: 616-006.6:615.849

РОЛЬ ИСКУССТВЕННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛУЧЕВОЙ-, ТЕРМОЛУЧЕВОЙ И ХИМИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

О.К. Курпешев, С.А. Максимов, Т.В. Лебедева

Учреждение Российской академии медицинских наук Медицинский радиологический научный центр РАМН, директор – акад. РАМН А.Ф. Цыб; Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов.

***Резюме.** В обзоре проанализировано состояние рН опухоли и нормальных тканей у экспериментальных животных и человека. Установлено, что уровень рН в ряде злокачественных новообразованиях значительно ниже, чем в окружающих ее нормальных тканей, а искусственно создаваемая гипергликемия может приводить к дальнейшему его снижению и усилению повреждающего действия радиации, гипертермии и некоторых химиопрепаратов на опухоли. Об этом свидетельствуют не только результаты экспериментальных работ, но и данные некоторых клинических исследований на больных раком полости рта, орофарингеальной области, легкого, молочной железы и прямой кишки.*

***Ключевые слова:** гипергликемия, гипертермия, рН опухоли, лучевая терапия, химиотерапия.*

Курпешев Оразахмет Керимбаевич – д.м.н., зав. отделением локальной и общей гипертермии МРНЦ РАМН;

Максимов Сергей Анатольевич – д.м.н., проф. каф. онкологии и лучевой терапии с курсом ПО КрасГМУ; тел. 8(391)2769019.

Лебедева Татьяна Владимировна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения локальной и общей гипертермии МРНЦ РАМН;

Цель исследования: оценить возможность и необходимость применения гипергликемии при различных противоопухолевых воздействиях.

С появлением новых и более углубленных данных о микроокружении и микрофизиологии злокачественных новообразований по-прежнему проявляется интерес к изучению эффективности химио- и/или лучевой терапии в зависимости от состояния кислотно-щелочного равновесия (рН) опухоли [8, 10, 15, 17, 18, 30].

Большинство злокачественных новообразований, за счет интенсивного гликолиза и образования лактата, имеют более низкое значение рН по сравнению с окружающими нормальными тканями [8, 39, 40].

Уровень рН зависит не только от интенсивности гликолиза, но и от типа опухоли и состояния микроциркуляции. Часть лактата, образующегося в опухоли, выходит в кровеносное русло, о чем свидетельствует лактатемия у онкологических больных и экспериментальных животных опухоленосителей [9, 26]. В случае выраженного нарушения кровотока в опухоли лактат выводится более медленно, что приводит к большему накоплению его в опухоли и соответственно к выраженному снижению уровня рН [3, 8].

У больных рецидивом рака молочной железы исходный уровень рН в нормальной ткани находится в пределах 7,28, а в опухоли – 7,12 [29], в саркоме мягких тканей человека – 7,1 [3].

Однако при измерении рН в опухолевой ткани в основном определяется его уровень в интерстициальной жидкости, то есть внеклеточного рН, который не всегда отражает уровень внутриклеточной рН. Считается, что только при снижении рН окружающей среды ниже 6,5, рН внутри клеток начинает изменяться почти параллельно внеклеточному [3]. Это может быть объяснено тем, что образование кислого внеклеточного компартмента опухоли в некоторой степени может быть обусловлено не только образованием лактата, но и другим механизмом, которая была показана в работах с клетками, дефицитными по гликолизу [32].

В экспериментальных исследованиях была показана возможность ещё большего снижения рН опухоли с помощью инфузии животным раствора глюкозы [3, 15, 19, 24,25, 27, 35, 37].

B.S. Ashby [13] впервые в клинике продемонстрировал, что внутривенное введение больным с меланомой 500 мл 40% глюкозы приводит к снижению рН опухоли на 0,3 ед.

Э.А. Жаврид с соавт. [3] снижение рН при искусственной гипергликемии (внутривенное введение 20-40% глюкозы) наблюдали у больных саркомой мягких тканей и меланомой кожи, хотя при повторных введениях глюкозы у некоторых больных снижения рН не происходило. Снижение рН (на 0,1 единицу) у больных имело место и при пероральной глюкозной нагрузке (из расчета 2 г/кг) в злокачественных опухолях молочной железы, тогда как в нормальных тканях она оставалась без изменений [29].

Установлено, что низкий рН опухоли может повышать радио- и химиочувствительность её клеток [8, 11, 14, 17, 23, 41]. В то время как в нормальных тканях изменение рН не приводит к повышению их химио- и радиочувствительности [33].

Вместе с тем, в ходе таких исследований возникли опасения, что искусственно создаваемая гипергликемия может усилить рост опухоли и её метастазирование.

R. Riska, C. Todorutiu [36], в опытах на крысах с карциносаркомой Walker-256, после внутривенного введения 1 мл 10%-ного раствора глюкозы в течение трех суток со дня перевивки, обнаружили увеличение количества метастазов. Было также установлено уменьшение выживаемости мышей с асцитной опухолью Эрлиха, получивших глюкозу с питьевой водой в дозе 1 мг/мл ежедневно [21].

В противоположность этим данным было показано, что внутрибрюшинное введение глюкозы перед внутривенным введением опухолевых клеток значительно уменьшает число метастазов [16]. Кормление мышей 8%-ным раствором глюкозы в течение 10-12 суток, со второго дня после перевивки,

вызывает заметное замедление роста фибросаркомы MFS [31]. Торможение роста саркомы M-1 на 70% имело место при подкожном введении крысам раствора глюкозы в дозе 2 г/кг массы, 6 раз в день в течение 17 суток, начиная с первых суток перевивки опухоли [12]. Ингибирующее действие на рост саркомы-180 у мышей системного ацидоза, обусловленного диетой, наблюдали S. Harquindey с соавт. [22]. Э.А. Жаврид с соавт. [3] на карциноме Браун-Пирс, Герена, РЛ-67 и саркоме-45 показали, что влияние искусственной гипергликемии на рост и метастазирование зависит от объема опухоли и количества процедур. И авторы делают вывод, что хотя гипергликемия в некоторых случаях способна тормозить рост опухоли, её, прежде всего, необходимо рассматривать как фактор изменения чувствительности опухолевых клеток к противоопухолевым агентам.

В клинических исследованиях, работы, по изучению влияния гипергликемии на рост и метастазирование злокачественных новообразований, велись по двум направлениям. В одном случае проводился сравнительный анализ выживаемости онкологических больных после комбинированного лечения с искусственной гипергликемией, в другом – страдающих сахарным диабетом после противоопухолевой терапии.

При изучении выживаемости онкобольных сахарным диабетом не было получено однозначного ответа. После лечения глиобластом темозоломидом выживаемость больных сахарным диабетом была более низкой по сравнению с пациентами с нормальным уровнем сахара в крови [18]. Тогда как продолжительность жизни больных неоперабельным раком печени и сахарным диабетом была такая же, что и с нормальным уровнем сахара в крови [30].

Результаты ряда исследований, по применению искусственной гипергликемии, показали высокий ее вклад в эффективность лучевой-, химио-, а также термолучевой терапии [2, 3, 8].

При предоперационной лучевой терапии рака молочной железы (Т3-Т4N1-2M0) в самостоятельном виде (5 пациентов), или на фоне кратковременной

индуцированной гипергликемии (7 пациентов), резко выраженный лучевой патоморфоз был установлен только во второй группе – у 5 больных [7].

По данным В.М. Кримкера с соавт., [6] регрессия рака прямой кишки более чем на 50% после одной лучевой терапии диагностирована из 40 больных у 6 (15%), тогда как после лучевой терапии и искусственной общей гипергликемии (уровень сахара в крови – 22-30 ммоль/л) из 32 – у 14 (43%). В течение двух лет без прогрессирования заболевания в контрольной группе прожили 52,5 % больных, в основной – 75,0 %.

Предоперационная лучевая терапия с гипергликемией, как до, так и после облучения, значительно повышала 3- и 5-летнюю выживаемость больных раком легкого. При инфузии глюкозы до облучения 5-летняя выживаемость по сравнению с контролем (одно облучение) повышалась от 36% до 63,1%, а после облучения – до 58,1% [4].

Химиолучевая терапия, в сочетании с общей гипергликемией у больных с III-IV ст. рака полости рта, позволила добиться полной регрессии опухоли в 40% случаях, частичной – в 20%. Трех- и четырехлетняя общая выживаемость составила 40% и 16% соответственно [10].

Клинические исследования по применению гипергликемии при термолучевой терапии опухолей проведены в единичных случаях, и многие полученные результаты носили неоднозначный характер.

В.Л. Быковым с соавт. [1] в репрезентативных исследованиях было изучено влияние общей гипергликемии и гипертермии на фоне полихимиотерапии (платидиам, метотрексат, 5-фторурацил, винбластин) на эффективность лучевой терапии больных с первичным (139 пациентов) и рецидивным (130 пациентов) раком ЛОР-органов. В контрольной группе (лучевая терапия) частота полной регрессии первичных опухолей составила 67,1%, в исследуемой группе этот эффект повысился до 89,3%, а при лечении рецидивных опухолей - от 28,3 до 36,5% соответственно. Однако, в этой работе не были изучены вклад гипертермии и гипергликемии, а также

химиотерапии в отдельности, т.к. не были сформированы соответствующие группы больных.

По данным D.V. Leeper с соавт. [29], после пероральной глюкозной нагрузки (2 г/кг) больных с рецидивами рака молочной железы (объемами от 8 до 226 см³) перед термолучевым воздействием в двух случаях из 4 имела место полная, а у остальных двух – частичная регрессия опухоли. При этом у больных с полной регрессией новообразования снижение рН опухоли было более выраженным, чем в опухолях с частичной регрессией.

Однако С.Е. Ким [5], при эндоортальной гипергликемия с 5-фторурацилом, не обнаружили повышение эффективности предоперационной термолучевой терапии рака прямой кишки. Полную и частичную регрессию опухоли (II-IV ст.), непосредственно после одной лучевой терапии, он наблюдал из 37 больных у 24 (64,7%), тогда как после лучевой терапии с внутриволостной гипертермией – из 74 у 71 (96%), а при схеме «термолучевая терапия + гипергликемия + 5 фторурацил» – из 31 у 29 (93,6%). Безрецидивная 3-х летняя выживаемость больных, подвергшихся радикальной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки после ЛТ, составила 78,3%, после термолучевой терапии – 92,6%, после «ТЛТ + гипергликемия + 5ФУ» – 91,2%. В обеих основных группах результаты лечения были значимо выше ($p < 0,05$) по сравнению с одной лучевой терапией, однако достоверных различий между исследуемыми группами не было выявлено т.к. основной вклад в эффективность лечения достигался за счет внутриволостной гипертермии.

Следует отметить, что не все химиопрепараты проявляют свою противоопухолевую активность при низкой рН. Снижение рН приводит к повышению эффективности в основном слабых лекарственных препаратов, таких как фторурацил, мелфалан, митомицин С [8, 34, 38]. По данным J.K. Wike-Nooley с соавт. [42] адриамицин и блеомицин при низком рН проявляет значительно меньшую противоопухолевую активность, тогда

как эффективность цисплатина и карбоплатина в этих условиях, наоборот, повышаются [14, 28].

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что искусственно создаваемая гипергликемия может приводить к подкислению опухоли и соответственно усилению повреждающего действия радиации, гипертермии и некоторых химиопрепаратов.

THE ROLE OF ARTIFICIAL HYPERGLYCEMIA IN IMPROVING THE EFFICIENCY OF RADIATION-, THERMORADIATION AND CHEMOTHERAPY OF TUMORS

O.K. Kurpeshev, S.A. Maksimov, T.V. Lebedeva

Medical Radiological Research Center of the Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation

Abstract. This review analyzes the pH state of the tumor and normal tissues in experimental animals and humans. It was found that the pH level in a number of malignant tumors is significantly lower than in surrounding normal tissue, and artificially created hyperglycemia may lead to its further reduction and strengthening of the damaging effect of radiation, hyperthermia and some chemotherapy agents for tumors. This is evidenced by not only the results of experimental studies, but also the data of some clinical studies in patients with cancer of oral cavity, oropharyngeal area, lung, mamma and rectum.

Key words: hyperglycemia, hyperthermia, pH of the tumor, radiation therapy, chemotherapy.

Литература

1. Быков В.Л., Мартынюк Л.А., Розенфельд Л.Г. и др. Локальная гипертермия и гипергликемия в лор-онкологии // Медиц. радиология. – 1987. – Т. 32, № 1. –С. 47-49.
2. Дудниченко А.С. Липосомальные препараты и другие модификаторы химиотерапии при раке желудочно-кишечного тракта IV стадии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1996. –33 с.
3. Жаврид Э.А., Осинский С.П., Фрадкин С.З. Гипертермия и гипергликемия в онкологии. – Киев. : Наукова думка, 1987. –256 с.

4. Жарков В.В., Демидчик Ю.Е., Ходина Т.В. Выживаемость больных раком легкого при комбинированном лечении с использованием гипергликемии // Медиц. радиология. –1991, № 4. –С. 36-38.
5. Ким С.Е. Непосредственные и ближайшие результаты лечения рака прямой кишки с использованием локальной СВЧ-гипертермии и гипергликемии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 1989. –17 с.
6. Кримкер В.М., Голдобенко Г.В., Ожиганов Е.Л. и др. Использование искусственной гипергликемии при лучевом лечении больных раком прямой кишки // Вопр. онкологии. – 1986. – Vol. 32, № 10. – С.40-46.
7. Летягин В.П., Поддубный И.К., Соколов И.Г. и др. Индуцированная кратковременная гипергликемия в комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы // Вопр. онкологии. –1984. –Т.30, № 7. –С.63-65.
8. Осинский С., Ваупел П. Микрофизиология опухолей. – Киев. Изд-во «Наукова думка», 2009. –256 с.
9. Осинский С.П., Повжиткова М.С. Новые данные о селективности закисления опухолевой ткани // Онкология. – 1977. –Вып. 9. –С. 38-40.
10. Ядгарова Н.С., Эгамов Е.Р., Маликов М.А. и др. Химиолучевая терапия, модифицированная искусственной гипергликемией при лечении местно-распространенного рака слизистой полости рта III-IV стадии // Материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ. – Баку, 2006. –С. 103.
11. Ярмоненко С.П. Гипоксические клетки опухолей – мишень для направленной модификации радиочувствительности при лучевой терапии // Медиц. радиология. – 1983. –Т. 26, № 3. –С. 9-12.
12. Таги-Заде С.Б., Влияние гипергликемии на рост опухоли у крыс // Вопросы онкологии. –1971. – № 11, –С. 75-80.
13. Ashby B.S. pH studies in human malignant tumors // Lancet. –1966. –Vol. 2, № 7464. –P. 312-315.
14. Atema A., Buurman K.J.H., Noreboom E. et al. Potentiation of DNA-adduct formation and cytotoxicity of platinum-containing drugs by low pH // Int. J. Cancer. –1993. –Vol. 54. –P. 166-172.
15. Burd, R., Lavorgna, S. N., Daskalakis, C. et al. Tumor Oxygenation and Acidification are Increased in Melanoma Xenografts after Exposure to Hyperglycemia and meta-Iodo-benzylguanidine // Radiat. Res. –2003. –Vol. 159. – P. 328–335.
16. Carvie W.H. The influence of blood – sugar levels on the development of experimental tumour metastases // Brit. J. Surg. –1967. –Vol. 54, № 3. –P.229.
17. Chau Q., Stewart D.J. Cisplatin efflux, binding and intracellular pH in the HTB56 human lung adenocarcinoma cell line the E-8/0.7 cisplatin-resistant variant // Cancer Chemother. Pharmacol. –1999. –Vol. 44. –P. 193-202.
18. Derr R. L., Ye X., Islas M.U. et al. Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma // J Clin Oncol. -2009. –Vol. 27, № 7. –P. 1082-1086.
19. Evelhoch J. L., Sapareto S. A., Jick D. E. et al. In vivo metabolic effects of hyperglycemia in murine radiation-induced fibrosarcoma: a ³¹P NMR

investigation // Proc. Natl. Acad. Sci (USA). –1984. –Vol. 81, № 20. –P. 6496–6500.

20. Gerweck L.E. Tumor pH: implications for treatment and novel drug design // Semin. Radiat. Oncol. –1988. –Vol. 8. –P. 176-182.

21. Gonsales F., Amos H. Effects of naturally occurring sugars on Ehrlich ascites tumor growth in mice // J. nat. Cancer Inst. –1977. –Vol. 58. – № 5. –P. 1519-1522.

22. Harquindey S., Henderson E.S., Naehar C. Effects of systemic acidification of mice with sarcoma 180 // Cancer Res. –1979. –Vol. 39. –P. 4364-4371.

23. Haveman J. The influence of pH on the survival after X-irradiation of cultured malignant cells. Effects of carbonylcyanide 3-chlorophenylhydrazone // Int. J. Radiat. Biol. –1980. –Vol. 37. –P. 201-205.

24. Jackson D.J., Dicson J.A. Combination hyperthermia (42 °C) and hyperglycemia in the treatment of the MC7 sarcoma // Brit. J. Cancer. –1979. – Vol. 40, № 2. –P. 306.

25. Jähde E., Rajewsky M.F. Tumor-selective modification of cellular microenvironment in vivo: effect of glucose infusion on the pH in normal and malignant rat tissues // Cancer Res. –1982. –Vol. 42, № 1. –P.1505-1512.

26. Jurga H., Kivana M., Matula P. et al. Importance of determinations of serum hexokinase, aldolase and lactate dehydrogenase, activities and of the lactate /pyruvate quotient in the diagnosis of malignant tumors // Neoplasma. – 1978. – Vol. 25, № 1. –P. 95-106.

27. Kahler H., Moore B. pH of rat tumors and same comparisons with the lisamine-green circulation test // J. Nat. Cancer Inst. –1962. –Vol. 28. – P. 561-568.

28. Laurencot C.M., Kennedy K.A. Influence of pH on the cytotoxicity of cisplatin in EMT6 mouse mammary tumor cells // Oncol. Res. – 1995. –Vol. 7. –P. 371-379.

29. Leeper D.B., Forcer B.F., Komarnicky L.T. Effect of hyperglycemia on the response of recurrent adenocarcinoma of the breast to thermoradiotherapy // Int. Congress Hyperthermia in Clinical Oncology, Abstract. Venice, Italy. – 1998. –P. 47 (P19).

30. Li X-P., Chen Z., Meng Z-Q. et al., Concurrent hyperglycemia does not influence the long-term prognosis of unresectable hepatocellular carcinomas // World J. of Gastroent. –2003. –Vol. 9, N 8. –P. 1848-1852.

31. Mallick G., Banerjee S.K., Shrivastava G.C. Effects of glucose feeding on tumor development in vivo // Brit. J. Cancer. –1968. –Vol. 22, № 1. –P. 110.

32. Newell K., Franchi A., Pouyssegur J. et al. Studies with glycolysis-deficient cells suggest that production of lactic acid is not the only cause of tumor acidity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. –1993. –Vol. 90. –P. 1127-1131.

33. O'Hara M.D., Pollard M.D., Poceschi M.G. et al. MIBG plus hyperglycemia does not sensitize bone marrow CFU-C or CFU-F to radiation or hyperthermia in situ // Annual Meeting of Society for Thermal Medicine, Abstracts. Bethesda, Maryland. –2006. –P. 53 (#24).

34. Osinsky S.P. Induced hyperglycemia in cancer treatment: methodological approaches and pathophysiological effects // *Exp. Oncol.* – 1993. –Vol. 15. –P. 12-18.
35. Reitnauer P.G. Zur methode übersauerung von tumoren in vivo // *Z. Med. Labortechn.* –1972. –Vol. 13, N 1. –S. 5-39.
36. Riska R., Todorutiu C. Influence of glucose on the development of experimental metastases // *Brit. J. Cancer.* –1974. –Vol. 30, № 3. –P. 241-245.
37. Scheid P., Kunze P. Continuous vital pH-measurement in animal tumors under (additional) metabolic stress // *Acta Unio Int. Contra Cancrum.* –1962. –Vol. 18, № 1-2, -P. 256-258.
38. Stubbs M., McSheely P.M.J., Griffiths J.R. et al. Causes and cosequences of tumor acidity and implications for treatment // *Mol. Med. Today.* -2000. –Vol. 6. – P. 15-19.
39. Van den Berrg A.P., Wike-Hooley J.L., van den Berg-Block A.E. Tumors pH in human mammary carcinoma // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* –1982. –Vol. 18, № 5. –P. 457-462.
40. Vaupel P., Frinak S., Bicher H.I. Heterogenous oxygen partial pressue and pH distribution in C3H mouse mammary adenocarcinoma // *Cancer Res.* –1981. – Vol. 41, № 5. –P. 2008-2013.
41. Von Ardenne M., Rieger F. Mathematische in-vivo-Theorie des Gärungstoffwechsels der Krebsgeschwülste. Die kinetischen Gleichungen der Krebszellen-Übersäuerung in vivo // *Z. Naturforsch.* –1966. –Vol. 216, № 9. –S. 472-482.
42. Wike-Hooley J.K., Haveman J., Reinhold H.S. The relevance of tumor pH to the treatment of malignant disease // *Radiother. Oncol.* – 1984. –Vol. 2. –P. 343-366.