

УДК: 616—006—085.+615.849.1

РАДІОМОДИФІКАЦІЯ ПУХЛИН — РЕАЛЬНА ПЕРСПЕКТИВА ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ

*Мечев Д.С.**Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, м. Київ*

Мета застосування методу: підвищення радіочутливості радіорезистентних клітин пухлин до іонізуючого випромінювання або зниження радіочутливості нормальних оточуючих тканин.

Модифікатори, які сприяють підвищенню радіочутливості пухлин, відносять до радіосенсибілізаторів, а модифікатори, що сприяють захисту оточуючих органів чи тканин, відносять до групи радіопротекторів.

Основні методи радіомодифікації:

1. Гіпертермія — локальна і загальна.
2. Гіперглікемія.
3. Оксигенація.
4. Гіпоксія.
5. Нестандартне фракціонування добової дози опромінення.
6. Системне введення хіміопрепаратів.
7. Внутрішньопухлинне введення радіомодифікаторів.
8. Сенсибілізація малою дозою радіації.

1. Гіпертермія — локальна і загальна (терморадіотерапія) є одним із реальних шляхів підвищення ефективності променевого лікування найбільш резистентних пухлин різних локалізацій — ротової порожнини, сарком м'яких тканин, меланом та ін. Пошкоджуюча дія іонізуючого випромінювання збільшується за рахунок підвищення радіочутливості гіпоксичних, аноксичних клітин пухлини шляхом стимуляції мітозу і нагромадження клітин у фазах G1 і G2, чутливих до опромінення.

При генералізованих формах пухлинного процесу з високим лікувальним ефектом використовується штучна загальна гіпертермія. Цей метод збільшує 5-річну виживаність у середньому на 20% при генералізованих меланомах шкіри. Однак, він вимагає складного оснащення і має свої протипоказання. У зв'язку з цим його використання обмежене.

2. Штучна гіперглікемія. Передумовою її застосування стали дані, що клітини злоякісних пухлин використовують значну кількість глюкози і потреба в ній складає тільки 10-15%. А при надходженні в організм підвищеної кількості глюкози у пухлині утворюється підвищене самоокислення, і в результаті знижується внутрішньоклітинне рН. Унаслідок цього пухлина більше уражується випромінюванням.

Ефективність гіперглікемії підсилюється в сполученні з гіпертермією. Встановлено, що протипухлинний ефект збільшується при поєднанні гіпертермії з короткочасною гіперглікемією, але складність підтримання необхідних параметрів під час процедури обмежує використання цього

методу практичними лікарями-радіологами.

3. Оксигенація. Спосіб посилення радіочутливості гіпоксичних клітин пухлини. Метод використання: оксигенотерапія — вдихання в барокамері пацієнтом кисню під підвищеним тиском. При його використанні регресія пухлин на 30% вища порівняно з контролем. Але у більшості хворих цей метод не може застосовуватися через наявність протипоказань до дихання киснем під високим тиском. Крім цього, є припущення, що підвищена концентрація кисню сприяє активації метастазування пухлин, і віддалені результати лікування не поліпшуються порівняно з радіотерапією без оксигенації організму.

4. Гіпоксія. Спосіб селективного захисту нормальних (оточуючих пухлину) тканин. Фізіологічними і радіобіологічними передумовами методу є наявність гіпоксичних пухлинних клітин порівняно з навколишніми нормальними. Метод полягає в тому, що хворий вдихає суміш зі зниженою концентрацією кисню — 10; 9; 8 або 7%. При цьому створюється різниця в темпі зниження концентрації кисню в нормальних тканинах і в пухлинах. Поряд з цим використовується регіонарна аноксія при радіотерапії пухлин кінцівок шляхом накладення на кінцівку джгута. Це дозволяє підвести на пухлину дозу на 20-30% більшу без ушкодження навколишніх тканин.

Однак, при турнікетній аноксії розвиваються ускладнення — пізні пострадіаційні некрози глибоко розташованих нормальних тканин. Тому метод локальної гіпоксії не знайшов широкого практичного застосування.

5. Нестандартне фракціонування добової дози опромінення. Метод базується на тому, що для більшого ураження пухлини необхідне щодобове збільшення разової осередкової дози (РОД) за фракцію, а для відновлення нормальних тканин — її зменшення.

Це послужило ідеєю поділу добової дози на кілька фракцій з інтервалом від 4 до 6 годин. За цей проміжок часу клітини нормальних тканин при сублетальних ушкодженнях встигають цілком відновитися, а пухлинні клітини не відновлюються. Отже, кожна наступна фракція збільшує ураження пухлинних клітин.

У практиці найчастіше застосовується мультифракціонування — опромінення РОД 1,2-1,5 Гр двічі-тричі на день з інтервалом 4-6 годин.

Динамічне фракціонування — опромінення починається (4-5 фракцій) укрупненими дозами по 4-5 Гр, а надалі продовжується мультифракціонування двічі на добу. Ці методики фракціонування досить ефективні.

6. Системне введення хіміопрепаратів.

Поєднання цього методу з радіотерапією вважається на сьогодні перспективною ідеєю, спрямованою на поліпшення ефективності лікування і збільшення тривалості життя хворих.

Такі препарати, як кселода 5-фторурацил, метатрексат, блеомицин, цисплатина, мають радіосенсибілізуючі властивості широкого застосування в клінічній онкорадіології.

7. Внутрішньопухлинне введення радіомодифікаторів. Це один із методів локального насичення пухлинної тканини радіосенсибілізуючим розчином. Найчастіше з цією метою використовують препарати класу нітромідазолу (метронідазол або його аналоги).

8. Сенсибілізація пухлини малою дозою опромінення. Суть методики полягає в наступному: РОД 2 Гр підводиться за 2 фракції — спочатку підводиться сенсибілізуюча доза 0,1 Гр і через 3 хв — основна 1,9 Гр. Дія сенсибілізуючої дози іонізуючого випромінювання проявляється стимуляцією процесів метаболізму в пухлинних тканинах і порушенням системи клітинної регуляції. Штучна стимуляція обмінних процесів сенсибілізуючою дозою перешкоджає реалізації захисних реакцій у пухлинних клітинах, а також знижує в них репаративні процеси після підведення основної дози. Це відповідно призводить до більшого радіоураження пухлини.

В якості прикладу застосування радіомодифікаторів можна навести власні результати променевого лікування злоякісних пухлин головного мозку. З цією метою використовувалися: нестандартне фракціонування дози опромінення (гіперфракціонування) і системне введення хіміопрепаратів. Як хіміопрепарат нового покоління на увагу заслуговує капецитабін ("Кселода"), який вже зарекомендував себе як ефективний радіомодифікатор та хіміопрепарат у комплексному лікуванні пухлин грудної залози, раку легенів, підшлункової залози, гінекологічного

раку, пухлин прямої кишки. Є достовірні повідомлення щодо високої концентрації препарату у пухлинних клітинах головного мозку, особливо тих, які характеризуються високим ступенем злоякісності та патологічної васкуляризації. Висока реалізація радіомодифікуючих властивостей препарату та низька системна токсичність обумовлена тим, що капецитабін легко проникаючи в пухлинні клітини, у тому числі пухлинні клітини мозку, розщеплюється до активної форми, а саме до 5-ФУ, тільки під дією ферменту тимідінфосфорилаза, концентрація якого значно вища в пухлині, ніж в оточуючих здорових тканинах. За рахунок такого механізму дії капецитабіну концентрація 5-ФУ в пухлині в десятки разів вища, ніж в оточуючих здорових тканинах та плазмі крові. Це в свою чергу забезпечує низьку системну токсичну дію препарату та обумовлює його високу фармакологічну активність.

В якості радіомодифікатора капецитабін призначають в дозуванні 850-1000 мг/м², в середньому 2000 мг на добу (табл. 1). Добову дозу перорального прийому "Кселоди" розподіляють на два прийоми з інтервалом в 12 годин. Сумарна курсова доза радіомодифікатора становила 60 грамів — вдвічі менше, ніж при монотерапії. За рахунок механізму дії препарату та постійного його прийому кожні 12 годин протягом всього курсу променевої терапії в пухлині створюється постійна радіомодифікуюча концентрація препарату, що суттєво покращує результати променевої та комбінованих методів лікування. Використання радіомодифікуючих властивостей препарату "Кселода" дозволяє збільшити середню тривалість життя хворих на високозлоякісні гліоми головного мозку на 8-10 місяців та істотно підвищити її якість (табл. 2).

Отримані результати показали істотне та достатнє підвищення строків тривалості життя хворих з гліобластомами та астроцитомами

Таблиця 1

Режим дозування "Кселоди"

Вид терапії	Площа поверхні тіла	Доза на прийом (мг)	К-сть таблеток зранку	К-сть таблеток ввечері
Монотерапія	1,67-1,78	2150 (2 рази на добу)	1/150мг + 4/500 мг	1/150 мг + 4/500 мг
Модифікатор	1,67-1,78	1000 (2 рази на добу)	2 т/500 мг	2 т/500 мг

Таблиця 2

Середня тривалість життя хворих в залежності від методів лікування та гістологічної форми первинної пухлини головного мозку (місяців)

Гістологічна форма пухлини	Хірургічне + ГФПТ*	Хірургічне + ГФПТ* + "Кселода"
		p < 0,05
Астроцитوما III ст. зл.	36,8±4,1	45,2±2,6
Гліобластома	30,0±1,8	41,3±2,4

*Гіперфракціонована променева терапія.

(табл. 2), а також відсотків повної чи часткової регресії новоутворення (на 12-20%).

Висновки.

Таким чином, згідно з літературними даними [1-6] та особистим досвідом застосування радіо-модифікаторів можна з упевненістю стверджувати: розумний і зважений підхід до радіомодифікації пухлин є реальною перспективою підвищення ефективності променевого лікування.

1. Акимов А.А., Ильин Н.В. Современное состояние проблемы дозно-временной зависимости при дистанционной лучевой терапии опухоли // Вопросы онкологии. — 2000. — Т. 46. — С. 666-673.

2. Барабой В.А., Белоконь Ю.Н., Зинченко В.А. Вторичная радиорезистентность опухолевых клеток и пути

ее преодоления // Журнал АМН Украины. — 1999. — Т. 5, № 3. — С. 453-469.

3. Ваганов Н.В., Важенин А.В. Медико-физическое обеспечение лучевой терапии. — Челябинск: Иероглиф. — 2004. — 199 с.

4. Лазар Д.А. Первый опыт использования препарата "Кселода" при лечении злокачественных опухолей головного мозга // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. Вип. 14, книга 1. - Київ, 2005. — С. 208-216.

5. Пилипенко М.І., Горбань Є.М., Мечев Д.С. Принципи фракціонування курсу радіотерапії. 1. Сучасні дані про біологічні основи радіаційної онкології // Український радіологічний журнал. — 1999. — Т. 7, № 4. — С. 195-199.

6. Поддубня І.В. Новый век — новые возможности химиотерапии: Темодал в лечении злокачественных опухолей // Современ. онкология. — 2006. — №4. — С. 12-15.

НОВИНИ РАДІОЛОГІЇ

Додаткові результати МРТ головного мозку серед населення в цілому

Широке розповсюдження магнітно-резонансної томографії (МРТ) дозволило не тільки вивчати патологію головного мозку після маніфестації клінічної симптоматики, але і виявляти "мовчазні" патологічні осередки, які ще ніяк себе не виявили. За деякими даними частота випадкових знахідок у головному мозку становить від 1,1% до 1,7%. Голландські вчені на прикладі великої популяції провели власне дослідження і з'ясували, наскільки часто у ззовні здорових людей можуть знаходитися різні патологічні вогнища в головному мозку.

Методи і хід дослідження.

Нейровізуалізаційні дослідження проводилися серед учасників великого популяційного когортного дослідження Rotterdam Study, розпочатого в 1990 році медичним центром Erasmus MC University Medical Center. До нього увійшли жителі передмість Роттердама віком понад 55 років, які добровільно проходили регулярно обстеження у зазначеному медичному центрі. З впровадженням МРТ томографічне дослідження головного мозку стало обов'язковим для всіх учасників, а з 2006 року у дослідження також почали включати учасників віком понад 45 років. Дослідження проводили на 1,5-тесловому томографі GE Healthcare за стандартною методикою з виконанням T1, T2, T2* (GRE)-зважених і FLAIR послідовностей. Висновок за МР-томограмами давали променевий діагност і невролог незалежно один від одного, всі діагнози були поставлені тільки за томографічними даними, гістологічне дослідження не проводилося. При виявленні патологічних вогнищ, що припускають наявність клінічної симптоматики, учасників дослідження направляли до відповідних фахівців для лікування.

Результати.

З 1 серпня 2005 року по 1 лютого 2007 року в дослідженні взяли участь 2000 чоловік. Середній вік учасників склав 63,3 роки (45,7-96,7 років), жінок було дещо більше (52,4%). Безсимптомний інсульт був виявлений у 7,2% досліджуваних (n = 145). Іншими найбільш частими знахідками були аневризми (1,8%), які, за винятком двох випадків, розташовувалися в базейній сонних артерій. Їх розмір, за винятком трьох, був менший за 7 мм у діаметрі. Чотири аневризми розташовувалися в печеристому синусі. Трохи рідше вияв-

лялися доброякісні пухлини (1,6%), серед яких найбільш частими були менінгеоми (0,9%). Діаметр менінгеоми коливався від 5 до 60 мм, а поширеність серед жінок склала 1,1%, серед чоловіків — 0,7%.

Мікроаденоми гіпофіза були виявлені у 6 учасників (0,3%), шваннома переддверно-завиткового нерву у 0,2% випадках. Також була виявлена одна імовірно злоякісна пухлина (без гістологічного підтвердження) і множинне метастатичне ураження головного мозку у хворого з онкологічним анамнезом. Випадковою знахідкою, яка вимагала термінового лікування, стала субдуральна гематома в учасника, який приблизно за 4 тижні до обстеження переніс легку черепно-мозкову травму.

З усіх учасників, у яких виявили патологічні зміни в головному мозку, тільки двоє пред'являли скарги на зниження слуху, решта ні на що не скаржилися. В одному випадку була виявлена шваннома переддверно-завиткового нерву, причому за 3 роки до цього учасник з приводу зниження слуху пройшов КТ головного мозку, але патології не було виявлено. В іншому — була виявлена інтравестібулярна ліпома праворуч, при цьому учасник тривалий час страждав від гіпоакузії, але ніколи нікуди не звертався.

Частота виявлення менінгеальних пухлин збільшувалася з віком. Так, у віці від 45 до 59 років менінгеоми зустрічалися з частотою 0,9%, а після 75 років — з частотою 1,6%. Також з віком збільшувалася частота безсимптомних інсультів — 4,0% проти 18,3% відповідно, а також обсяг і поширеність патологічних вогнищ у білій речовині головного мозку.

Висновки.

Випадкові знахідки при МРТ головного мозку, в тому числі і безсимптомні судинні патологічні зміни, в загальній популяції виявилися досить частими. Найбільш часто виявлялися інсульти, за якими слідували аневризми і доброякісні пухлини головного мозку. Отримані дані необхідно використовувати у просвітницькій роботі і враховувати при профілактичних оглядах людей старшого віку.

Джерело:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17978290>

Підготувала: Ю.В. Іщук, м. Київ