

УДК 615.849.1

К.П. Малеева, Н.А. Каримов, А.А. Мулатов, В.Ю. Данилова, В.В. Порфирьев, С.В. Порфирьева

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

E-mail: maleeva.kristina.petrovna@mail.ru

numon.1994@mail.ru

Urbankilleralex2010@yandex.ru

Walentina-95@mail.ru

kypol55@gmail.com

sofyaporfiryeva@gmail.com

Радиочувствительность опухолей и способы радиомодификации

В данной статье рассматривается радиочувствительность опухолей, его значение в лучевой терапии, а также процессы и способы радиомодификации. В основе лучевой терапии лежат понятия о действии различных видов ионизирующего излучения, а также возможности целенаправленного изменения эффектов облучения с помощью применения методов радиомодификации. В настоящее время в лучевой терапии методы радиомодификации позволяют, с одной стороны, путем применения радиосенсибилизаторов повысить эффективность облучения злокачественных опухолей, а с другой – увеличить защиту здоровых тканей при применении радиопротекторов. К способам радиомодификации относятся сочетание лучевой терапии с химиопрепаратами, гипертермией, повышение кислорода в опухолевых тканях, в том числе применение электрон-акцепторных соединений, искусственная гипергликемия, - это способы, повышающие радиочувствительность опухолей; гипоксиррадиотерапия, применение модификаторов биологических реакций, - это способы, понижающие радиочувствительность нормальных тканей. Знания о радиочувствительности опухолей и нормальных тканей имеет существенное значение в лучевой терапии. Важен правильный выбор лучевой терапии, так как это играет ведущую роль в эффективности лечения опухолей, результатах выживаемости, частоте возникновения осложнений и рецидивов злокачественных новообразований, качества жизни. Благодаря знанию всех способов радиомодификации имеются реальные возможности улучшения результатов лучевой терапии путем управления радиочувствительности злокачественных новообразований с помощью радиомодифицирующих агентов, что ведет к расширению радиокурабельности опухолей.

Ключевые слова: лучевая терапия, радиочувствительность, радиомодификация.

K.P. Maleeva, N.A. Karimov, A.A. Mulatov, V.Yu. Danilova, V.V. Porfiryev, S.V. Porfiryeva

The Chuvash State University named after I.N. Ulyanov "

E-mail: maleeva.kristina.petrovna@mail.ru

numon.1994@mail.ru

Urbankilleralex2010@yandex.ru

Walentina-95@mail.ru

kypol55@gmail.com

sofyaporfiryeva@gmail.com

Radiosensitivity of tumors and methods of radiomodification

This article considers the radiosensitivity of tumors, its significance in radiation therapy, as well as the processes and methods of radiomodification. At the heart of radiation therapy are the concepts of the effects of various types of ionizing radiation, as well as the possibility of a targeted change in the effects of irradiation using radiomodification methods. Currently, radiotherapy methods in radiotherapy allow, on the one hand, the use of radiosensitizers to increase the effectiveness of irradiation of malignant tumors, and on the other - to increase the protection of healthy tissues when using radioprotectors. Methods of radiomodification include the combination of radiotherapy with chemotherapy, hyperthermia, increased oxygen in tumor tissues, including the use of electron-acceptor compounds, artificial hyperglycemia, are methods that increase the radiosensitivity of tumors; hypoxiradiotherapy, the use of modifiers of biological reactions, are methods that reduce the radiosensitivity of normal tissues. Knowledge of the radiosensitivity of tumors and normal tissues is essential in radiation therapy. The correct choice of radiation therapy is important, as it plays a leading role in the effectiveness of treatment of tumors, survival results, the incidence of complications and recurrences of malignant neoplasms, and the quality of life. Thanks to the knowledge of all methods of radiomodification, there are real possibilities to improve the results of radiotherapy by controlling the radiosensitivity of malignant tumors with the help of radio modifying agents, which leads to an increase in the radiocharacterization of tumors.

Key words: radiotherapy, radiosensitivity, radiomodification.

Введение: Степень восприимчивости к излучению называют радиочувствительностью. Клетки, ткани, органы человека в разной степени чувствительны к облучению. Радиочувствительность тканей и клеток не является величиной постоянной, она меняется в зависимости от состояния организма и от действия внешних факторов, а также от уровня пролиферативной активности органов и тканей. Согласно заключению экспертов ВОЗ, успех лучевой терапии примерно на 50% зависит от радиочувствительности опухоли, на 25% от аппаратного оснащения, на 25% от выбора рационального плана лечения и точности его воспроизведения от сеанса к сеансу облучения[3].

Цель: разделение опухолей по степени восприимчивости к ионизирующему излучению; изучение факторов, от которых зависит радиочувствительность; рассмотрение всех способов радиомодификации.

С целью представления о радиочувствительности различных опухолей и тканей приведем таблицу 1[1-5].

Табл. 1

Вид опухоли	Степень восприимчивости к ионизирующему излучению	Вид ткани
Неходжкинская лимфома, лимфогранулематоз, лейкемия, семинома, мелкоклеточный рак легкого, опухоли головы и шеи, дисгерминома, опухоль	Радиочувствительные	Кроветворная, лимфоидная ткань, сперматогенный эпителий, эпителий фолликулов яичников, эпителий ротоглотки, кожа

Юинга		
Опухоли молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома желудочно-кишечного тракта, рак шейки матки, рак предстательной железы	Промежуточной радиочувствительности	Железистый аппарат желудка, толстой кишки, молочной железы, эпителий слизистой тонкой кишки
Фибросаркома, остеогенная саркома, хондросаркома, рак почки, нейрогенные опухоли	Радиорезистентные	Хрящевая, костная, мышечная, фиброзная ткани

Из данной таблицы следует, что наиболее чувствительны к облучению кроветворная, лимфоидная ткань, сперматогенный эпителий, эпителий фолликулов яичников, эпителий ротоглотки, кожа. Далее по степени радиочувствительности идут железистый аппарат желудка, толстой кишки, молочной железы, эпителий слизистой тонкой кишки хрящевая, костная, мышечная, фиброзная ткани. К радиочувствительным опухолям относят неходжкинская лимфома, лимфогранулематоз, лейкемия, семинома, мелкоклеточный рак легкого, опухоли головы и шеи, дисгерминома, опухоль Юинга. Промежуточной радиочувствительностью обладают опухоли молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома желудочно-кишечного тракта, рак шейки матки, рак предстательной железы. Резистентными являются фибросаркома, остеогенная саркома, хондросаркома, рак почки, нейрогенные опухоли. Несмотря на то, что в данной таблице отмечены железистый аппарат желудка, толстой кишки, эпителий слизистой тонкой кишки, обладающие промежуточной радиочувствительностью, при опухолях с локализацией в этих органах лучевую терапию применяют редко либо вовсе не применяют, так как опухоли данных локализаций подвижны из-за перистальтических движений желудка и кишечника[4]. А при раке печени не применяют лучевую терапию из-за низкой толерантности печени к ионизирующему излучению[5].

Радиочувствительность злокачественной опухоли к ионизирующему излучению определяется большим числом факторов: возрастом, состоянием больного, формой роста, гистологическим типом новообразования, состоянием тканей, окружающих опухоль, соотношением в опухоли клеточных и стромальных элементов, скоростью репопуляции клеток, степенью оксигенации тканей, наличием некротических участков и гипоксических клеток[3].

Рассмотрим некоторые факторы, влияющие на чувствительность опухолей:

1. На чувствительность опухоли к излучению влияет степень дифференцировки клеток: чем менее дифференцированы клетки, тем выше радиочувствительность опухоли. Например, мелкоклеточный рак легкого намного чувствительный к облучению, чем плоскоклеточный рак или аденокарцинома этого же органа.
2. Степень повреждающего действия зависит от фазы клеточного цикла, в которой находятся пролиферирующие клетки в момент облучения: наибольшей чувствительностью обладают клетки в фазе G2 и M, меньшей – находящиеся в фазах G1 и S.
3. Чувствительность к излучению в значительной мере зависит от клеточного состава злокачественной опухоли.

Способы радиомодификации. Достижения в области радиобиологии – изучение прямого и косвенного действия радиации – привели к исследованию процессов радиомодификации.

Прежде чем перейти к способам радиомодификации необходимо знать некоторые понятия о радиомодификации: Радиомодификация – это целенаправленное изменение чувствительности тканей к облучению. Радиомодифицирующие агенты – это физические и химические факторы, с помощью которых эффективность лучевых воздействий может быть повышена путем усиления радиопоражаемости опухоли и ослабления лучевых реакций нормальных тканей. Радиосенсибилизация лучевого воздействия – это процесс, при котором различные способы приводят к увеличению поражения тканей под влиянием облучения. Радиопротекция - действия, направленные на снижение поражающего эффекта ионизирующего излучения. Соответственно радиопротекторы – это вещества, снижающие радиочувствительность.

На основании выше сказанного способы радиомодификации можно разделить на две большие группы. Первая группа это способы, повышающие радиочувствительность опухолей или, другими словами, повышающие радиопоражаемость, вторая группа – способы, понижающие радиочувствительность нормальных тканей.

Подробно рассмотрим каждую группу.

Первая группа способов, повышающих радиочувствительность опухолей:

1. Чувствительность опухоли ионизирующего излучения можно повысить, сочетая лучевую терапию с приемом некоторых химиопрепаратов. Используя химиопрепараты в качестве синхронизаторов клеточного цикла (5-фторурацил,

платидиам, винкристин и др.), можно на некоторое время задерживать опухолевые клетки в фазе S. Затем большинство клеток синхронно вступает в наиболее радиочувствительные фазы G2 и M, и именно в этот период желательно производить облучение опухоли.

В фазе митоза, наиболее чувствительной к излучению, клетку задерживают винкаалколоиды и таксаны. Гидроксимочевина тормозит цикл в фазе G1. Препараты платины при сочетании с лучевым воздействием тормозят процессы восстановления повреждений опухолевых клеток. Митомицин С – влияет на радиорезистентные клетки в состоянии гипоксии. Применение его в сочетании с лучевой терапией при злокачественных новообразованиях головы и шеи значительно повышает выживаемость больных.

2. Терморрадиотерапия – сочетание ионизирующего излучения с гипертермией. Повышение местной температуры в опухоли до 42-44 °С вызывает гибель многих клеток злокачественного новообразования. Осуществляют с помощью генераторов электромагнитного излучения в СВЧ-, УВЧ-диапазонах. Используют при лечении больных меланомой, рака прямой кишки, молочной железы, опухоли головы и шеи, саркомы костей и мягких тканей.
3. Сочетание лучевой терапии с повышением содержания в опухоли кислорода. Содержание кислорода в опухоли удается повысить искусственным путем. Для этого применяют облучение больных с использованием для дыхания чистого кислорода при обычном давлении (оксигенорадиотерапия) либо в барокамере под давлением 3-4 атм. (оксигенобарорадиотерапия). Особенно эффективно при лучевой терапии недифференцированных опухолей головы и шеи.
В качестве модифицирующего агента также используют электрон-акцепторные соединения (ЭАС) – метронидазол, мизонидазол, имитирующие функцию кислорода – его сродство к электрону.
4. Сочетание лучевой терапии с искусственной гипергликемией. В связи с активным поглощением и накоплением опухолевой тканью глюкозы крови, введение глюкозы больному приводит к временной гипергликемии. Что, в свою очередь, приводит к снижению рН в опухолевых клетках. Следовательно, будет повышаться радиочувствительность за счет нарушения процессов пострадиационного восстановления в кислой среде. Поэтому гипергликемию обуславливает значительное усиление противоопухолевого действия ионизирующего излучения.

На основании данных о способах радиосенсибилизации рассмотрим частоту использования трех основных методов повышения радиочувствительности (оксигенобарорадиотерапия, терморрадиотерапия, химиолучевая терапия) при различных видах опухолей (табл.2)[1,2].

Табл.2

Вид опухоли/способ радиосенсибилизации	Химиолучевая терапия	Терморрадиотерапия	Оксигенобарорадиотерапия
Рак предстательной железы	+	+	
Рак легкого	+		+
Меланома	+		
Рак прямой кишки	+	+	+
Рак молочной железы	+	+	
Саркомы костей и мягких тканей	+	+	
Опухоли головы и шеи	+	+	+

«+» - метод используется.

Из таблицы следует, что все способы используются с разной частотой при различных видах опухолей, возможно также сочетание нескольких методов при лечении определенного вида опухоли. Чаще применяют химиолучевую терапию, далее терморрадиотерапия, реже оксигенорадиотерапию.

Применение данных методов повышения радиочувствительности при различных видах опухолей имеет большое значение и повышает эффективность лучевой терапии.

Вторая группа – способы, понижающие радиочувствительность нормальных тканей:

1. Гипоксирадиотерапия. Снижение радиочувствительности нормальных тканей добиваются, обеспечивая вдыхание пациентом во время облучения гипоксических смесей, содержащих около 10 % кислорода, через маску, соединенную с наркозным аппаратом.
2. В последние годы стало актуально применение модификаторов биологических реакции (МБР) с целью изменения иммунного статуса нормальных тканей. МБР (альфа- и гамма-интерфероны, интерлейкин, колониестимулирующие факторы, ФНО)

могут оказаться эффективными в схемах полирадиомодификации при гипертермии, использовании химиопрепаратов, ЭАС и др.

Заключение: Знания о радиочувствительности опухолей и нормальных тканей имеет существенное значение в лучевой терапии. Важен правильный выбор лучевой терапии, так как это играет ведущую роль в эффективности лечения опухолей, результатах выживаемости, частоте возникновения осложнений и рецидивов злокачественных новообразований, качества жизни. Путем управления радиочувствительностью злокачественных новообразований с помощью радиомодифицирующих агентов есть возможности улучшить результат лучевой терапии.

Список литературы:

1. Асатурян М.А. и др. Основы и клиническое применение лучевой терапии // Лучевая диагностика и лучевая терапия: учеб. пособие / под ред. Г.Е. Труфанова.- СПб.: ВМедА, 2005. – С. 106-134.
2. Асатурян М.А. и др. Современные принципы лучевой терапии злокачественных опухолей // Сб. учеб. пособий по актуальным вопросам лучевой диагностики и лучевой терапии / под ред. Г.Е. Труфанова. – СПб.: Элби-СПб, 2004. – С. 253-271.
3. Ганцев Ш.Х. Онкология: учебник для студентов медицинских вузов. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 488 с.: ил.
4. Труфанов Г.Е., Асатурян М.А., Жаринов Г.М., Малаховский В.Н. Лучевая терапия: учебник / под ред. Труфанова Г.Е. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2013. – 208 с.: ил.
5. Шайн А.А. Онкология: учебник для студентов медицинских вузов. Тюмень: Издат. центр «Академия», 2004. 544 с.