

В.Ф. Мус, А.Н. Шутко, А.М. Червяков, Т.Н. Бочкарева

Низкодозная системная лучевая терапия как элемент общего противоопухолевого воздействия при лечении злокачественных опухолей

ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Резюме. В статье рассмотрены механизмы противоопухолевого действия полихимиотерапии и системной лучевой терапии в нетумороцидных дозах, отмечены преимущества и недостатки каждого из них, а также общие моменты, связывающие их между собой. Обоснована эквивалентность терапевтического эффекта, опосредованного миелодепрессией. Приводятся методики системной лучевой терапии и технические решения их выполнения. Делается вывод о ее хорошей переносимости и эффективности.

Ключевые слова: системная лучевая терапия (СЛТ), химиотерапия (ХТ), гемопозитическая система, миелодепрессия, субтотальное облучение тела (СТОТ), тотальное облучение тела (ТОТ), общее облучение тела (ООТ)

В современных условиях лечения рака, особенно местно-распространенных форм, без общего противоопухолевого воздействия, основным видом которого признана химиотерапия (ХТ), считается не адекватным. Данный метод консервативного специфического лечения при своей относительной эффективности обладает рядом серьезных недостатков: она по своему действию не избирательна, обладает выраженной общей токсичностью, что обуславливает необходимость в ряде случаев изменять режимы введения, редукцию доз препаратов или вообще прекращать её проведение. В свою очередь это ведет к снижению эффективности, удлинению сроков и возрастанию и без того высокой экономической составляющей лечения за счёт стоимости сопроводительной медикаментозной терапии.

Особенно остро эта проблема встает при решении вопроса о необходимости и целесообразности проведения ХТ у больных пожилого и старческого возраста.

Кроме того, нельзя не учитывать психологическое состояние пациентов, вызванное длительностью лечения и ожиданием возможного развития реакций и осложнений, что снижает качество жизни.

Механизм действия применяемых цитостатиков различен и проявляется на клеточном уровне,

вызывая или разрыв ДНК, нарушая жизнедеятельность клетки, или повреждения РНК, приводящие к нарушению метаболизма, или повреждения аппарата митоза, вызывающие задержку деления, или ингибирование синтеза ферментов и других белков, обеспечивающих репарацию. Это действие распространяется на все клетки, как патологически измененные, так и на нормальные, что манифестируется реакциями последних, в первую очередь, кроветворных, вызывая гемодепрессию. Таким образом, по своему действию ПХТ не избирательна, что снижает ее действия на опухоль, приводя к тому, что только у 17-22% больных она оказывается эффективной. Остальным пациентам она выполняется напрасно, часто приводя при этом к серьезным осложнениям, требующим медикаментозной коррекции.

В то же время проведенная нами, с учётом опубликованных данных, оценка цитотоксического эффекта современной конвенциональной ХТ показала, что он равен однократному облучению тела в дозах 2-4 Гр, которых абсолютно недостаточно для прямого тумороцидного действия. Все это указывает на то, что положительный противоопухолевый эффект ПХТ достигается не прямой, а опосредованный инактивацией опухолевых клеток.

Однако аналогичным механизмом действия обладает и лучевая терапия. Под действием ионизирующих излучений в организме образуются химически высокоактивные радикалы, оказывающие на клетку такое же действие, как и компоненты комбинированной химиотерапии [13].

Проведенные в 70-х годах радиобиологические исследования и эксперименты показали, что общее облучение тела животного, кроме тормозящего действия непосредственно на опухоль, вплоть до ее обратного развития, также сдерживает рост имеющихся метастазов и предупреждает появление новых. Более того, оказалось, что общее облучение тела при экранировании первичного очага приводит в нем к таким же изменениям, как и при облучении без экранирования. Этим было показано, что общее лучевое воздействие обладает способностью сдерживать рост опухоли и этот эффект реализует-

ся дистанционно за счет действия на весь организм [8, 9].

Известно значение морфогенетической функции лимфоцитов, которая принципиально отличается от иммунной и проявляется в поддержании лимфоцитами регенерации жизненно важных тканей в физиологических и патологических условиях с участием клеток, находящихся на ранней стадии развития.

В дальнейшем было показано, что общее низкодозное облучение, даже в малых дозах, обладает способностью сдерживать рост опухолей. Торможение роста осуществляется дистанционно, опосредованно, за счет ослабления стимулирующего влияния системы кроветворения на пролиферативный статус новообразования путем отвлечения лимфоцитов, имеющих функцию морфообразования, на репарацию множественных, но не летальных для клеток, радиационных повреждений [9, 11, 14].

Это же подтверждается и тем фактом, что суммарные дозы радиации, подводимые при СЛТ (20Гр—при СТОТ и 1,0—1,5 Гр—при ТОТ) являются ниже тумороцидных (60 Гр), что исключает прямое летальное повреждение опухолевых клеток, обладают противоопухолевым действием.

Таким образом противоопухолевый эффект системных воздействий (ПХТ и СЛТ) в нетумороцидных дозах реализуется не прямым, а опосредованным образом через миелосупрессию, ослабляя пролиферативное влияние стволовых клеток костного мозга и ряда более зрелых «морфогенных» (ангиогенных) лимфоцитов, способствующих репарации всех повреждений в тканях путем подавления трофической связи между ними и замедляя, в конечном счете, пролиферативную активность как опухолевых, так и нормальных тканей с быстрым клеточным обновлением. Следовательно, можно сделать вывод, что противоопухолевый эффект системных воздействий является результатом множественных, не летальных, повреждений всех тканей организма, в том числе нормальных, требующих восстановления и отвлекающих тем самым, морфогенные клетки от опухоли для репарации этих повреждений.

Таким образом, любые агенты, способные ослабить трофическое влияние клеток костно-мозгового происхождения на пролиферацию тканей, обладают терапевтическим потенциалом в онкологии.

Учитывая, что в основе реализации терапевтического действия обоих системных воздействий (ХТ и СЛТ) лежит один механизм действия—миелосупрессия, можно ожидать и эквивалентности получаемых клинических результатов [11, 14].

Клинические исследования, проводимые с 80-годов в различных странах, показали, что лучевую терапию можно рассматривать в качестве эффективного средства системного противоопухолевого воздействия.

Общее лучевое воздействие, в виде ТОТ и СТОТ, не отличающееся по механизму действия от ПХТ, сопоставимое с ней по эффективности, общего противоопухолевого действия, в то же время имеет ряд преимуществ перед последней, основными из которых являются: более точное количественное дозирование, кратковременное и гомогенное воздействие на облучаемый объем, отсутствие концентрационных неопределенностей, связанных с накоплением и выведением через критические органы продуктов распада, использование низких доз радиации обладающих меньшим канцерогенным действием, возможность исключения из сферы воздействия определенных частей тела и органов.

Таким образом, СЛТ обладая меньшей общей токсичностью, имеет меньше противопоказаний, в связи, с чем может проводиться больным пожилого и старческого возраста с выраженной сопутствующей патологией в более короткие сроки (одновременно с локальным облучением).

Понятия системная лучевая терапия (СЛТ), общее облучение тела (ООТ) и тотальное облучение тела (ТОТ) были введены в 70-х годах 20 века. Однако, еще в начале века идея общего облучения тела человека нашла отражение в проекте «рентгеновской ванны» или «душа» при лечении системных опухолевых заболеваний. Дальнейшее развитие эта идея получила в 20-х годах в виде мелкофракционного низкодозного облучения тела.

На основании этих данных была выдвинута гипотеза, что общее облучение, проведенное после локального, замедляет рост солидной опухоли в результате конкурентных отношений между процессами регенерации неглубоких, но обширных повреждений нормальных тканей, вызванных тотальным облучением, и постлучевым dorастанием опухоли [11].

Степень выраженности тумороцидного эффекта ООТ, однако, недостаточна для использования его как самостоятельного противоопухолевого воздействия.

Поэтому при проведении лучевой лечения в самостоятельном режиме ООТ возможно использовать только в сочетании с локальной лучевой терапией, как основным элементом лечения.

Оно может быть однократным или дробным. Разовые дозы зависят от вида воздействия, а суммарные—от объема облучения, толерантности тканей, в том числе гематопэтических, т.к. использование высоких доз радиации может

вызвать выраженную миелодипрессию. В тоже время мелкофракционированное общее облучение не только легче переносится, но и вызывает меньший депрессивный эффект, что позволяет подводить более высокие суммарные дозы.

Различают следующие виды системной лучевой терапии: фотонное тотальное облучение тела (низкодозный вариант) -0,1-0,2 Гр до 1-2 Гр суммарно; фотонное тотальное облучение тела (высокодозный вариант)—1-2 Гр до 7-8 Гр суммарно; фотонное субтотальное облучение тела (низкодозный вариант)—1-1,5 Гр до 5-6 Гр суммарно; фотонное субтотальное облучение (высокодозный вариант)—1-3 Гр до 18-20 Гр суммарно; электронное тотальное или субтотальное облучение кожи в различных режимах при ее опухолевом поражении; облучение костных метастазов препаратами стронция-89.

В настоящее время СЛТ может осуществляться дистанционно на высокоэнергетических терапевтических аппаратах с переднезаднего или бокового направлений.

ООТ предполагает прямое воздействие ионизирующего излучения на удаленные от первичного очага опухолевые клетки с облучением значительного объема тела, тогда как при локальном облучении опухоли такое воздействие считается недопустимым и всячески минимизируется. Поэтому требования, предъявляемые к количественному учету поглощенных доз и пространственному их воспроизведению при осуществлении СЛТ, являются определяющими. Особенно это важно при однократном подведении больших доз (до 8 Гр) излучения.

С точки зрения физико-дозиметрического обеспечения ООТ обуславливает необходимость равномерного дозного распределения во всем облучаемом объеме. При этом необходимо учитывать следующие особенности: большую протяженность полей по направлению продольной оси человека, меняющуюся в больших пределах неоднородность тканей, обуславливающую разность доз в 10-25%, проникновение излучения в глубь тела под разными углами по отношению к вертикальному лучу, приводящее к неравномерности доз до 10%; увеличение в 2-3 раза РИПа, затрудняющего его измерение, фигуру пациента, особенно при билатеральной методике облучения. Выравнивание дозного распределения, связанное с «рельефностью» тела и неоднородностью тканей, осуществляется с помощью использования телесных компенсаторов, а формирование полей—с использованием свинцовых блоков. Компенсатор при этом должен не просто дополнять тело фигуры до правильной геометрической формы, а иметь более сложную конструкцию, выравнивающую дозу по краям поля.

Таким образом, технологическое и дозиметрическое обеспечение ООТ базируется на выравнивании дозного распределения вдоль продольной оси тела в пределах, поставленных терапевтической задачей. За отправную линию вычислений при этом принимается центральная продольная ось пациента, а за опорную точку при дозиметрических расчетах—точка пересечения пучка излучения с этой осью. Доза во всех точках этой «центр-линии» принимается за 100% [2,8].

При СТОНТ объемы облучения ограничиваются верхней или нижней половинами тела, либо областью от основания черепа, а при определенных ситуациях от «макушки», до верхних остей тазовых костей. При этом придерживаются следующего мнения: при однократном облучении верхней половины тела разовая доза не должна превышать 7-7,5 Гр (с учетом поправки на ткань легкого), а нижней—8 Гр. При проведении фракционированного ООТ разовые очаговые дозы составляют 1,5—3,5 Гр, а суммарные дозы колеблются от 2,5 до 40 Гр.

В случае продвинутых стадий, когда имеет место туморогенная ингибция кроветворения, применение системной лучевой терапии в виде крупных фракций по несколько «Гр» противопоказано, т.к. приводит к появлению компонента летальности от лучевой болезни даже при использовании дозного диапазона, не летального для интактных объектов. В этих случаях целесообразно проведение ТОТ в режиме мелкого фракционирования—по 0,1 Гр до $D=1-1,2$ Гр.

Переднезадняя схема облучения, если говорить о равномерности распределения дозы излучения, при этом имеет преимущество по сравнению с билатеральной из-за меньших изменений кривизны поверхности и толщины тела по полю облучения. Максимальный уровень расхождения отмечается в области шеи—до 10% (за счет кривизны) и легкого—20%, (так как плотность легочной ткани в 3-4 раза меньше, чем плотность окружающих органов).

При проведении СТОНТ больной располагается на лежаке под радиационной головкой, которая поворачивается в сторону нижних конечностей на угол 25°. В процессе облучения осуществляется двойной поворот пациента: вокруг горизонтальной и вертикальной оси. При этом с каждого поля подводится половинная доза. Одновременно облучается одна половина тела: верхняя—от «макушки» до пупка, или нижняя—от пупка до нижней трети голени. Методика «двойного переворота» пациента, при которой он занимает положение лицом вверх и вниз, головой к источнику и от него, обеспечивает снижение неравномерности распределения дозы по всему облучаемому объему тела до

10-15% в пределах угла ротации радиационной головки аппарата от 0 до 30° при РИП 166-180 см, а с учетом применения компенсаторов можно считать с вероятностью 95%, что неравномерность распределения дозы по всем точкам облучаемого объема не превышает 10%.

Главной отличительной особенностью ТОТ человека, по сравнению с другими видами облучений (субтотальным или крупнопольным локальным), является то, что предполагаемое не прямое воздействие ионизирующего излучения на удаленные от первичного очага опухолевые клетки сопровождается полным облучением кроветворной и лимфоидной тканей. Поэтому технология ТОТ должна быть такой, чтобы эти ткани получали одинаковую дозу облучения, т.е. с точки зрения физикотехнического и дозиметрического обеспечения речь идет об облучении всего тела человека с минимальной неравномерностью.

Выбор технологии проведения ТОТ определяется физикотехническими возможностями терапевтических установок. Большие размеры полей и антропологические особенности обуславливают большую неоднородность поглощенных доз. Поэтому необходимы такие технологии ТОТ, при которых максимально возможные поля облучения для данного типа радиотерапевтической установки используются с экранирующими приспособлениями (компенсаторами), позволяющими выравнять дозные поля в пределах допустимой неравномерности уровня радиации. При билатеральном облучении более предпочтительным оказался компенсатор из тканеэквивалентного материала, устанавливаемого на терапевтическом столе в непосредственной близости от пациента. Такой компенсатор представляет собой объемную конструкцию, которая, для адаптации к пациентам с различными конституционными параметрами, собрана из трех элементов, перемещением которых в секторе расположения лучей пучка излучения можно выравнять дозное поле вдоль центральной продольной линии пациента.

При методике переднезаднего облучения в подвижном режиме компенсатор имеет вид трапеции и устанавливается на подставке на лечебном столе над пациентом.

Современные радиотерапевтические установки, позволяющие изменять мощность дозы в процессе проведения сеанса облучения, предоставляют возможность проведения общего облучения тела без использования компенсаторов.

Учитывая, с одной стороны, возрастающее число больных данной категории, лучшее обеспечение лечебных учреждений высокоэффективной и точной радиотерапевтической техникой и аппаратурой для предлучевой подготов-

ки, достижения физиков и радиобиологов, а с другой стороны—медицинские (наличие противопоказаний, токсичность) и экономические (ограниченный набор препаратов, высокая стоимость, перебои в снабжении) факторы, ограничивающие применение ПХТ, а также необходимость ориентироваться на серийно выпускаемую терапевтическую технику, с учетом радиобиологических обоснований и решения физико-технических и технологических проблем нами были разработаны методики лучевой терапии больных раком различных локализаций, сочетающие облучение локорегионарной зоны с общим воздействием в виде ТОТ или СТОТ.

Двадцатилетний опыт применения СЛТ подтвердил первоначальные предположения и доказал не меньшую его эффективность по непосредственным и ближайшим результатам по сравнению с ХТ при лечении злокачественных новообразований различных нозологий, в том числе солидных, что позволило сделать вывод об эквивалентности цитотоксического действия ПХТ и СЛТ.

В настоящее время в клинике «Центра» проводятся исследования по совместному применению обоих видов общего противоопухолевого воздействий—ООТ и ПХТ.

Использование СЛТ в клинике центра при лучевом и комбинированном лечении больных злокачественными солидными опухолями различных локализаций (рака легкого, яичников, кожи, лимфом), доказало ее хорошую переносимость, отсутствие тяжелых осложнений и эффективность [1, 3, 5, 10, 12].

В организационном отношении предполагаемый метод лечения представляет собой новый вариант комбинированной терапии, который может быть реализован в учреждениях онкологического профиля, имеющих в арсенале любые источники терапевтического назначения.

В клиническом плане метод, как минимум, позволяет получать результаты не хуже в сравнении с конвенциональной химиотерапией по критериям объективного ответа и продолжительности жизни. Экономическое преимущество метода сводится к меньшей себестоимости лечения за счет сокращения числа дорогостоящих курсов химиотерапии, особенностях при больших пропускных возможностях учреждения.

Таким образом, разработанные и стандартизированные методики системной лучевой терапии могут использоваться в самостоятельном плане или в сочетании с локальным облучением, а также с другими видами противоопухолевого лечения. Системная лучевая терапия может быть использована у широкого круга пациентов с радикальной, паллиативной и симптоматической целью и позволяет добиться регресса оча-

гов поражения у пациентов с резистентностью к химиопрепаратам. При включении субтотального или тотального облучения в схемы первичного лечения обеспечивается высокая вероятность эффективности «спасительной» химиотерапии при рецидиве заболевания [4, 6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецова О.В., Васильева Т.А., Важенин А.В. Опыт применения субтотального облучения паллиативной терапии распространенного рака яичников // Практическая медицина. — 1988. — №2. — С. 67-68.
2. Лебеденко И.М., Водяник В.В., Журов Ю.В. и др. Дозиметрическое и технологическое обеспечение тотального облучения тела человека. — XI Российский онкологический конгресс М., 2007. — С.135-136.
3. Мус В.Ф., Виноградов А.В., Червяков А.М., Бочкарева Т.Н. Общее облучение тела в комбинированном лечении больных неоперабельным раком легкого. — Матер. V международного конгресса Невский радиологический 2011 г. СПб, 2011. — С. 41-42.
4. Богатырева Т.И. Системная лучевая терапия. Современное состояние и перспективы // Мед.радиология. — 1989. — № 9. — С. 67-71.
5. Корытова Л.И., Ильин Н.В. Системная лучевая терапия при злокачественных лимфомах // Мед.радиология. — 1990. — № 3. — С. 49-54.
6. Павлов А.А., Перинов А.П. Субтотальное облучение при генерализованных опухолевых процессах как метод выбора или резерва. Высокие мед. Технологии в ЛТ злокачественных опухолей Р/Д, 1995. — С. 117-118.
7. Панфиленко В.И. Благоприятный эффект малых доз излучений. В кн.: радиология-2000. Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия. — М., 2000. — С. 456-458.
8. Червяков А.М., Мус В.Ф. Технологические подходы к системной лучевой терапии онкологических больных // Вопросы онкологии. — 2004. — № 2. — С. 69-71.
9. Шатинина Н.Н., Шутко А.Н. Ингибирующее действие ТОТ в нетумороцидной дозе на рост экспериментальной аденокарциномы бронха мышей РЛ-67. — М.Р., 1990. — № 10. — С. 10.
10. Шутко А.Н., Винокуров В.Л., Юркова Л.Е. и др. Системное лучевое воздействие в комбинированном лечении рака яичников. — Материалы IV Всероссийского съезда рентгенологов радиологов. М.Р., 1992. — № 3-4. — С. 26.
11. Шутко А.Н., Акушевич И.В., Екимова Л.П. и др. Механизм противоопухолевого действия тотального/субтотального облучения в нетумороцидных дозах радиации // Вопр.онкологии. — 2013. — Т. 59. — С. 475-478.
12. Юркова Л.Е., Шутко А.Н. Оценка терапевтических возможностей системной лучевой терапии как компонента комбинированного лечения распространенного рака яичников // Вопр.онкологии. — 2013. — Т. 59. — С. 479-486.
13. Айхгорн Х.А. Системная лучевая терапия как альтернатива химиотерапии опухолей. — 1985. — №10. — С. 38-39.
14. Kiyohiko Sakamoto Radiobiological basis for cancer therapy by total or half-body irradiation // Nonlinearity in Biology, Toxicology, and Medicine. — 2004. — Vol. 2. — P. 293-316. — DOI: 10.1080/15401420490900254.

*V.F. Mus, A.N. Shutko, A.M. Chervyakov,
T.N. Bochkareva*

Low-dose systemic radiotherapy as an element of general antitumor effect in treatment for malignant tumors

A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies
St. Petersburg

The mechanisms of antitumor effect of polychemotherapy and systemic radiation therapy in non-tumorocidal doses are considered in the article, the advantages and disadvantages of each of them are noted as well as the common points connecting them with each other. Equivalence of the therapeutic effect mediated by myelodepression is substantiated. Methods of systemic radiation therapy and technical solutions for their implementation are given. It is concluded that it is well tolerated and effective.

Key words: systemic radiotherapy, chemotherapy, hemato-poietic system, mielodepression, subtotal body irradiation, total body irradiation

