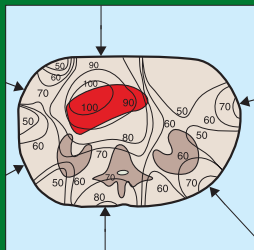


ЛУЧШИЙ ЗАРУБЕЖНЫЙ УЧЕБНИК



М. С. Джойнер
О. Дж. ван дер Когель

ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ РАДИОБИОЛОГИИ



ИЗДАТЕЛЬСТВО

БИНОМ

**ОСНОВЫ
КЛИНИЧЕСКОЙ
РАДИОБИОЛОГИИ**

BASIC CLINICAL RADIOBIOLOGY

FOURTH EDITION

Edited by

Michael Joiner

Professor of Radiobiology
Wayne State University
USA

Albert van der Kogel

Professor of Radiobiology
Radboud University Nijmegen Medical Centre
The Netherlands

Содержание

Авторы	7
Предисловие	10
1. Введение: роль радиобиологии и лучевой терапии в лечении рака	13
2. Радиационно-индуцированные повреждения ДНК и их репарация	30
3. Гибель клеток после облучения: как, когда и почему они гибнут	57
4. Количественные характеристики гибели и выживаемости клеток	77
5. Зависимость доза—эффект в радиотерапии	102
6. Линейный перенос энергии и относительная биологическая эффективность.	121
7. Рост опухолей и их реакция на облучение	137
8. Фракционирование дозы облучения: линейно-квадратичная модель	175
9. Использование линейно-квадратичной модели в клинической практике	203
10. Изменение режима фракционирования дозы облучения	228
11. Роль временного фактора в реакции ткани на облучение	250
12. Эффект мощности дозы облучения	263
13. Патогенез побочных эффектов, проявляющихся при облучении здоровых тканей	282
14. Роль объема облучаемой ткани в лучевой терапии	320
15. Кислородный эффект и фракционирование дозы	346
16. Роль опухолевого микроокружения и клеточной гипоксии	363
17. Терапевтические подходы к преодолению гипоксического барьера опухолей	386
18. Совместное применение лучевой и химиотерапии	407

19. Устойчивость нормальных тканей к повторному облучению	428
20. Лучевая терапия с использованием сочетания молекулярного имиджинга с позитронно-эмиссионной томографией	448
21. Таргетные препараты, усиливающие реакцию опухолей на облучение	472
22. Модификаторы биологических реакций нормальных тканей на облучение	494
23. Направленное изменение радиационно-биохимических реакций и индивидуализация лечения больных	517
24. Использование протонов и других ионов в радиотерапии	543
25. Развитие вторичного рака после облучения	556
Словарь радиобиологических терминов	579
Предметный указатель	592

Авторы

М. Бауманн

Отделение клинической онкологии и Онколучевой центр радиационных исследований в онкологии
Медицинский факультет и Университетский госпиталь Карла Густава Каруса
Технический университет Дрездена
Дрезден
Германия

А. С. Бегг

Отделение экспериментальной терапии
Раковый институт Нидерландов
Амстердам
Нидерланды

С. М. Бентцен

Отделы онкологии, медицинской физики, биостатистики и медицинской информатики
Факультет медицины и здравоохранения Университета Висконсин
Мэдисон, Висконсин
США

Б. Г. Вутерс

Отдел радиационной онкологии университета Торонто
Госпиталь принцессы Маргарет/Раковый институт Онтарио
Система университетского здравоохранения
Торонто, Онтарио
Канада

О. Дж. ван дер Когель

Отдел радиационной онкологии
Медицинский центр университета Радбоуд в Неймегене
Неймеген
Нидерланды

В. Грегуар

Отдел радиационной онкологии и центр молекулярного имиджинга и экспериментальной радиотерапии
Католический университет Де Лувен. Госпиталь университета Св.Луки
Брюссель
Бельгия

В. Дёрр

Отдел радиационной онкологии
Медицинского факультета и Госпиталя Карла Густава Каруса
Технический университет Дрездена
Дрезден
Германия

М. С. Джойнер

Отдел радиационной онкологии и Раковый институт Карманос
Медицинская школа университета Уэйна
Детройт, Мичиган
США

Д. Зипс

Отдел радиационной онкологии
Медицинского факультета и Госпиталя Карла Густава Каруса
Технический университет Дрездена
Дрезден
Германия

М. Коритзинский

Отдел радиационной онкологии университета Торонто
Госпиталь принцессы Маргарет/Раковый институт Онтарио
Система университетского здравоохранения
Торонто, Онтарио
Канада

К. Хаустерманс

Отдел радиационной онкологии, Раковый институт в Лёвене
Университетский госпиталь Гастусберг
Лёвен
Бельгия

Дж. Ли

Центр молекулярного имиджинга и экспериментальной радиотерапии
Католический университет Де Лувен. Госпиталь университета Св. Луки
Брюссель
Бельгия

Дж. Овергаард

Отдел экспериментальной клинической онкологии
Университетский госпиталь в Аарусе
Аарус
Дания

Г. Г. Стил

Институт раковых исследований
Королевский марсденовский госпиталь
Саттон, Серрей
Соединенное Королевство

Ф. А. Стюарт

Отделение экспериментальной терапии
Раковый институт Нидерландов
Амстердам
Нидерланды

К. Р. Тротт

Отдел онкологии
Университетский Колледж
Лондон
Соединенное Королевство

М. Р. Хорсман

Отдел экспериментальной клинической онкологии
Университетский госпиталь в Аарусе
Аарус
Дания

Предисловие

Настоящая книга представляет собой третье издание *Основ клинической радиобиологии*, впервые опубликованных в 1993 г. Это учебник, рассчитанный на международную аудиторию, в основу которого, впрочем, были положены материалы учебных курсов для студентов, специализирующихся в области лучевой терапии, радиационной физики и радиобиологии, и организованных Европейским обществом терапевтической радиобиологии и онкологии (ESTRO). Как и ранее, в подготовке настоящего издания участвовал большой коллектив радиационных онкологов и радиобиологов из стран Европы и Северной Америки. Все авторы читают лекции на курсах ESTRO, которые обычно проводятся два раза в год и собирают студентов со всего мира.

Три предыдущих издания этого учебника выходили в свет под редакцией Гордона Стила, однако в настоящем издании Гордон передал редакторские функции двум своим старшим коллегам, которые принимают участие в работе курсов с самого момента их организации в 1990 г. Мы весьма признательны Гордону за гигантский труд, вложенный им в выпуск трех предыдущих изданий, и очень надеемся, что и на этот раз нам удастся сохранить высокий качественный уровень излагаемых материалов и их доступность — характерные черты всех изданий этого учебника.

Настоящее издание учебника представляет собой наиболее полную переработку предыдущих версий *Основ клинической радиобиологии*. Добавлены новые разделы, посвященные лучевой терапии под контролем молекулярной визуализации, модификаторам радиационных эффектов, микроокружению опухолей и развитию вторичных радиационно-индуцированных раков. Существенно переработаны главы, в которых описывается патогенез побочных эффектов, проявляющихся после облучения здоровых тканей, молекулярные механизмы повреждений ДНК, клеточная гибель, а также вопросы направленного изменения радиационно-биохимических реакций и индивидуализации лечения больных. Учитывая результаты клинических исследований, показывающих увеличение эффективности лучевой терапии опухолей при использовании препаратов адресного действия, особую роль приобретает их освещение в учебных программах по радиационной биологии. Сейчас соответствующие вопросы уже появляются в экзаменационных билетах по радиационной онкологии и медицинской физике.

В то же время мы по-прежнему продолжаем углубленное рассмотрение таких основных радиобиологических понятий, как дозовая зависимость эффектов облучения и фракционирование дозы, включая линейно-квадратичную модель, временные факторы и мощность дозы, объемные эффекты и устойчивость тканей к повторному облучению, радиобиологию опухолевой ткани, совместное применение лучевой и химиотерапии и кислородный эффект. Подробно освещаются эффекты, связанные с линейной передачей энергии (ЛПЭ), причем особое внимание уделяется современному состоянию вопросов применения легких ионов и протонов в клиниках некоторых радиотерапевтических центров, начинающих использовать их в своей практике.

Таким образом, настоящее издание учебника по объему превышает предыдущие. Это связано с тем, что, наряду с изложением фундаментальных положений радиобиологии, мы уделяем много внимания быстро развивающейся области молекулярной радиобиологии, поскольку для полного понимания принципов современной клинической радиотерапии необходимо и то и другое. Тем не менее мы надеемся, что достигли столь же высокого уровня доступности изложения материала, который всегда был характерен для этого учебника. Полагаем, что *Основы клинической радиобиологии* снова будут представлять собой ценное настольное пособие для всех работающих в области радиационной онкологии независимо от занимаемой должности и накопленного опыта.

Майкл Джойнер
Олберт ван дер Когель

1

Введение: роль радиобиологии и лучевой терапии в лечении рака

Майкл С. Джойнер, Олберт Дж. ван дер Когель и Г. Гордон Стил

1.1. Роль лучевой терапии в лечении рака	13
1.2. Роль радиационной биологии	17
1.3. Временная шкала радиобиологических эффектов	18
1.4. Реакция здоровых и опухолевых тканей на облучение	20
1.5. Количественные закономерности проявления радиобиологических эффектов, дозовые кривые и понятие изоэффекта	21
1.6. Понятие терапевтического индекса	23
1.7. Роль радиобиологии в совершенствовании методов лучевой терапии	25
Основные положения	28
Библиография	28
Литература для чтения	29

1.1. Роль лучевой терапии в лечении рака

Лучевая терапия продолжает оставаться одним из двух наиболее эффективных методов лечения рака. Более половины онкологических больных в определенные периоды времени в ходе лечения получают сеансы лучевой терапии (Tobias, 1996; Delaney *et al.*, 2005). Давно применяющийся хирургический метод в ряде случаев используется при первичном лечении и для некоторых ранних, не осложненных метастазами опухолей, дает неплохой терапевтический результат. Лучевая терапия представляет собой хорошую альтернативу хирургическому методу и позволяет в течение длительного времени контролировать развитие многих опухолей головы и шеи, легких, шейки матки, мочевого пузыря, предстательной железы и кожи. При этом часто удается достигнуть эффективного контроля за ростом опухолей и хороших косметических результатов. Наряду с приведенными примерами эффективности лучевой терапии для многих больных она выступает в качестве паллиативного средства. В настоящее время химиотерапия является третьим важным методом лечения злокачественных опухолей. Начав с использования азотистого иприта в 1920-х гг., в настоя-

щее время химиотерапия располагает большим набором средств борьбы с раком. Правда, на практике используется не более 10–20 препаратов. Многие больные получают химиотерапевтические средства в ходе общей схемы лечения, и часто у них наблюдается ослабление симптоматики и приостановка развития заболевания. Наконец, в клиническую практику поступают адресные (таргетные) препараты (которые также называются «маленькие» или «быстрые» молекулы). Некоторые из них [например, ингибиторы эпидермального ростового фактора (EGFR)] использовались совместно с лучевой терапией и показали обнадеживающие клинические результаты.

В табл. 1.1 (Delaney *et al.*, 2005) представлено процентное количество больных с опухолями различной локализации, которым показана лучевая терапия. Таблица составлена на основании клинически подтвержденных результатов и представляет собой краткую сводку данных, иллюстрирующих роль лучевой терапии в лечении различных опухолей. Ниже приводятся соответствующие примеры.

- *Молочная железа.* Для лечения опухолей молочной железы, находящихся на ранней стадии и не имеющих метастазов, обычно используют хирургический метод (например, лампэктомию). При этом в 50–70% случаев удается контролировать рост опухоли. При последующем облучении молочной железы и региональных лимфатических узлов эти цифры удается увеличить еще в пределах 20% и продлить выживаемость больных. Существенную роль в продлении выживаемости также играет гормональная терапия и химиотерапия. У больных с диагностированными метастазами прогноз неблагоприятный.
- *Легкие.* Большинство опухолей легкого на поздних стадиях неоперабельны и при использовании лучевой терапии совместно с химиотерапией обеспечивают 5-летнюю выживаемость больных лишь в 5% случаев. Однако на ранних стадиях развития опухоли у больных, которым не показана хирургическая операция, после проведения облучения в массивных дозах удается контролировать развитие опухоли.
- *Предстательная железа.* Хирургический метод и лучевая терапия обладают примерно одинаковой эффективностью и обеспечивают длительную выживаемость больных. Опухоль на ранних стадиях часто вылечивается с помощью одной лучевой терапии с использованием внешнего пучка или брахитерапии. При этом более чем в 95% случаев обеспечивается пятилетняя выживаемость больных. Для лечения опухолей, находящихся на более поздних стадиях, наряду с облучением внешним пучком, может потребоваться антигормональная терапия. Химиотерапия оказывается менее эффективным средством контроля локального роста опухоли.
- *Шейка матки.* Опухоль, находящаяся на более поздней стадии, чем *in situ*, часто вылечивается совместным использованием местного и внешнего облучения; в более запущенных случаях лучевую терапию часто

Таблица 1.1. Использование лучевой терапии в лечении опухолей различной локализации (с разрешения из: Delaney *et al.* 2005)

Локализация опухоли	Доля среди всех опухолей (%)	Доля больных, получавших курс лучевой терапии (%)	Доля больных, получавших курс лучевой терапии (в % от общего количества онкологических больных)
Молочная железа	13	83	10,8
Легкие	10	76	7,6
Меланома	11	23	2,5
Предстательная железа	12	60	7,2
Женская половая сфера	5	35	1,8
Толстая кишка	9	14	1,3
Прямая кишка	5	61	3,1
Голова и шея	4	78	3,1
Желчный пузырь	1	13	0,1
Печень	1	0	0
Глотка	1	80	0,8
Желудок	2	68	1,4
Поджелудочная железа	2	57	1,1
Лимфома	4	65	2,6
Лейкозы	3	4	0,1
Миелома	1	38	0,4
ЦНС	2	92	1,8
Почки	3	27	0,8
Мочевой пузырь	3	58	1,7
Семенники	1	49	0,5
Щитовидная железа	1	10	0,1
Неизвестной локализации	4	61	2,4
Прочие опухоли	2	50	1
Всего	100	–	52,2

комбинируют с химиотерапией. Выживаемость больных сильно варьирует в зависимости от стадии заболевания и при лечении в стадии I обеспечивает примерно 70%, а в стадии IV — лишь 7% выживаемости.

- *Голова и шея.* На ранних стадиях опухоль поддается хирургическому лечению или лучевой терапии (внешним пучком и/или брахитерапией). На более поздних стадиях лучевую терапию обычно проводят в режиме фракционирования дозы (например, при форсированном облучении или при гиперфракционировании) и в сочетании с химиотерапией. В последнее время предпринимались попытки совместного использования ингибиторов EGFR (например, цетуксимаба) и лучевой терапии. После первичного хирургического лечения локализованных опухолей часто используется лучевая терапия иногда совместно с химиотерапией.
- *Лимфомы.* Лучевая терапия ходжкинских лимфом, находящихся на ранней стадии, обеспечивает примерно 80—90%-ю выживаемость больных. В настоящее время, однако, лучевую терапию чаще применяют совместно с химиотерапией, что позволяет подвергать облучению меньший объем тела и использовать менее высокие дозы радиации.
- *Мочевой пузырь.* Эффективность хирургических методов или лучевой терапии существенно зависит от стадии заболевания; оба метода обеспечивают более чем 50%-ю пятилетнюю выживаемость больных. При раке мочевого пузыря на ранней стадии частичное облучение, обеспечивающее сохранность органа, представляется хорошей равноэффективной альтернативой хирургическому методу.
- *Опухоли другой локализации.* Лучевая терапия, в т. ч. совместно с химиотерапией, часто используется в качестве постоперационного метода лечения опухолей головного мозга, поджелудочной железы или сарком, а также в качестве средства предоперационной терапии опухолей пищевода прямой кишки и желудка.

С помощью лучевой терапии у значительного числа больных удастся достигнуть долговременного контроля над ростом распространенных типов опухолей. Для обсуждения вопросов финансирования национальных противораковых программ необходимо располагать данными об эффективности основных терапевтических методов. Согласно оценочным данным (DeVita *et al.*, 1079 и Souhami and Tobias, 1986), можно ожидать, что методы местного лечения, включающие хирургические и/или лучевую терапию, будут эффективны примерно в 40% случаев; вероятно, для 15% опухолей различной локализации лучевая терапия является основным методом лечения. Напротив, для многих больных, получавших химиотерапию, ее вклад в курабельность рака составляет всего лишь около 2%, а с учетом возможности продления продолжительности жизни еще 10%. Это объясняется тем, что опухоли, поддающиеся лечению только химиотерапевтическим методом, достаточно редки. Если эти расчеты верны, то в настоящее время лучевой терапией вылечивается в семь раз больше больных, чем химиотерапией. Такое утверждение отнюдь не умаляет значения химиотерапии в

Наряду с изложением фундаментальных положений радиобиологии в книге уделено много внимания быстро развивающейся области молекулярной радиобиологии.

Описаны патогенез побочных эффектов, появляющихся после облучения здоровых тканей, молекулярные механизмы повреждений ДНК, клеточная гибель, а также вопросы направленного изменения радиационно-биохимических реакций и индивидуализации лечения больных. Углубленно рассмотрены основные радиобиологические понятия, подробно освещены эффекты, связанные с линейной передачей энергии, особое внимание уделяется современному состоянию вопросов применения легких ионов и протонов в клиниках радиотерапевтических центров.

Для студентов, специализирующихся в области лучевой терапии, радиационной физики и радиобиологии, а также для всех работающих в области радиационной онкологии.