

616-001.28-006-085.7

CHEMOTERAPEUTICKÉ LÁTKY MODIFIKUJÍCÍ RADIAČNÍ POŠKOZENÍ NORMÁLNÍCH A NÁDOROVÝCH TKÁNÍ

RNDr. Jiřina VÁVROVÁ, CSc.

Vojenská lékařská akademie JEP, Hradec Králové

(náčelník: plk. prof. MUDr. Pavel Kuna, DrSc.)

Úvod

Již více než 30 let experimentátoři hledají vhodné chemické látky, které modifikují účinek ionizujícího záření na živý organismus. Cílem kombinované léčby je maximálně zvýšit účinek terapie na nádorové buňky bez doprovodného zvýšení poškození normálních tkání. Existují tři hlavní skupiny těchto látek:

1. Radioprotektivní látky, které byly získány především jako látky snižující účinek celotělového ozáření, jsou-li podány krátce před ozářením. Nejvýznamnější jsou látky na bázi aminotiolů. Ukazuje se možnost použít těchto látek i v radioterapii k ochraně zdravé tkáně (ochranný účinek na nádorovou tkáň je podstatně menší).

2. Radiosenzibilizující látky, mající za úkol maximálně zvýšit účinek ionizujícího záření na nádorové buňky s nezměněným účinkem na normální tkáň. Používány jsou látky na bázi nitroheterocyklických sloučenin.

3. Cytostatické látky, užívané v nádorové terapii, mající samy schopnost přímo zabíjet nádorové buňky, ale v kombinaci s ionizujícím zářením je možné dosáhnout potenciujícího účinku na nádorové buňky.

Radioprotektivní látky

První průkaz ochranné účinnosti aminotiolových sloučenin popsali Patt aj. (1949). Cystein aplikovaný myším před RTG ozářením zabránil postradiačnímu úhynu velkého počtu zvířat. V pozdějším období bylo testováno mnoho dalších sloučenin z hlediska radioprotektivního efektu, jejich efekt je souborně sebrán v monografii Kuny (1985). Nejúčinnější se ukázaly cysteamin (MEA), cystamin, aminoethylizotiouronium (AET) a gamafos S-2-(3-aminopropylamino) etylester kyseliny tiofosforečné, označovaný jako WR-2721. Přes dlouholeté studium účinků těchto látek nedospěli radiobiologové k jednotné a ucelené představě o mechanismu jejich účinku. Ochranný efekt se pravděpodobně realizuje přes volné SH-skupiny, které se tvoří, je-li sloučenina defosforylizována enzymaticky uvnitř buňky. Aktivita těchto látek se zdá být antagonistická ke kyslíku a elektron-afinitním sloučeninám. K dosažení ochranné účinnosti je nezbytná určitá koncentrace protektoru v tkáních. Po obsazení příslušných receptorů další zvyšování dávky protektiva nevede ke zvýšení radioprotektivního účinku (Bacq, 1965).

Ochrannou účinností cystaminu se u nás zabýval Dostál (1967). Jako radioprotektivní se ukazují až dávky, které jsou dost toxické. Např. po i. p. aplikaci cystaminu myším byla hodnota $LD_{50/48}$ (dávka, po které do 48 hodin uhynie 50 % jedinců) stanovena přibližně na 200 mg · kg⁻¹. Jako optimální radioprotektivní dávka se ukázala dávka 150 mg · kg⁻¹. U velkých laboratorních zvířat nebyly vysoké dávky cystaminu zajišťující radioprotekci tolerovány. Proto byly hledány další látky a syntetizován gamafos, jehož toxicita je menší než toxicita cystaminu. Po i. p. aplikaci gamafosu se $LD_{40/48}$ u myší pohybuje v rozmezí 800 až 900 mg · kg⁻¹. Vysokého radioprotektivního účinku bylo u myší dosaženo už dávkou 200 mg · kg⁻¹ (Kuna, 1983).

Experimentální výsledky srovnávající radioprotektivní účinnost gamafosu a cystaminu, i u nerovnoměrně ozářených zvířat, podporují jednoznačně orientaci na gamafos. Při nitrožilním podání je gamafos vhodný i pro klinickou aplikaci. Ukázal se také rozdílný účinek gamafosu na zdravou tkáň a na tkáň nádorovou. Příčinou diferencované ochrany gamafosu na zdravé tkáň (DMF – dávku modifikující faktor = 1,5–3) a solidní novotvar (DMF=1) je, vedle sníženého přívodu krve z důvodů nedostatečné vaskularizace, i obtížnější přestup gamafosu přes buněčnou membránu nádorových buněk (Yuhás, 1980). Utley aj. (1976) provedli autoradiografickou studii s ³⁵S značeným gamafosem u myší. Za 6 minut po i. v. aplikaci gamafosu byla vysoká aktivita ³⁵S pozorována v kostní dřeni, střevní sliznici, slinných žlázách a játrech. Vysoká aktivita ³⁵S přetrvávala v těchto orgánech 60 minut po aplikaci, a naopak nízkou akumulaci radiosíry pozorovali v solidním nádoru, plicích, srdci a mozku. Při studiu účinku gamafosu na ochranu jednotlivých tkání před účinky ionizujícího záření stanovil Phillips (1977) největší ochranný efekt, zpravidla i. p. podaného gamafosu, pro krvetvorbu DMF=2,7–3, pro střevní sliznici 1,6–2,1 a pro kůži 1,5–2,4. Gamafos nechránil centrální nervový systém před poškozením vyvolaným ionizujícím zářením. DMF pro kostní dřeň, střevo a kůži po podání některých radioprotektivních látek je sumarizován v tabulce 1 (Phillips, 1977).

Z hlediska možnosti použití gamafosu v radioterapii je důležitý účinek této látky při opakované aplikaci v případě frakcionace dávky záření. Ve vlastních pokusech jsme prokázali u celotělově gama ozářených myší ochranný účinek i. m. aplikace gamafosu (300 mg · kg⁻¹), DMF byl stanoven na 2,1. Tento ochranný účinek se ještě zvyšoval při rozdělení dávky na 2 frakce s intervalem 4 h mezi frakcemi a aplikací

Tabulka 1
Radioprotektivní účinek aminotiolových sloučenin u myši

Sloučenina	Tkáň	DMF	Použitá dávka mg/kg	Toxická LD ₅₀ mg/kg
MEA	kostní dřev	1,5–2,0	200	200
AET	kostní dřev	1,7–2,1	275	400
WR-2721	kostní dřev	2,7–3,0	100–500	800–1100
	střevo	1,6–2,1	300–500	
	kůže	1,5–2,4	300–500	

DMF – dávku modifikující faktor; poměr LD₅₀ chráněné ozáření skupiny a skupiny pouze ozáření

gamafosu 2krát za den v dávkách 300 mg · kg⁻¹ (DMF=2,6). Utley aj. (1976) aplikovali gamafos i.v. 30 minut před ozáření oblasti břicha a zjistili ochranný efekt jak při jednorázovém podání, tak při rozdělení dávky na dvě frakce a opakovaném podání této látky (DMF=1,6). Travis aj. (1984) prokázali ochrannou účinnost gamafosu při i.p. aplikaci 30 minut před ozáření na rozvoj plicní fibrózy vznikající po ozáření oblasti hrudníku u myši mezi 6.–16. měsícem (DMF=1,5). Zde se ukazuje možnost využít gamafos pro snížení poškození plic vznikajícím až po šestém měsíci po ozáření.

V USA a Japonsku bylo přistoupeno ke klinickým zkouškám této látky. Při denní i.v. aplikované dávce gamafosu 2 mg/kg (tj. 60 mg/m²) nepozoroval Tanaka (1982) závažné vedlejší účinky této látky a zaznamenal významnou ochranu orální sliznice při radioterapii karcinomů v orální dutině (DMF=1,7) a snížený výskyt plicní fibrózy při radioterapii plicních karcinomů.

Radiosenzibilizující látky

Citlivost nádorových buněk k ionizujícímu záření závisí na řadě faktorů. Jedním z nejvýznamnějších je tzv. kyslíkový efekt. Hypoxické buňky, které jsou pravidelně částí nádorové populace, jsou k účinku záření více rezistentní než buňky s dobrým zásobením kyslíkem přítomné ve většině normálních tkání (Klener, 1978). Přítomnost hypoxických buněk je pravděpodobně základem radiorezistence některých nádorů: účinná radiosenzibilizace těchto buněk by mohla vést k lepší lokální kontrole nádorů.

V roce 1963 Adams a Dewey zjistili, že existuje vztah mezi schopností chemických sloučenin senzibilizovat hypoxické bakteriální buňky a elektronovou afinitou těchto sloučenin. Z velkého množství látek, které mají podobný vztah k elektronu jako kyslík, jsou akceptory elektornů. Asquith aj. (1973) popsali metronidazol a 5-nitroimidazol jako látky aktivní nejen in vitro, ale také in vivo. Hypoxické kožní a solidní tumory u myši byly po aplikaci těchto látek zvýšeně citlivé k účinku záření. Později popsali Asquith aj. (1974) 2-nitroimidazol, který se ukázal být sloučeninou s nejlepší schopností senzibilizovat savčí buňky

v pokusech in vitro. V experimentech na myších byly tyto látky poměrně málo toxické a měly dlouhý metabolický poločas, což je výhodné z hlediska klinického použití. 2-nitroimidazol zvyšoval citlivost KHT sarkomových buněk a EMT6 tumorových buněk k účinnému záření faktorem 1,8–2,9 a metronidazol faktorem 1,5–2,1 (Brown, 1975).

Lepší kontrola nádoru byla získána při aplikaci 2-nitroimidazolu před jednorázovým než před frakcionovaným ozářením. Denekamp a Harris (1976) popsali výsledky odpovědi transplantovaného karcinomu prsu u CBA myši k jednorázovému a opakovanému ozáření ve 2 anebo 5 frakcích v přítomnosti 2-nitroimidazolu. Ve srovnání se skupinou pouze ozářenou byl účinek záření za přítomnosti senzibilizátoru větší o faktor 1,7 pro jednorázové ozáření, 1,6 pro 2 frakce a o 1,2 pro 5 frakcí.

Klinické studie na dobrovolnících ukázaly, že opakované orální podání 2-nitroimidazolu je toxické. Dávky 60 mg/kg 2krát týdně po dobu tří týdnů vedly k periferní neuropatii, u některých osob byly pozorovány křeče a dezorientace (Phillips, 1977). U metronidazolu nebyla dlouhodobá toxicita po orálním podání pozorována, a proto byl použit v radioterapii jako senzibilizátor. Urtasun aj. (1976) podávali metronidazol orálně u multiformy glioblastomu v dávkách 6 g/m² 4 h před ozářením (3krát týdně) celkem 9 frakcí, do dávky 30 Gy za 18 dní, při ozařovacím poli zahrnujícím 2/3 mozku. Pacienti, kterým byl podáván metronidazol, přežívali o 4,5 měsíce déle než pouze ozáření.

Ukazuje se tedy, že je možné pomocí chemických látek zvýšit citlivost hypoxických nádorových buněk k ozáření, limitujícími jsou u lidí toxické účinky těchto látek.

Cytostatické látky

Chemoterapie bývá kombinována s radioterapií v léčbě mnoha lidských maligních onemocnění. Použití chemoterapie spolu s radioterapií má tři hlavní úkoly:

1. Zvýšení lokální kontroly nádoru vyvolané zářením
2. Likvidaci mikrometastáz mimo ozařovací pole
3. Zničení nádorových buněk v místech, kam špatně pronikají chemoterapeutické látky (např. mozek).

Ideální kombinace je taková, kde výsledkem je zvýšený efekt na nádorovou buňku bez zvýšeného poškození normálních tkání.

Chemoterapeutika používaná k inhibici maligní proliferace působí především na proliferující buňky, tj. na buňky nacházející se v buněčném cyklu. Podle mechanismu účinku je lze rozdělit na čtyři skupiny:

1. Alkylační látky (cyklofosfamid, chlorambucil, busulfan)
2. Látky s antimetabolickým účinkem
 - a) antifolika (methotrexát)
 - b) antipuriny (6-merkaptopurin, azathioprin)

c) antipirimidiny (5-fluorouracil, cytarabin)

3. Látky vážící se na DNA a poškozující její funkci (protinádorová antibiotika, např. aktinomycin D, mitomycin)

4. Látky způsobující zástavu mitózy v metafázi (alkaloidy, např. kolchicin).

Podrobnější informace o jednotlivých cytostatických látkách a jejich zásahu do buněčného cyklu jsou shrnuty v monografii Klenera (1978).

Mechanismy interakce mezi cytostatickými látkami a ionizujícím zářením

a) Modifikace sklonu křivky závislosti dávky záření a odpovědi buněk

Některé látky, zejména ze skupiny protinádorových antibiotik, mají schopnost vazby na molekuly DNA a různým způsobem poškozují jejich funkce. Jsou to především aktinomycin D a adriamycin, v jejichž přítomnosti se zvyšuje zabití savčích buněk po ozáření in vitro i in vivo. Klinicky se po aplikaci těchto látek ukazuje větší efekt záření jak na nádorovou, tak na normální tkáň.

b) Inhibice reparace subletálního poškození

Některá cytostatika, jako např. aktinomycin a cisplatina, jsou schopna inhibovat schopnost buněk reparovat svoje poškození v čase mezi dvěma frakcemi záření.

c) Ovlivnění buněčné kinetiky

Cytostatické látky často působí na buňky v určité fázi buněčného cyklu. Radiosenzitivita buněk se také mění v závislosti na fázi buněčného cyklu, ve které se buňky v době ozáření nacházejí. Teoreticky je tedy možné zvýšit účinek záření kombinací s fázově specifickou chemoterapeutickou látkou. Po aplikaci hydroxyurei jsou zabity buňky v S fázi buněčného cyklu; dojde k synchronizaci ostatních buněk na hranici G₁ a S fáze. Jsou-li buňky následně ozářeny během citlivé fáze, když dochází k jejich dělení, můžeme pozorovat zvýšený účinek záření na tyto buňky.

d) Pokles velikosti nádoru, zlepšení krevního zásobování vedoucí k reoxygenaci nádorových buněk a zvýšení jejich radiosenzitivity

V experimentálních podmínkách se ukázalo, že odpověď nádorových buněk na chemoterapii či radioterapii je závislá na velikosti nádoru. Také velikost hypoxické frakce buněk (frakce méně citlivé na ozáření) klesá se zmenšením nádoru. Redukce nádoru po cytostatické léčbě může vést ke zlepšení krevního zásobení nádoru, k reoxygenaci buněk a převedení buněk z klidového do proliferujícího stavu a tím ke zvýšení jejich radiosenzitivity.

Faktory ovlivňující kombinovaných efekt chemoterapie a radioterapie

Při současném podávání chemoterapeutických dávek a radioterapii záleží výsledný efekt na šesti základních faktorech:

1. na typu nádoru a normální tkáni (ozařované)
2. na použitém cytostatiku
3. na dávce cytostatika a schématu podání
4. na čase mezi podáním cytostatika a radioterapií
5. na dávce záření a frakcionačním schématu
6. na dávkovém příkonu záření.

Jako jeden z nejdůležitějších faktorů se ukazuje časový interval a pořadí těchto dvou léčebných postupů. Limitujícím faktorem je zde tolerance normálních tkání. Interakce mezi cytostatiky a zářením jsou vyjadřovány jako faktor dávka – efekt (DEF).

DEF = $\frac{\text{dávka záření vyvolávající definované poškození}}{\text{dávka záření vyvolávající stejné poškození, je-li kombinována s cytostatickou látkou}}$

Von der Maase (1986) stanovil hodnoty DEF pro některé cytostatické látky při jejich i.p. aplikaci 15 minut před ozářením myši. Účinek na buňky jejunálních krypt studoval stanovením počtu přežívajících mikrokolonií. Dávka záření vedoucí k přežití 10 buněk na obvodu (D₁₀) byla použita jako výchozí bod pro kalkulaci DEF. Poškození hematopoetických tkání bylo hodnoceno podle přežívání celotělově ozářených myši k 28. dni po ozáření. K úhynu myši mezi 7.–28. dnem po ozáření dochází především v důsledku poškození krvetvorných tkání. Poškození plic bylo hodnoceno podle přežívání myši ke 280. dni po lokálním ozáření oblasti hrudníku. Nádorová odpověď byla testována na spontánně rostoucím karcinomu prsu transplantovaného do myši nohy. Léčebný efekt záření a kombinace cytostatická látka – záření je vyjadřován jako dávka záření, po které došlo k lokální kontrole nádoru u 50 % myši (TCD₅₀). Lokální kon-

Tabulka 2

Faktory dávka-efekt (DEF) po i.p. podání cytostatických látek 15 minut před ozářením

Cyto- statikum	Dávka mg/kg	Střevní krypty D ₁₀	Hematopoet. tkáň LD _{50/28}	Plice letalita k 280. dni	C ₃ H karcinom prsu TCD ₅₀
ADM	8	1.19	1.25	1.46	1.16
BLM	100	1.70	1.00	1.56	1.03
CTX	100	0.99	1.10	2.35	1.17
CTX	250	1.05	1.43	–	–
5-Fu	150	1.13	9.11	1.06	0.98
MTX	150	1.08	1.00	0.98	1.00
MM-C	3	1.15	1.59	1.57	1.32
Cis-DDP	6	1.23	1.45	1.01	1.01

Použité zkratky: ADM – adriamycin
BLM – bleomycin
CTX – cyklofosfamid
5-Fu – 5-fluorouracil

MTX – methotrexát
MM-C – mitomycin
Cis-DDP – cis-platinum
diaminodi-
chlorid

trola byla definována jako nepřítomnost makroskopicky pozorovaného nádoru po dobu 120 dní. Tabulka 2 shrnuje účinek některých cytostatických látek na výše uvedené ukazatele při jejich aplikaci myším 15 minut před ozáření. Zkratky užívaných cytostatických látek jsou popsány v tab. 2.

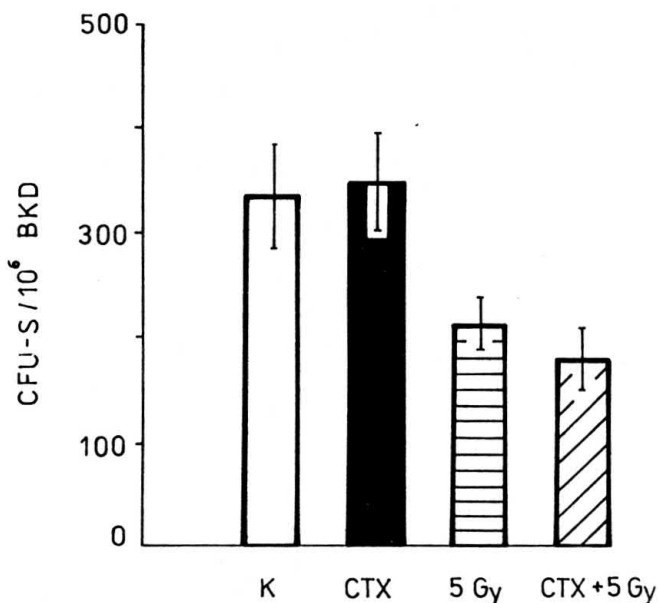
Poškození střevních krypt

Maximální poškození buněk střevních krypt bylo pozorováno při podání cytostatik několik hodin až minut před ozáření. Největší poškození vyvolala aplikace BLM 1–2 h před ozáření. Při samostatné aplikaci BLM je poškození střevních krypt reparováno. Následuje-li za 1–2 h po aplikaci BLM ozáření, může tento zásah interferovat s reparačními mechanismy a výsledkem je ireverzibilní poškození velkého počtu střevních krypt. Výjimečně působila aplikace 5-Fu, která vyvolala největší poškození střevních krypt u myši při aplikaci 6–24 h po ozáření. Aplikace cytostatických látek uvedených v tab. 2 nemodifikovala účinek záření na buňky střevních krypt v případě jejich i.p. aplikace 7 dní před a také 3 dny po ozáření (von der Maase, 1986). Práce Dethlefsena a Rileyho (1979) však ukázaly, že aplikace ADM 14 dní před ozáření zvyšuje u myši letalitu k 6. dni po ozáření, tzn., že zhoršuje poškození gastrointestinálního traktu vyvolané zářením. K podobným výsledkům dospěli i Schenken aj. (1979) v případě podání ADM 14–49 dní před ozáření.

Poškození krvevorných tkání

ADM, CTX, 5-Fu, MM-C a Cis-DDP podány i.p. 15 minut před ozáření zvyšují odpověď organismu k ozáření (sledováno podle letality ozářených myši mezi 7.–28. dnem po ozáření). Extrémní účinek byl pozorován při aplikaci 5-Fu, kde hodnota DEF byla 9,11. Hodnota DEF pro ADM, CTX a MM-C a Cis-DDP se pohybovala od 1,25–1,59 (tab. 2). Významnou úlohu zde hraje časový faktor mezi aplikací cytostatika a ozáření. Obecně je možné říci, že aplikace 1–3 dny po ozáření významně zvyšovala letalitu ozářených myši u většiny aplikovaných látek. Podání MTX po ozáření prohlubovalo poškození krvevorných tkání vyvolané ozářením, naopak aplikace 1–3 dny před ozáření měla radioprotektivní efekt. Ve vlastních experimentech jsme také prokázali radioprotektivní účinek CTX aplikovaného myším i.p. v dávce $250 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 3 dny před ozáření ($\text{DEF}=0,74$), zatímco CTX aplikovaný 7 dní před ozáření poškození krvevorných tkání vyvolané zářením výrazně prohluboval ($\text{DEF}=1,33$). Radioprotektivní účinek CTX a MTX vysvětlují Blackett a Botnick (1981) rychlejší postradiační obnovou kmenových buněk krvevorných přítomných v kostní dřeni. Ve vlastních pokusech (Vávrová, předběžné sdělení) jsme sledovali vliv aplikace CTX 7 dní před ozáření dávkou 5 Gy (u myši subletální dávka záření) na

změny počtu kmenových buněk krvevorných (CFU-S) v kostní dřeni 5 měsíců po ozáření (obr. 1). Z výsledků je patrné, že samotná aplikace CTX ($250 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) nevyvolala dlouhodobé poškození kmenových buněk krvevorných, ale k hlubokému poklesu počtu CFU-S došlo u myši po samotném ozáření 5 Gy i po ozáření a aplikaci CTX. Dlouhodobý pokles počtu CFU-S v kostní dřeni je vyvolán tedy především v důsledku ozáření.



Obr. 1. Změny v počtu CFU-S v kostní dřeni myši 5 měsíců po aplikaci cyklofosfamidů a subletálním ozáření. CTX aplikován i.p. v dávce $250 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 7 dní před ozáření

Plíce

Ozáření oblasti hrudníku dávkami vyššími než 8 Gy vede za 2–6 měsíců po ozáření k rozvoji onemocnění označovanému jako radiační pneumonitida. Je narušena difúzní kapacita plic a ozářená zvířata v tomto období často hynou (Travis aj., 1980). Radiační pneumonitida může kolem 6. měsíce po ozáření přecházet v chronickou fibrózu plic (Siemann aj., 1982). ADM, BLM, CTX a MM-C aplikované 15 minut před ozáření zvyšují poškození plic vyvolané zářením: DEF byl stanoven 1,46, 1,56, 2,35 a 1,57 (von der Maase aj., 1986). 5-Fu, MTX a Cis-DDP naopak radiační poškození plic neprohlubovaly. Také u poškození plic se ukazuje významná doba aplikace cytostatika před, či po ozáření. Nejškodlivější je aplikace těsně před ozáření nebo těsně po ozáření. Poškození plic vyvolané zářením se nezvětšovalo při aplikaci 7 dní před či 7 dní po ozáření (von der Maase aj., 1986). Peckham a Collis (1981) však popsali zvýšení radiačního poškození při aplikaci CTX 28 dní před i 28 dní po ozáření a ADM podaného 28 dní po ozáření.

Solidní tumor

CTX samotný významně zpomaluje růst nádoru (C_3H/Tif karcinomu) transplantovaného do myši nohy podobně jako MTX a Cis-DDP. Účinek ADM, BLM, 5-Fu a MM-C byl nevýznamný. Při kombinované léčbě s ozářeními zvyšovaly ADM, CTX a MM-C lokální kontrolu nádoru v případech i.p. aplikace 15 minut před nebo 4 h po ozáření. Efekt ADM a CTX byl stejný při podání v obou intervalech, zatímco MM-C byl účinnější při i.p. podání 15 minut před ozářením (von der Maase, 1986). Obecně je možné říci, že účinek cytostatik je u nádorových modelů méně závislý na době aplikace před, či po ozáření než u normálních tkání. Např. ADM zvyšuje konstantně účinek záření na nádor při podání 4 h před a do 24 h po ozáření, což ukazuje na aditivní podstatu kombinovaného účinku cytostatik a záření na nádor (Fu aj., 1979; Siemann a Sutherland, 1980; Tannock aj., 1982). Účinek CTX byl velmi podobný ADM, obě látky působily nejúčinněji při podání 24 h před ozářením (Hopkins aj., 1979; Tannock aj., 1982). BLM, 5-Fu, MTX a Cis-DDP nezvyšovaly účinek záření na nádor při aplikaci v žádném časovém intervalu před či po ozáření (von der Maase, 1986).

Závěr

Reakce normálních tkání na kombinaci cytostatických látek a ozáření je velmi komplexní. Liší se podle podané látky, sledované tkáně a intervalu mezi aplikací a ozářením. Ve většině případů zvyšují tyto látky radiační poškození normálních tkání. K nejzávažnějšímu poškození normálních tkání dochází obvykle při podání těsně či několik hodin před ozářením. Radioprotektivní efekt byl pozorován pro CTX a MTX u krvetvorných tkání při aplikaci 1–3 dny před ozářením.

Experimentální údaje ukazují, že zvýšení účinku kombinace cytostatické látky a ozáření na nádor má obvykle aditivní charakter a není nutná přímá interakce mezi zářením a cytostatickou látkou, tj. podání v krátkém časovém intervalu před nebo po ozáření, které obvykle vede k většímu poškození normálních tkání než samotné ozáření.

Souhrn

Mnoho chemických látek bylo testováno z hlediska jejich schopnosti modifikovat účinek ionizujícího záření. V této naší práci jsme je rozdělili na tři základní skupiny:

1. Radioprotektivní látka na bázi aminotiolů. Nejúčinnější látkou z této skupiny je gamafos, označovaný jako WR-2721, který při aplikaci 15–30 minut před ozářením chrání více zdravé tkáně než solidní novotvar.

2. Radiosenzibilizující látky (např. metronidazol), které ovlivňují hypoxické nádorové buňky a zvyšují tak citlivost těchto buněk na ozáření.

3. Cytostatické látky, které mají samy schopnost zabít nádorové buňky, mohou změnit citlivost nádorových i normálních buněk k ozáření. Aplikace cytostatických látek těsně před či po ozáření zvyšuje obvykle poškození normálních tkání vyvolané ozářením. Účinek takovéto kombinace na nádorové buňky je pouze aditivní, a proto vzhledem k poškození normálních tkání není podání cytostatických látek těsně před či po ozáření nejvhodnější.

Literatura

- ADAMS, G. E. – DEWEY, D. L.: Hydrated electrons and radiobiological sensitizations. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 12, 1963, s. 473–477.
- ASQUITH, J. C. – FOSTER, J. L. – WILLSON, R. L.: Metronidazole („flagyl“). A radiosensitizer of hypoxic cells. *Br. J. Radiol.*, 47, 1973, s. 474–481.
- ASQUITH, J. C. et al.: Electron affinic sensitization: V. Radiosensitization of hypoxic bacteria and mammalian cells in vitro by some nitroimidazoles and nitropyrazoles. *Radiat. Res.*, 60, 1974, s. 108–118.
- BACQ, Z. M.: Clinical protection against ionizing radiation. Springfield, C. C. Thomas 1965. 328 s.
- BLACKETT, N. M. – BOTNICK, L. E.: A regulatory mechanism for the number of pluripotential haemopoietic progenitor cells in mice. *Blood cells*, 7, 1981, s. 417–426.
- BROWN, J. M.: Selective radiosensitization of the hypoxic cells of mouse tumors with the nitroimidazole Metronidazole and Ro 07-0582. *Radiat. Res.*, 64, 1975, s. 663–647.
- DENEKAMP, J. – HARRIS, S. R.: The response of a transplantable tumor to fractionated irradiation. I. X rays and the hypoxic cell radiosensitizer Ro-07-0582. *Radiat. Res.*, 66, 1976, s. 66–75.
- DETHLEFSEN, L. – RILEY, R. M.: The effects of adriamycin and X-irradiation on the murine duodenum. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 5, 1979, s. 507–513.
- DOSTÁL, M.: Ochranná účinnost cystaminu před ozářením. Kandidátská disertace. Hradec Králové. VLVDÚ JEP 1967, s. 241.
- FU, K. K. et al.: Interaction of radiation and adriamycin on the EMT6 tumor as a function of tumor size and assay method. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 5, 1979, s. 1249–1254.
- HOPKINS, H. A. et al.: The effect of varying the time between irradiation and cyclophosphamide on growth response of hepatoma 3924A. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 5, 1979, s. 1455–1459.
- KLENER, P.: Chemoterapie zhoubných nádorů a hemoblastos. Praha, Avicenum 1978. 415 s.
- KUNA, P.: Duration and degree of radioprotection of WR-2721 in mice following its intraperitoneal, intramuscular and subcutaneous administration. *Radiobiol. Radiother.*, 24, 1983, s. 357–364.
- KUNA, P.: Chemická radioprotekce. Praha, Avicenum 1985. 133 s.
- PATT, H. M. et al.: Cysteine protection against X-irradiation. *Science*, 110, 1949, s. 213–214.
- PECKHAM, M. J. – COLLIS, C. H.: Clinical objectives and normal tissue responses in combined chemotherapy and radiotherapy. *Bull. Cancer (Paris)*, 68, 1981, s. 132–141.
- PHILLIPS, T. L.: Chemical modification of radiation effects. *Cancer*, 39, 1977, s. 987–999.
- SCHENKEN, L. L. et al.: Combined modality oncotherapies. Cell kinetic approaches for avoidance of gastrointestinal toxicity. *Front. Radiat. Ther. Oncol.*, 13, 1979, s. 82–101.

19. SIEMMANN, D. W. – SUTHERLAND, R. M.: The interaction between adriamycin and radiation in a solid tumor. *Radiat. Res.*, 83, 1980, s. 345–359.
20. SIEMANN, D. W. – HILL, R. P. – PENNEY, D. P.: Early and late pulmonary toxicity in mice evaluated 180 and 420 days following localized lung irradiation. *Radiat. Res.*, 89, 1982, s. 396–407.
21. TANAKA, Y.: Radioprotective effects of WR-2721 and its clinical applications. In: *Prospective methods of radiation therapy in developing countries*. Vienna, IAEA 1982, s. 35–40.
22. TANNOCK, I.: Response of aerobic and hypoxic cells in solid tumor to adriamycin and cyclophosphamide and interaction of the drugs with radiation. *Cancer Res.*, 42, 1982, s. 4921–4926.
23. TRAVIS, E. et al.: Radiation pneumonitis and fibrosis in mouse lung assayed by respiratory frequency and histology. *Radiat. Res.*, 84, 1980, s. 133–143.
24. TRAVIS, E. et al.: WR-2721 protection of pneumonitis and fibrosis in mouse lung after single doses of X rays. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 10, 1984, s. 243–251.
25. URTASUN, R. – BAND, P. – CHAMPAN, J. D.: Radiation and high dose metronidazole in supratentorial glioblastomas. *N. Engl. J. Med.*, 294, 1976, s. 1364–1367.
26. UTLEY, J. F. – MARLOWE, C. – WADDELL, W. J.: Distribution of ³⁵S WR-2721 in normal and malignant tissues of the mouse. *Radiat. Res.*, 68, 1976, s. 284–291.
27. YUHAS, J. M.: A more general role for WR-2721 in cancer therapy. *Br. J. Cancer*, 41, 1980, s. 832–834.
28. MAASE, H. VON DER: Interactions of drugs and radiation in haematopoietic tissue assessed by lethality of mice after whole-body irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.*, 48, 1985, s. 371–380.
29. MAASE, H. VON DER: Experimental studies of interactions of radiation and cancer chemotherapeutic drugs in normal tissues and a solid tumor. *Radiother. Oncol.*, 7, 1986, s. 47–68.

Klíčová slova: Ionizující záření; Radioprotektivní látky; Radiosenzibilizující látky; Cytostatické látky.