

Современные возможности лучевой терапии в онкологии

Т.П. Чуприк-Малиновская, Г.Г. Матякин

ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ

Применение ионизирующего излучения для лечения началось практически сразу после великого открытия В.К.Рентгена. С 1896 года рентгеновское излучение использовалось для лечения кожных заболеваний, а чуть позже и для злокачественных новообразований. После открытия радия и других радиоактивных изотопов появилась возможность их применения для контактной лучевой терапии ряда злокачественных опухолей, расположенных на коже или в естественных полостях тела. Метод лечения, основанный на использовании различных видов ионизирующего излучения (рентгеновское, гамма, фотонное, электронное и т.д.), получил название лучевой терапии. Основным принципом лучевой терапии является повреждение опухолевых клеток и обеспечение максимальной защиты окружающих нормальных тканей.

Внедрение в клиническую практику источников высоких энергий, искусственных радиоактивных изотопов существенно расширило возможности облучения и обеспечило заметное повышение его результативности. В современной медицине накоплен богатый клинический опыт использования различных методик лучевой терапии. Благодаря исследованиям в области радиобиологии создана научная база для лучевой терапии. В основе применения ионизирующих излучений в лучевой терапии злокачественных опухолей лежат глубокие знания биологического действия радиации на различные органы и ткани, которые представляют собой чрезвычайно сложный процесс, сопровождающийся морфологическими и функциональными изменениями облучаемой ткани. При этом отчетливо прослеживается сочетание регрессивных и восстановительных явлений, находящихся в тесной зависимости от поглощенной энергии и времени, прошедшего после облучения. Четкие представления об этих процессах послужили основой для успешного применения излучений в лечебных целях как средства, позволяющего уничтожить опухолевую ткань и подавить ее рост, и в то же время избежать необратимых постлучевых изменений окружающих опухоль нормальных органов и тканей. Действие ионизирующего излучения связано с образованием свободных радикалов в среде микроокружения клеток. Свободные радикалы и оксиданты, взаимодействуя с молекулами ДНК, вызывают большое количество разнообразных нарушений ее структуры. Это ведет к дефектам восстановительных функций клетки и, в конце концов, к ее гибели. Различные новообразования по-разному реагируют на облучение, поскольку имеют разную гистологическую природу, степень дифференцировки клеток, содержат разное количество кислорода и активно пролиферирующих клеток, находящихся в разных стадиях митотического цикла. Именно эти параметры в основном и определяют радиочувствительность опухоли, что, несомненно, принимается в расчет при решении вопроса об индивидуальных показаниях к лучевой терапии.

Существующие способы облучения больного можно разделить на две основные группы. Дистанционное (наружное) облучение и контактное облучение. При контакт-

ном облучении источники излучения размещаются либо в полости органа, либо внутри опухолевой ткани. Соответственно, их можно обозначить как внутрисполостная или внутритканевая лучевая терапия. Сочетание двух способов облучения или применение двух видов излучений называется сочетанной лучевой терапией.

Основными источниками дистанционного облучения служат гамма-терапевтические установки, линейные ускорители электронов. Генераторы нейтронов, ускорители протонов и других ядерных частиц пока находят ограниченное применение. По виду ионизирующего излучения принято выделять: гамма-терапию, рентгенотерапию, электронную, адронную терапию, а также терапию методом избирательного накопления изотопа

Тормозное рентгеновское излучение высокой энергии генерируется на линейных ускорителях электронов и обладает рядом преимуществ, отличающих его от гамма-излучения и обычного рентгеновского излучения. В частности, при энергии фотонов 25 МэВ максимум ионизации приходится на глубину 4–6 см и нет опасности переоблучения кожи и подкожной клетчатки. Резкое ограничение пучка и отсутствие бокового рассеивания являются также важным преимуществом.

Электронное излучение с энергией от 4 до 20 МэВ также генерируется на линейных ускорителях. Проникающая способность определяется энергией электронов. Так, для электронов с энергией 20 МэВ максимум (90% изодоза) располагается на глубине 5 см. При меньшей энергии электронов (5–6 МэВ) дозный максимум сдвигается к поверхности тела, а на глубине 3 см воздействие излучения уже ничтожно, что важно при облучении поверхностных образований.

Среди изотопов, излучающих нейтроны, перспективно применение калифорния — 252 (период полураспада — 2,58 года). Этот изотоп используется для контактной лучевой терапии радиорезистентных или рецидивных опухолей органов полости рта и в гинекологической практике.

Протонная лучевая терапия признана одним из перспективных направлений лучевого лечения. В отличие от других используемых в дистанционной лучевой терапии видов излучения, пучки протонов обеспечивают уникальное распределение дозы по глубине. Максимум дозы сосредоточен в конце пробега (то есть в облучаемом патологическом очаге — мишени), а нагрузка на поверхности тела и по пути к мишени минимальна. Особенности лозного распределения нашли свое применение при облучении малых объемов опухоли, расположенных на глубине в точном соответствии с его формой (гипофиз, опухоли глаза и т.д.), минимально повреждая при этом окружающие здоровые ткани. Для контактной лучевой терапии, или, как ее все чаще называют, брахитерапии, имеется серия шланговых аппаратов разной конструкции, позволяющих автоматизированным способом размещать источники вблизи опухоли и осуществлять ее прицельное облучение.

Статистические данные свидетельствуют, что в России ежегодно выявляются более 469 000 больных злокачествен-

ными опухолями. На учете состоит более 2 млн онкологических больных. В 2005 году зарегистрировано 468 000 больных, из них у 51% проведено специальное лечение. Лучевая терапия соответственно — у 37% больных. При активном наблюдении выявлено 8,7% больных. Доля больных с I—II стадиями составила 38,6% [2]. По данным ВОЗ, возможно излечение 1/3 больных при использовании адекватных методов лечения.

Лучевая терапия — важный компонент комплексного лечения онкологических больных. Она может рассматриваться в качестве альтернативы хирургическому вмешательству при раке гортани, простаты, мочевого пузыря. В последние годы в связи с ростом органосохраняющих операций при раке молочной железы, опухолях головного мозга обосновано использование адъювантной лучевой терапии. Достоверно показано уменьшение частоты рецидивов на 60% при раке молочной железы при выполнении плана комбинированного лечения — радикальной резекции молочной железы и облучения оставшейся части железы и зон регионарного метастазирования (до 0,3—8% в сравнении с 10—34% после выполнения только операции). При этом отмечено улучшение пятилетней безрецидивной выживаемости с 91% до 97% [5,13]. В качестве самостоятельного варианта (радикального или паллиативного метода) лучевая терапия применяется также при опухолях головы и шеи, раке пищевода, легкого, простаты, женской половой сферы, лимфомах и т.д. [9].

С внедрением в практику новых современных технических разработок за последние 50 лет произошли серьезные изменения в области радиологии. Появились симуляторы облучения — рентгеновские аппараты, предназначенные для предлучевой подготовки больных, аппараты-облучатели (гамма-аппараты, линейные ускорители). Широко используются методики диагностического исследования (КТ, МРТ, УЗИ), направленные на уточнение распространенности опухолевого процесса. Компьютерное планирование облучения, визуальный рентгенологический контроль за правильностью проведения лучевой терапии, методика формирования фигурных полей облучения с помощью многолепесткового коллиматора или методика облучения с интенсивной модуляцией пучка излучения (IMPT) призваны обеспечить качество проводимого лечения. С учетом показаний применяется интраоперационная терапия электронными пучками, стереотаксическая радиохирurgia, брахитерапия с визуализацией, облучение протонным пучком, томотерапия, совмещающая облучатель и компьютерную томографию.

Ускорители частиц явились новой ступенью в совершенствовании лучевой терапии. Это установка, на которой с помощью электронных и магнитных полей получают направленные пучки электронов, протонов и др. частиц. В медицине наибольшее применение нашли следующие ускорители:

1. Бетатрон (электроны генерируются на круговой орбите при изменении магнитного поля, в медицине применяются энергии 15—25МэВ)
2. Синхротрон — частицы (электроны, протоны) удерживаются на круговой орбите с помощью магнитного поля и ускоряются ВЧ-резонансным промежутком, в медицине используются энергии 25—70МэВ.
3. Линейные ускорители электронов (ЛУ) ускоряются на строго прямолинейном пути с помощью движущейся ВЧ-радиоволны, в медицине используются энергии пучков от 2 до 45МэВ.

4. Электростатические генераторы электронов, протонов, гамма-частиц.

5. Резонансные трансформаторы электронов.

Преимущество высокоионизирующего излучения заключается в оптимизации его пространственного распределения в тканях за счет увеличения относительной глубинной дозы, при этом происходит уменьшение поверхностной лучевой нагрузки на кожу и слизистых оболочках. Основное преимущество заключается в уменьшении объемной интегральной дозы и щажении окружающих нормальных тканей. Показаниями для использования высокоионизирующего излучения в клинической практике являются целесообразность применения электронных пучков с энергией от 4 до 20МэВ для облучения поверхностных опухолей (базалиома, рак кожи, меланома) либо опухолей, расположенных на грудной стенке (например, при раке молочной железы). Тормозное излучение энергией 6—20МэВ используется для лечения глубокорасположенных опухолей грудной или брюшной полости. Разработка методик конформного облучения с созданием фигурных полей соответственно проекции пораженного органа также возможно при условии применения линейных ускорителей частиц.

Современное оснащение отделения радиационной онкологии должно включать следующий комплекс оборудования:

1. Диагностическую аппаратуру;
2. «Облучатели» — дистанционные и контактные гамма-аппараты, ускорители электронов (5—25МэВ), рентгеновские близкофокусные аппараты;
3. Топометрическую аппаратуру (симулятор, РКТ);
4. Систему компьютерного планирования сеансов облучения;
5. Дозиметрическую аппаратуру;
6. Компьютерную систему сопровождения ЛТ;
7. Аксессуары (формирующие, фиксирующие приспособления);
8. Систему визуальной верификации зоны облучения, рентгенотелевидение для брахитерапии;
9. Дополнительную аппаратуру (для гипертермии, гипоксии) [6].

Успех лучевой терапии во многом зависит оттого, насколько точно обеспечивается облучение опухолевой мишени. Поэтому важно определить точное местоположение и границы опухоли при помощи клинического обследования с применением оптимальных методов визуализации в каждом конкретном случае. Топометрическая подготовка к облучению осуществляется на рентгенодиагностическом аппарате-симуляторе в заданном положении больного (на спине, животе и т.д.), в котором будет проводиться лучевая терапия. Для фиксации больного на лечебном столе используются специальные подголовники, держатели для верхних конечностей, надувные матрацы и маски из быстротвердеющих термопластичных пластмасс. Традиционно определение точной локализации опухоли и прилежащих к ней органов и тканей проводилось путём рентгенографии в ортогональных проекциях (при необходимости — с введением контрастных веществ). Внедрение компьютерной томографии (КТ) явилось важным вкладом в визуализацию и определение распространенности опухоли. КТ-изображения идеально подходят для точного планирования лучевой терапии, поскольку они формируются в поперечных сечениях и обеспечивают детальную визуализацию опухоли и прилегающих к ней органов. Серии поперечных срезов на протяжении все-

го объема облучаемой мишени служат основой для дозиметрического планирования условий облучения [8].

Современная лучевая терапия при правильно выбранных показаниях и оптимальных методиках ее проведения не приводит к возникновению тяжелых осложнений или грубых постлучевых изменений со стороны окружающих органов и тканей. Продолжающееся совершенствование радиотерапевтической техники и внедрение нового поколения ускорителей электронов позволяет в значительно большей степени осуществить основной принцип лучевой терапии — максимально сконцентрировать дозу в патологическом очаге при минимальной дозе в окружающих нормальных тканях. Система многолепестковых коллиматоров, смонтированных в ускоритель, позволяет формировать фигурные поля заданной конфигурации, что обеспечивает прецизионность лучевой терапии, и осуществлять конформное облучение [11]. Система слежения за положением облучаемого очага непосредственно в процессе осуществления процедур способствует повышению качества лечения. В перспективе возможно также более широкое внедрение протонных ускорителей и генераторов нейтронов, а также внедрение достижений современной радиобиологии, благодаря которым появилась возможность управлять радиочувствительностью опухолевых и нормальных тканей. Уже начато применение радиомодифицирующих агентов, т.е. различных физических и химических факторов, способных ослаблять радиопоражаемость нормальных тканей или усиливать радиочувствительность опухоли. Кроме того, разрабатываются математические модели оптимального ритма облучения для опухолей с различными биологическими характеристиками.

В радиологической клинике ЦКБ Управления делами Президента РФ лучевая терапия используется с 60-х годов прошлого столетия. За прошедшие десятилетия накоплен опыт использования как гамма-терапевтических аппаратов, так и современных установок для высокоэнергетического излучения, генерируемого на линейных ускорителях частиц. Вклад лучевой терапии существенно различается в зависимости от локализации и распространенности опухолевого процесса. Показано, что в плане комбинированного лечения облучение применяется при раке молочной железы у 80%, при раке легкого — у 20%, раке кишечника — у 5%, раке мочевого пузыря — у 40% больных. При лимфомах, лимфогранулематозе лучевая терапия применяется у 40% пациентов. Особым показанием являются опухоли головы и шеи (полость рта, носо-ротоглотки), где облучение используется практически у всех больных, чаще в сочетании с лекарственной терапией и оперативным вмешательством. В зависимости от стадии опухоли и ее локализации эффективность лучевой терапии составляет от 45 до 90%. Самостоятельная лучевая терапия используется при раке гортани, рото-носоглотки, где эффективность ее достигает 80—70% соответственно. При раке простаты лучевая терапия используется в 70% случаев. При локализованных формах (T1-2) она является альтернативой хирургическому вмешательству, обеспечивая высокую эффективность лечения: 5-летняя выживаемость составляет— 80—89% [3,10]. В лечебных учреждениях Управления делами Президента РФ рак молочной железы у женщин стоит на 1 месте, составляя 22%. У 60% от общего числа больных облучение применяется в качестве этапа комбинированного лечения. По нашим данным, 15-летняя выживаемость в ЦКБ составляет: при I стадии - 71%, II стадии - 65%, III стадии - 55%, IV стадии — 25%. Общая выживаемость — 65%. Для сравне-

ния, в России в 2000 году рак молочной железы обнаружен у 44840 пациенток (38,24 на 100000 населения). I—II стадия заболевания выявлена у 60,3%, III — у 26,1%, IV—у 12,4%. 5-летняя выживаемость — 55% [1].

В ряде случаев при отказе от операции либо наличии противопоказаний неоперабельной или отечно-инfiltrативной форме рака используется облучение в 2 этапа, при этом суммарные дозы на молочную железу составляют 60—70Гр, на регионарные зоны — 50Гр. Отдаленные результаты лучевой терапии в сочетании с гормонотерапией, химиотерапией (5-летняя выживаемость) составляют — 83,4% при ранних стадиях.

Особое значение приобретает адьювантная лучевая терапия после органосохраняющих операций при раке молочной железы. Впервые в нашей клинике была внедрена методика двухдневного сочетания различных энергий и видов излучения (тормозной и электронные пучки) на линейном ускорителе при облучении оставшейся части молочной железы и регионарных зон. Уменьшение нагрузки на окружающие ткани (в частности, легкие) за счет облучения электронными полями способствовало значительному сокращению числа постлучевых осложнений (частота пневмонитов не более 3—4%) при снижении числа рецидивов опухоли в молочной железе (2% против 10% без адьювантной лучевой терапии).

Для лечения больных раком простаты была разработана методика конформного облучения с обязательным применением фигурных полей и трехмерного планирования, которая осуществляется на линейном ускорителе тормозным пучком излучения (6 МэВ) [4]. Данная методика является приоритетной, поскольку при этом обеспечивается оптимальный характер дозного распределения. Для этого используется многолепестковый коллиматор (МЛК), предназначенный для уменьшения лучевой нагрузки на окружающие нормальные органы (мочевой пузырь, кишечник). Многолепестковый коллиматор — это дополнительные устройства, смонтированные в линейный ускоритель, которые позволяют формировать поля различной конфигурации с помощью подвижных блоков. Типичные МЛК имеют от 20 до 80 лепестков, расположенных парами, диаметром 10мм. Устанавливая лепестки в нужную позицию в соответствии с данными на компьютерных срезах, получают поля, максимально соответствующие форме опухоли или органам мишени. Для более точного определения патологического очага на протяжении всей длины объема мишени облучения производят поперечные компьютерные срезы шагом 10 мм, а при необходимости и 5 мм. В дальнейшем при дозиметрическом планировании на каждом срезе производится выделение контуров зоны мишени для облучения (предстательная железа, семенные пузырьки, лимфатические узлы) и органов, требующих защиты от лучевого воздействия (мочевой пузырь, прямая кишка, сосуды). В зависимости от конфигурации мишени облучения формируются фигурные поля, которые в процессе облучения будут воспроизводиться на ЛУ с помощью МЛК (рис. 1).

В зону облучения включаются предстательная железа с капсулой, парапростатическая клетчатка, семенные пузырьки и шейка мочевого пузыря. В отделении апробирована «бюкс-методика» облучения с четырех фигурных полей с переднезадних и перпендикулярных боковых направлений. Размер полей не превышает 6—7 x 8—10см. С помощью МЛК формировались фигурные поля в соответствии с данными КТ-исследования на протяжении всего объема

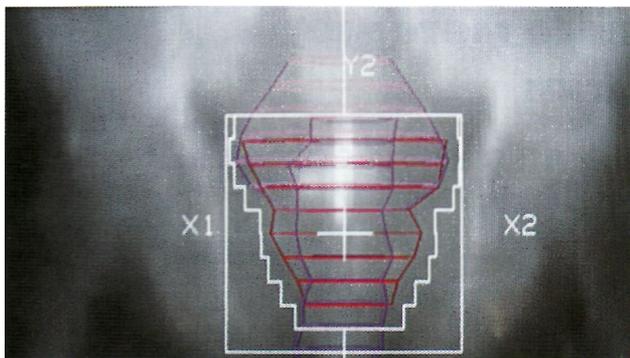


Рис. 1. Поле облучения при локальном облучении РПЖ.

облучаемой мишени. Разовая доза составила 2 Гр 5 раз в неделю, суммарная очаговая доза — 70—74Гр. Принципиальной особенностью являлось индивидуальное планирование и коррекция объема мишени в процессе лечения. После подведения СОД 50Гр проводилось уменьшение объема облучения до размеров железы, при этом локальная доза составляла 70—74 Гр. Контроль за точностью воспроизведения процедуры облучения осуществлялся в режиме реального пучка излучения с помощью системы РВИ и при необходимости осуществлялась их коррекция. Воспроизводимость сеансов облучения — чрезвычайно важное обстоятельство, определяющее качество облучения. Визуальная верификация зоны облучения включает в себя точно выверенную центрацию полей облучения по трем меткам с выполнением гаммаграмм непосредственно перед началом процедуры. Система визуализации в реальном пучке излучения (РВИ — Portal Vision), вмонтированная в линейный ускоритель, позволяет увидеть имитацию поля облучения в виде светового изображения на коже пациента со всех направлений, а также получить рентгеновское изображение в реальном пучке излучения. Анализируя наш опыт применения конформной лучевой терапии у больных раком простаты, мы полагаем необходимым еженедельный контроль расположения поля облучения в реальном пучке изображения при тщательной ежедневной укладке пациента с использованием светового лазерного центриатора по трем точкам (передняя и две боковые). Отклонения границ полей облучения от реверсных в среднем не превышают 4–6 мм в продольном направлении и в меньшей степени в горизонтальном (рис. 2).

Использование конфигурации модифицированных полей облучения позволили уменьшить нагрузку на окружающие ткани (прямая кишка, мочевого пузырь) на 30–40%, о чем свидетельствует анализ гистограмм [7].

Результаты конформной лучевой терапии у больных раком простаты свидетельствуют о широких возможностях применения линейных ускорителей: 3-летняя безрецидивная выживаемость составила при Т2 88%, при Т3 60% ($p=0,2$), при отсутствии метастазов в лимфатических узлах таза соответственно 78%, при наличии — 60%. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при отсутствии признаков поражения капсулы по данным ТРУЗИ составляет 92%, при признаках «фрагментарности» — 75%, при инвазии — 60% ($p=0,37$) [10], что согласуется с данными других авторов [12].

Таким образом, лучевая терапия злокачественных новообразований с использованием современного оборудования — линейных ускорителей электронов и новейших методик, обеспечивающих точное пространственно-дозиметрическое распределение энергии в патологическом оча-

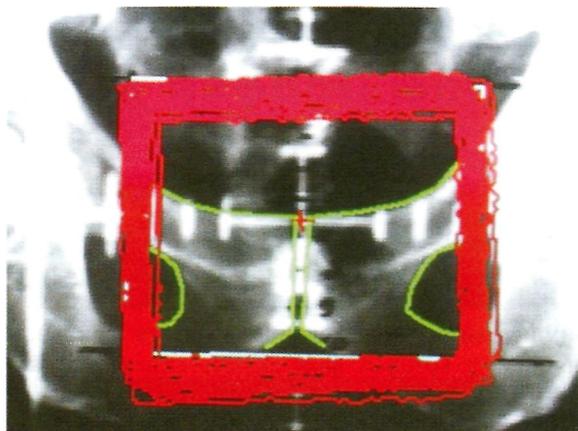


Рис. 2 Визуализация поля облучения в реальном пучке излучения при сопоставлении нескольких измерений, наложенных на один срез.

ге, способствует дальнейшему прогрессу в лечении тяжелой онкологической патологии. Перспективными направлениями являются использование облучения с интенсивно модулированной энергией пучка, постоянный контроль за правильностью выбранных параметров с помощью дополнительных компьютерно-томографических приспособлений, широкое использование радиомодифицирующих агентов.

Литература

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. // Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 году — М: РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. -2002. - С. 95-106.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2005г. — М, 2006. — С. 7—10; 100-102.
3. Денисов Л.Е., Николаев А.П., Виноградова Н.Н. и др. // Организация ранней диагностики злокачественных новообразований основных локализаций. — М., 1997. — С. 122—134.
4. Емельянов И.В., Пронин Ю.А. // Медицинская физика. - 2000. - № 8. -С. 28-35.
5. Канаев СВ. Роль лучевой терапии в лечении рака молочной железы. // Практическая онкология: Избранные лекции./ Под ред С.А.Тюляндина и В.М.Моисеенко. — Санкт-Петербург: Центр ТОММ, 2004. - С. 85-94.
6. Костылев В.А. // Медицинская физика. — 2005. — № 2. - С. 9-15
7. Матякин Г.Г., Чуприк-Малиновская Т.П., Малофиевская Е.В. // Кремл. медицина.Клин. вест. — 1999. — № 1. -С.41-44.
8. Сахаровская В.Г., Ратнер Т.Г., Юрьева Т.В, Хлебникова Н.Л. // Медицинская физика . - 2004. - № 4. - С. 59-69.
9. Чиссов В.И., Рахманин Ю.А., Костылев В.А. // Медицинская физика. - 2002. - № 3. - С. 9-12.
10. Чуприк-Малиновская Т.П., Гаждонова В.Е., Матякин Г.Г. и др. // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина. — 2003. — № 4. - С. 47-52.
11. Hanks G.E., Hanlon A.L., Schultheess T.E. et al. Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions. *Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* -1998. - Vol. 41, № 3. - P. 501-510.
12. Takashi A., Yanase M., Masumori N. et al. // *Japanese Journal of Clinical Oncology.* - 2003. Vol. 33. - P. 73-77.
13. Whelan T.J., Julian J., Wright J. et al. // *J. Clin. Oncol.* 18(6): 1220-9. - 2000. - Vol., № 6 - С. 1220-1229.