

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования "Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой: ДМН Профессор Зуков Р. А.
Руководитель ординатуры: КМН Гаврилюк Д.В.



РЕФЕРАТ
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Выполнила: Ординатор 1 года
Специальности Онкология
Акопян Амалия Атомовна

Красноярск, 2023

Оглавление:

- 1. Введение**
- 2. Реакции клеток на облучение**
- 3. Ионизирующее излучение**
- 4. Радиоактивный распад**
- 5. Распределение дозы излучения во времени**
- 6. Виды лучевой терапии**
- 7. Пути повышения эффективности ЛТ**
- 8. Современные технологии дистанционной ЛТ**
- 9. Радиомодификаторы**
- 10. Заключение**
- 11. Список литературы**

1. Введение:

Более 100 лет отделяет нас от времени, когда ионизирующие излучения начали применять в лечении больных со злокачественными новообразованиями. За прошедшие годы произошли коренные изменения в развитии лучевой терапии (ЛТ) злокачественных новообразований, успехи которой связаны с применением новых видов излучений, разработкой современных методик лечения, модернизацией радиотерапевтической техники, прогрессом экспериментальной и клинической радиобиологии.

Изучение состояния медицинской помощи в развитых странах показывает, что более 70% всех больных со злокачественными новообразованиями получают ЛТ в виде дополнительного, основного, либо паллиативного методов лечения. Одним из приоритетных направлений научных исследований является разработка консервативных, органосохраняющих методов лечения больных со злокачественными новообразованиями, позволяющих сохранить качество жизни пациентов при высоких показателях эффективности лечения. В связи с чем, возрастает роль ЛТ в комплексной программе лечения онкологических больных. Благодаря достигнутым успехам противоопухолевой лекарственной терапии, комбинации системной терапии с ЛТ, достигнут прогресс в лечении больных со злокачественными новообразованиями.

2. Реакции клеток на облучение:

ЛТ — это способ лечения посредством воздействия на патологический процесс различными видами ионизирующих излучений. Процесс, при котором нейтральный атом приобретает положительный или отрицательный заряд, называется ионизацией. Часть биологического действия ионизирующего излучения обусловлена прямым повреждением мишени, но большая доля повреждений (90%) связана с непрямым действием. Вторым механизмом обусловлен повреждением молекулы-мишени, осуществляемым активными продуктами (например, радикалами), образовавшимися из других молекул в результате их непосредственного взаимодействия с излучением. В качестве молекул-посредников могут выступать молекулы воды и липидов.

Помимо образования свободных радикалов, другой механизм непрямого действия ИИ заключается в воспалительном процессе. После облучения в окружающей ткани начинается провоспалительная реакция, приводящая к образованию многочисленных провоспалительных цитокинов и хемокинов. К ним относятся интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α (TNF α) и трансформирующий фактор роста β (TGF- β). Трансформирующий фактор роста β (TGF- β) имеет особое значение в патофизиологии радиационного фиброза легких и кожи.

В клетке нет таких структур, которые не поразились бы при облучении. Степень поражения отдельных структур зависит от поглощенной в них дозы. Единицей измерения поглощенной энергии в системе СИ является Грей (Гр). Рассчитывается поглощенная доза как отношение поглощенной веществом ионизирующей энергии (E) к массе этого вещества (m): Грей равен

поглощенной дозе ионизирующего излучения, при которой веществу массой 1 кг передается энергия ионизирующего излучения, равная 1 Дж, т.е. 1Гр = 1Дж/кг.

Внесистемной единицей поглощенной дозы ионизирующего излучения является рад (рад). Рад равен поглощенной дозе ионизирующего излучения, при которой веществу массой 1кг передается энергия ионизирующего излучения, равная 100 эрг. Таким образом, 1рад = 0,01Гр. Гибель клеток вызывается поражением ядерных структур ДНК, дезоксирибонуклеопротейдов и ДНК – мембранного комплекса. Облучение приводит к разрыву молекул ДНК. Различают одиночные разрывы, когда разрыв происходит в одной из нитей ДНК и двойные, когда разрыв происходит сразу в двух цепях ДНК. При разрыве одной цепи ДНК возникают сублетальные повреждения клетки, которая остается способной к дальнейшему размножению, однако с увеличением дозы излучения увеличивается вероятность перехода одиночных разрывов в двойные разрывы. Разрыв двух цепей ДНК приводит к распаду молекулы.

После облучения гибель клеток происходит постепенно, растягиваясь на несколько суток. Клетки могут погибнуть до вступления в первый митоз (так называемая интерфазная гибель) или во время первого, второго и т.д. пострadiaционных митозов (так называемая митотическая или репродуктивная гибель).

Кроме разрывов, нарушается структура оснований ДНК, прежде всего тимина, что приводит к увеличению генных мутаций. Под воздействием ионизирующих излучений происходит запуск апоптоза (запрограммированной гибели) как опухолевых, так и нормальных клеток.

Известно, что ионизирующие излучения повышают уровень p53 белка. Это увеличение коррелирует с повреждением ДНК. Клетки, избежавшие апоптоза, могут погибнуть в результате некроза, при котором клеточные мембраны разрушаются раньше, чем ДНК.

3. Ионизирующее излучение:

По физической природе ионизирующее излучение делятся на два основных вида: корпускулярное (α -частицы, β -частицы, электроны, нейтроны, протоны, ионы углерода) и волновое (рентгеновское излучение, γ -излучение). Это деление в значительной мере условно, так как любое излучение имеет двойственную природу и в определенных условиях проявляет то свойство волны, то свойство частицы.

В зависимости от линейной передачи энергии (ЛПЭ - средняя потеря энергии на единицу пробега заряженных частиц) ионизирующее излучение делят на плотно-ионизирующее, имеющие линейную передачу энергии выше 5 кэВ/мкм и редко-ионизирующее с линейной передачей энергии до 5 кэВ/мкм. К первому виду относят альфа-частицы, нейтроны, дейтроны, ускоренные ионы, нейтроны, пи-мезоны, ко второму – рентгеновское и гамма-излучение, а также ускоренные электроны и протоны. Величина ЛПЭ является важнейшей радиобиологической характеристикой излучения, показателем его

биологической эффективности. Плотнo-ионизирующее излучение вызывают акты ионизации непрерывно вдоль трека частицы, вызывая двойные разрывы нитей ДНК и летальные повреждения клетки в отличие от редко-ионизирующего излучения.

По характеру дозового распределения ионизирующее излучение разделяется на два класса. Первый класс – излучения с экспоненциально снижающейся мощностью дозы по мере проникновения в глубину ткани и второй – излучения с пиком ионизации в конце пробега. К первому классу относят рентгеновские, гамма-лучи и нейтроны, ко второму – протоны, пимезоны и ускоренные ионы. Наиболее часто в клинической практике применяют тормозное излучение и электроны из-за меньшей стоимости терапевтических аппаратов. Однако, протоны и тяжелые ионы, имеющие уникальные физические и радиобиологические характеристики, привлекают все большее внимание радиотерапевтов.

В 1899 г. английским физиком Эрнестом Резерфордом было обнаружено, что радиоактивное излучение радия неоднородно. Ученый открыл альфа– лучи (атомы гелия) и бета– лучи (поток электронов или позитронов), предложил ядерную (планетарную) модель атома, разработал теорию радиоактивных превращений. Третья составляющая излучения, обладающая самой высокой проникающей способностью, была открыта позже, в 1900 году, Полем Виллардом и названа гамма--лучами. Гамма-лучи не отклоняются в магнитных полях и представляют собой электромагнитное излучение. Самая маленькая проникающая способность у альфа-частиц: пробег в воздухе составляет несколько сантиметров, в биологической ткани — доли миллиметра. Бета-частицы обладают большей проникающей способностью: пробег в воздухе — несколько метров, в биологической ткани — до 2,5см. Наибольшей проникающей способностью обладает гамма-излучение: электромагнитные волны способны проходить тело насквозь. К источниками ионизирующего излучения относят объекты, содержащие радиоактивный материал (радиоактивных элементы и их изотопы) и технические устройства, испускающие ионизирующие излучения (ядерные реакторы, ускорители заряженных частиц и рентгеновские установки).

4.Радиоактивный распад:

В 1896 году, исследуя действие различных люминесцирующих минералов на фотопластинку, французский физик Анри Беккерель открыл неизвестное излучение, присущее самой урановой соли и ничего общего не имеющее с люминесцирующим излучением. Это явление самопроизвольного испускания солями урана лучей особой природы было названо радиоактивностью. В природе существует большое число атомных ядер, которые могут спонтанно излучать элементарные частицы или ядерные фрагменты.

Единица радиоактивности названа в честь французского учёного Антуана Анри Беккереля - беккерель (Международная система единиц (СИ). Один беккерель определяется как активность источника, в котором за одну

секунду происходит в среднем один радиоактивный распад. Внесистемная (специальная) единица активности радиоактивных элементов – Кюри (Ки). Кюри – это единица активности радиоактивных элементов, определяемая как активность препарата данного изотопа, в котором в 1с происходит $3,7 \cdot 10^{10}$ ядерных превращений.

В зависимости от периода полураспада (время, в течение которого распадается половина всех атомов данного радиоактивного изотопа) различают короткоживущие изотопы, период полураспада которых исчисляется долями секунды, минутами, часами, днями, и долгоживущие изотопы, период полураспада которых – от нескольких месяцев до миллиардов лет.

В 1934 году супруги Фредерик Жолио и Ирен Кюри открыли новый вид радиоактивности – искусственную радиоактивность. Искусственная радиоактивность — распад изотопов, полученных искусственным путем (в результате ядерных реакций). Ядра, обладающие искусственной радиоактивностью, получают путем бомбардировки стабильных ядер тяжелыми частицами: α -частицами, нейтронами, реже протонами. В настоящее время известно около 800 искусственных радиоактивных изотопов.

5. Распределение дозы излучения во времени:

Результаты ЛТ злокачественных новообразований во многом зависят от режима распределения дозы излучения во времени. Конвенциональные методы ЛТ (разовая доза (РД) = 1,8 – 2 Гр, суммарная доза (СД) за неделю = 9-10 Гр, ритм облучения = один раз в день, 5 раз в неделю) развиты на эмпирической основе. В клинической практике используется также среднее фракционирование РОД 3 – 4 Гр; крупное фракционирование: РОД ≥ 5 Гр и гиперфракционирование: РОД $\leq 1,8$ Гр, с числом фракций 2 и более в день.

Фракционирование облучения основано на четырех основных радиологических эффектах, определяющих различия в повреждающем действии ионизирующих излучений на опухолевые и нормальные ткани:

1. Репарация сублетальных повреждений. Режим фракционирования щадит нормальные ткани, позволяя восстанавливать сублетальные повреждения в интервалах между фракциями. Важным параметром репарации клеток в процессе фракционированного облучения является соотношение между летальным и репарируемым поражением, которое зависит от величины дозы за фракцию. При увеличении дозы за фракцию возрастает частота поздних лучевых повреждений нормальных органов и тканей.
2. Репопуляция – вторичное заселение клеток между фракциями. После подведения определенной дозы в нормальных и опухолевых тканях начинается ускоренная репопуляция выживших стволовых клеток. Фактически лечение всех опухолей должно быть закончено как можно быстрее, что связано с ускоренным репопуляционным ответом новообразований.

3. Редистрибуция - перераспределение клеток по стадиям клеточного цикла. После экспозиции определенной дозы клетки, оставшиеся в живых

относительно резистентные клетки, возобновят свою прогрессию через цикл деления перейдут в более чувствительные фазы клеточного цикла.

4. Реоксигенация. Радиочувствительность опухолевых клеток подвержена влиянию физиологических условий клеточного микроокружения, прежде всего неполноценного кровоснабжения, являющегося причиной гипоксии, с которой в основном связана радиорезистентность опухолей к действию ионизирующего излучения. Опухолевая ткань является гетерогенной по кислороду и состоит как из оксигенированных, так и из гипоксических клеток в различном соотношении. В процессе фракционированного облучения происходит повышение содержания кислорода в гипоксических клетках, что приводит к снижению радиорезистентности и улучшению эффективности лечения.

6. Виды лучевой терапии:

ЛТ может проводиться с радикальной, паллиативной, симптоматической и профилактической целями. Целью радикальной ЛТ является достижение полной резорбции опухоли за счет подведения к мишени дозы излучения необходимой для разрушения опухоли (канцерицидной дозы). Цель паллиативной ЛТ - торможение роста опухоли, временное улучшение и продление жизни больного. СД, как правило, составляет 2/3 канцерицидной дозы. Симптоматическая ЛТ применяется для снятия или уменьшения клинических симптомов заболевания, способных привести к гибели больного или существенно ухудшающих качество его жизни (синдром верхней полой вены, компрессии спинного мозга и др. состояниях). Профилактическая, или, элективная, ЛТ проводится на зоны, где метастазы встречаются наиболее часто. Например, профилактическое облучение регионарных лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях, головного мозга при мелкоклеточном раке легких.

Противопоказаниями к ЛТ является тяжелое общее состояние больного, кахексия, тромбоцитопения, анемия, лейкопения 3-4 степени, острые септические состояния, декомпенсация болезней сердца, печени, почек, активный туберкулез, склеродермия, опухолевая инвазия крупных сосудов, стенки полых органов, распад опухоли с инфицированием и/или кровотечением. ЛТ может проводиться в самостоятельном, комбинированном и комплексном вариантах лечения. ЛТ в самостоятельном варианте применяется редко. Это, прежде всего, связано с тем, что 80% больных поступают на лечение с местно-распространенным опухолевым процессом, когда необходимо применить все существующие методы лечения. Кроме того, любое злокачественное новообразование относится к системному заболеванию. Опухолевые клетки распространяются из первичного очага в другие ткани даже на ранних стадиях заболевания в виде микрометастазов, поэтому применение локальных методов лечения недостаточно для эрадикации опухоли и регионарных метастазов. Программа комплексного лечения состоит из сочетания трех и более методов лечения: хирургического, лучевой терапии, химиотерапии и гормональной терапии. Комбинированное

лечение включает предоперационное, послеоперационное, интраоперационное облучение или их сочетание.

Предоперационная лучевая терапия — наиболее распространенная составляющая комбинированного лечения. В объем облучения входят опухоль, субклинические зоны опухолевого роста и регионарные лимфатические узлы. Предоперационное облучение вызывает девитализацию наиболее радиочувствительных клеток, за пределами операционного поля, воздействует на лимфатический коллектор, снижает диссеминацию клоногенных опухолевых клеток, которые могут привести к отдаленному метастазированию заболевания, уменьшает размеры опухоли в связи с ее регрессией, изменяет биологию опухолевой клетки (снижение ее митотической активности), приводит к облитерации кровеносных и лимфатических сосудов, создает возможность выполнения радикальной операции. Традиционный режим предоперационной ЛТ: РОД 2Гр, СОД 46-50Гр. Также применяется режим крупного фракционирования дозы — облучение опухоли и зон регионарного метастазирования РОД 4-5 Гр, в течение 4 - 5 дней до СОД 20-25 Гр (что эквивалентно 30-36 Гр при обычном фракционировании по 2 Гр в течение 3-4 нед.). Например, крупнофракционное предоперационное облучение применяется больным с местно-распространенным раком прямой кишки.

Послеоперационное облучение проводят после нерадикального удаления опухоли (R1), при нарушении условий абластики, а также после органосохраняющих операций с целью улучшения локального контроля над опухолью, воздействуя не только на субклинические опухолевые очаги, но и зоны регионарного метастазирования. Классическим режимом послеоперационной ЛТ является подведение РОД 1,8-2 Гр в день до СОД 50-60 Гр с возможным увеличением локальной дозы остаточную опухоль до СОД 65-70 Гр. СОД на область зоны субклинического распространения или регионарного метастазирования составляет 45-50 Гр.

Интраоперационная ЛТ - новый высокотехнологичный метод лечения злокачественных новообразований, заключающийся в подведении к опухоли и зоны наиболее вероятного развития рецидива во время оперативного вмешательства. Преимуществом его является возможность точного, направленного подведения излучения к очагу опухолевого поражения. В то же время окружающие органы и ткани могут быть выведены из поля облучения, что значительно уменьшает риск развития лучевых осложнений. История развития метода связана с именем Карла Бека, который впервые, спустя 10 лет после открытия рентгеновских лучей, применил ионизирующее излучение интраоперационно через лапаротомную рану у больного с нерезектабельным раком желудка. Для проведения интраоперационной ЛТ обычно используются те же ускорители, что и для обычного дистанционного

облучения. Однако большинство клиник предпочитают специально созданные ускорители, имеющие: только электронный пучок, что снижает стоимость ускорителя, возможность перемещения облучающей головки в нескольких направлениях, а дополнительные средства обеспечивают безопасность пациента во время лечения и мониторингования его основных показателей. В настоящее время клинические исследования продолжаются главным образом в Европе и Японии. Снижение интереса к интраоперационной ЛТ в последние годы объясняется появлением конформной ЛТ. Однако интраоперационная ЛТ остается уникальным методом лечения больных раком молочной железы, прямой кишки, желудка, поджелудочной железы, опухолей головы и шеи, головного мозга и др. новообразований.

Новый энтузиазм к интраоперационной ЛТ основывается на использовании меньших, компактных и переносных электронных ускорителей, таких как Movetron, Intraop Medical (Siemens), Intrabeam PRS, Photon Radiosurgery System (Carl Zeiss). Аппарат Movetron генерирует пучки электронов 4; 6; 9 и 12 МэВ, оснащен аппликаторами различного диаметра, болюсами и другими приспособлениями. Аппарат Intrabeam PRS является миниатюрным линейным ускорителем, в котором пучок электронов направляется на золотую пластинку диаметром 3 мм, находящуюся внутри сферического аппликатора, для создания вторичного низкоэнергетического (30-50 кВ) рентгеновского излучения.

В зависимости от локализации источника излучения различают три вида ЛТ: дистанционную, контактную и системную. При проведении дистанционной ЛТ источник излучения находится на определенном расстоянии от тела больного, при контактной - источник излучения расположен в непосредственном контакте с опухолью. Системная ЛТ (терапия радионуклидами) основана на введении в организм больного радиофармпрепаратов.

Применение дистанционного или контактного облучения называют сочетанной ЛТ.

Выбор метода лучевого лечения зависит от типа, размера, локализации опухоли, от прилегания к опухоли критических органов, от общего состояния, возраста больных, сопутствующих заболеваний и др. факторов. «Золотым стандартом» лечения больных местно-распространенным раком шейки матки является сочетанная лучевая терапия.

Контактная ЛТ (брахитерапия)

Контактная ЛТ применяется при раке шейки матки, предстательной железы, молочной железы, мочевого пузыря, кожи, прямой кишки, влагалища, глаза, пищевода, бронхов, трахеи, кожи и других злокачественных новообразований. Основной особенностью дозового распределения при контактной радиотерапии является быстрое падение мощности дозы по мере отдаления от мишени, что способствует созданию высокой дозы ионизирующих излучений в патологическом очаге с крутым падением дозы за

его пределами. Эта особенность является преимуществом метода, так как при этом окружающие опухоль нормальные ткани подвергаются минимальному облучению. Контактная ЛТ позволяет подвести большие разовые дозы к опухоли за короткий промежуток времени, снизить дозовые нагрузки на здоровые и критические органы, улучшить локальный контроль опухоли.

Контактная ЛТ применяется в самостоятельном, сочетанном варианте с дистанционной ЛТ, в программе комплексного и комбинированного методов лечения. В зависимости от локализации источника ионизирующего излучения контактная ЛТ представлена внутриполостной, аппликационной, внутритканевой, внутрисосудистой методами лечения.

При аппликационной брахитерапии источник размещают непосредственно на коже и слизистой оболочке пациента с помощью поверхностных аппликаторов с радиоактивными источниками ^{60}Co , ^{226}Ra , ^{137}Cs и др. Данный метод применяется при меланоме глаза, базальноклеточном раке кожи.

Внутриполостная ЛТ применяется у больных раком шейки матки, прямой кишки, внутрисосудистая - у пациентов раком пищевода, трахеи, бронхов, опухолях Клатскина. Для внутриполостной и внутрисосудистой ЛТ применяют источники на основе радионуклидов ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{192}Ir , ^{252}Cf . При внутритканевой ЛТ облучение проводится посредством внедрения в ткань опухоли радионуклидных игл, нейлоновых трубок с радионуклидами ^{60}Co , ^{192}Ir , гранул ^{198}Au и др. Данный метод применяется при раке губы, слизистой полости рта, языка, кожи, предстательной железы и др. новообразованиях.

Внутрисосудистая ЛТ выполняется с целью рестеноза коронарных сосудов. Для проведения контактной ЛТ применяются шланговые аппараты различной конструкции, с набором аппликаторов и соответствующим оборудованием для контроля качества лечения: «GammaMed» (Varian), «Микроселектрон» (Nucletron) с использованием источника Ir-192 ., аппараты серии «Агат-В», «Агат-В3», «Агат-ВУ», «Агам» с источниками γ -излучения ^{60}Co (или ^{137}Cs , ^{192}Ir), «Селектрон» с источником ^{137}Cs , «Анет-В» с источником смешанного гамма-нейтронного излучения ^{252}Cf . Контактная ЛТ осуществляется с использованием методики remote afterloading (автоматизированное последовательное введение эндостатов и источников излучения высокой или низкой активности).

За последнее десятилетие методология проведения брахитерапии радикально изменилась в связи с внедрением в клиническую практику компьютерных технологий. Это явилось предпосылкой развития контроля визуализации установления соответствующих интрастатов при различных видах брахитерапии с применением компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ и МРТ), 3D дозиметрическое планирование дозового распределения в объеме-мишени на компьютерных системах. Все это позволяет улучшить локальный контроль и качество жизни пациентов.

Системная ЛТ (радионуклидная терапия).

Целенаправленная системная терапия радионуклидами является одним из наиболее интенсивно развивающихся направлений ядерной медицины, основанная на введении в организм больного радиофармпрепаратов. В отличие от традиционной дистанционной терапии данный метод лечения относят к системным, который вызывает меньшее число повреждений нормальных тканей и позволяет прицельно доставлять препараты к опухолевым образованиям. Методы направленной радионуклидной терапии основаны на использовании молекулярных носителей радионуклидов с высоким сродством к антигенам на поверхности опухолевых клеток. В последние годы потенциал целевой радионуклидной терапии заметно вырос благодаря расширенной базе знаний в области биологии рака, биоинженерии и радиохимии. Радиофармпрепараты, подходящие для данного метода лечения, должны испускать излучение с коротким пробегом, такие как α или β излучения.

В настоящее время применяются следующие виды радионуклидной терапии:

1. Радиойодтерапия при раке щитовидной железы. Радиоактивный йод применяется в виде водного раствора натрия йодида (Na^{131}I) или капсул для внутреннего применения. Радиойодтерапия применяется в комбинированном лечении больных с дифференцированным раком щитовидной железы после хирургического лечения. Радиойодтерапия также эффективна при папиллярном и фолликулярном раке щитовидной железы. Радиойодтерапия является безальтернативным методом для пациентов с отдаленными метастазами и высоким риском рецидива опухоли. Никакие другие методы лечения в этих случаях неэффективны. В связи с отсутствием накопления радиофармпрепарата в опухолевых клетках, данный метод не показан в лечении больных медулярным и низкодифференцированным раком щитовидной железы [12].

2. Радионуклидная терапия также применяется у больных с метастазами в костях радиофармпрепаратами самарий оксабифор ^{153}Sm , стронция хлорид ^{89}Sr , фосфорен ^{188}Re ОЭДФ, золендроновая кислота Re-^{188} (золерен), радия хлорид Ra-^{223} (ксофиг). ^{117m}Sn , ^{177}Lu , ^{90}Y , ^{131}I и др. В России этот список пока ограничен двумя препаратами: самарий-оксабифор - ^{153}Sm и стронций - ^{89}Sr -хлорид. Самарий-оксабифор, ^{153}Sm является первым отечественным остеотропным радиотерапевтическим препаратом. В последние годы был разработан таргетный радиофармпрепарат - радия хлорид Ra-^{223} (ксофиг). Изотоп радия имитирует кальций, образуя соединение с минералом костной ткани гидроксиапатитом. Данный препарат эффективен у больных с кастрационно-резистентным раком предстательной железы с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов.

3. Пептидно рецепторная радионуклидная терапия - это молекулярная терапия или радиоизотопная терапия используется в лечении больных с

нейроэндокринными опухолями, раком предстательной и поджелудочной железы, при прогрессировании заболевания.

4. Проводится разработка инновационных радиофармпрепаратов на основе микросфер альбумина крови человека с радионуклидом ^{90}Y в терапии рака печени и суставных синовитов.

Дистанционная ЛТ

Дистанционную ЛТ осуществляют с помощью рентгенотерапевтических, гамма-терапевтических аппаратов, линейных ускорителей, ускорителей тяжелых заряженных частиц, генераторов нейтронов, бетатронов и других специальных установок. Рентгенотерапия – это метод ЛТ с использованием рентгеновского излучения энергией от 10 до 300кВ. С увеличением напряжения на рентгеновской трубке увеличивается энергия излучения и соответственно возрастает их проникающая способность в тканях. Близкофокусная рентгенотерапия применяется при лечении ранних стадий рака верхней и нижней губы, кожи, а также интраоперационно по поводу рака мочевого пузыря, молочной железы, желудка, толстой кишки, поджелудочной железы и др. злокачественных новообразований.

До 1950г. практически единственным видом дистанционной ЛТ оставалась рентгенотерапия. Гамма-терапевтические аппараты на основе радионуклида ^{60}Co начали использоваться лишь в 50-х годах прошлого века. В настоящее время гамма-терапия достаточно широко применяется в лечении злокачественных новообразований гаммаизлучением радиоактивных изотопов (^{60}Co , ^{137}Cs , ^{226}Ra , ^{192}Ir и др.).

Линейные ускорители заряженных частиц стали применяться лишь после второй мировой войны. Одним из первых линейных ускорителей был аппарат, установленный в университетском госпитале Сан-Франциско в конце 1955г.

Современные ускорители электронов, генерирующие пучок тормозного (фотонного) излучения энергией от 6 до 20 МэВ, оснащенные многолепестковыми и/или микролепестковыми коллиматором диафрагмы, системой верификации на основе устройства порталных изображений (Portal image), компьютерным томографом с коническим пучком (Con-beam CT), аппаратурой для активного контроля за дыханием (Real-Time Position Management), системой задержки дыхания (Active Breathing Coordinator), лазерными и световыми центратарами, позволяют проводить лечение с применением конформных технологий ЛТ.

7. Пути повышения эффективности ЛТ:

Согласно мнению экспертов ВОЗ, успех ЛТ примерно на 30% зависит от радиочувствительности опухоли, на 25% от аппаратного оснащения и на 25% от выбора рационального плана лечения.

Эффективность ЛТ в большинстве случаев определяется степенью различия в радиочувствительности опухолевых и нормальных клеток,

получившей название терапевтического интервала чувствительности. Радиочувствительность – это способность клеток, тканей реагировать на действие ионизирующего излучения. Клетки различной природы обладают различной радиочувствительностью. В большинстве опухолевых тканей только часть клеток, называемая фракцией роста, находится в фазе активной пролиферации, остальная часть клеток находится в состоянии покоя. Еще в 1906 г. французские ученые Жан Бергонье и Луи Трибондо сформулировали правило, согласно которому, чувствительность клеток к действию ионизирующих излучений тем выше, чем больше выражена их пролиферативная активность. В зависимости от ответной реакции на облучение Paterson разделяет опухоли на следующие группы: радиочувствительные (лимфосаркома, ретикулосаркома, базальноклеточный рак, лимфогранулематоз, семинома); умеренно радиочувствительные (плоскоклеточные формы рака с различной степенью дифференцировки); радиорезистентные (остеогенная, фибро -, хондросаркома, нейросаркома, меланома); умеренно радиорезистентные (аденокарцинома).

На радиочувствительность клеток оказывает влияние не только гистологическое строение опухоли и степень ее дифференцировки, но присутствие гипоксических и аноксических клеток в опухоли. Клетки в условиях недостаточности кислорода относительно резистентные к действию ионизирующих излучений (кислородный эффект). Большая часть исследованных опухолей человека содержат фракцию гипоксических клеток, которые выживают после облучения (эффект радиозащитного действия гипоксии на опухолевые клетки).

Клетки одной природы, облучённые в разных фазах клеточного цикла, обладают разной радиочувствительностью. Самыми радиочувствительными клетки оказываются во время митоза. При облучении в начале периода G1 выживаемость оказывается в 5 раз большей, резко падает при облучении клеток в фазе S и снова возрастает при облучении в конце S-периода, превышая выживаемость митотических клеток в 10 раз. У клеток, облученных в периоде G2, выживаемость постепенно снижается. Доза, при которой происходит гибель опухоли, называется канцерицидной. Эта доза составляет в среднем 60-80Гр., но в зависимости от радиочувствительности опухоли колеблется в широких пределах от 30Гр до 120Гр. Для излечения радиорезистентных опухолей требуются большие дозы. Однако подведение больших доз лимитируется опасностью повреждения окружающих тканей. Максимально безопасную дозу при облучении ткани называют толерантной. Как правило, канцерицидные дозы превышают толерантные, особенно при лечении радиорезистентных опухолей. В ЛТ существует понятие «радиотерапевтический интервал» – это резерв, «запас» толерантности в терминах дозы, который остается в критическом органе или ткани после подведения к опухоли дозы, приводящей к ее уничтожению. В среднем, радиочувствительность опухолевых и нормальных клеток одинакова, а индивидуальные отличия составляют не более 20-25%.

Близкая радиочувствительность опухолей и нормальных тканей диктует необходимость использования методов увеличения эффективности ЛТ. Существует две основных стратегии увеличения эффективности ЛТ. Первая - это уменьшение облучаемого объема. Такое направление включает не только технологию планирования облучения и точной доставки дозы к опухоли, но также и определение анатомических границ мишени и данных об ее радиорезистентности. Вторая - это усиление дифференцирования реакций здоровых и опухолевых тканей на облучение путем использования модифицированных режимов лучевой терапии, химиотерапевтических препаратов, биологических агентов, генетических технологий и т.д.

8. Современные технологии дистанционной ЛТ:

Исторически сложилось так, что при проведении ЛТ лучевые терапевты выбирали размеры поля и дозы эмпирически, основываясь, главным образом, на собственном опыте и полагаясь на клиническую ситуацию. Они понимали, что эмпирические правила были неточны и не в полной мере отражали анатомию, физиологию и дозиметрию. Применение трехмерного (3D) планирования облучения показало количественную зависимость клинических результатов от дозы и облученных объемов. Применение современных технологий позволяет минимизировать дозы на окружающие мишень здоровые ткани, критические органы и обеспечить максимально возможное соответствие 85-95% изодозы форме облучаемой мишени, т.е. обеспечить конформность облучения. Уменьшение объема нормальных тканей, подвергающихся облучению, позволяет подвести к мишени высокую дозу. Результатом этого является увеличение вероятности резорбции опухоли. С другой стороны, если объем облучаемых здоровых тканей и/или доза на определенный их объем уменьшаются, то уменьшаются частота и тяжесть радиационных повреждений.

К современным технологиям дистанционной ЛТ высокой точности относится конформная ЛТ, основанная на определении трехмерного объема опухоли и анатомии критических органов. Целью конформной ЛТ являются прецизионное (облучаемый объем точно совпадает с конфигурацией опухоли) и селективное облучение (минимальная дозовая нагрузка в окружающих здоровых тканях и критических органах).

Высокотехнологичное медицинское оборудование позволяет в настоящее время выполнять современные технологии ЛТ, в частности конформную ЛТ.

К технологиям конформной ЛТ относятся трехмерная конформная ЛТ (three dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT), ЛТ модулированная по интенсивности (intensive modulated radiation therapy, IMRT), ЛТ под визуальным контролем (Image-guided radiation therapy Guided Radiotherapy, IGRT), стереотаксическая ЛТ, стереотаксическая радиохирurgia, ЛТ тяжелыми заряженными частицами (протоны, нейтроны, ионы).

Трехмерная конформная ЛТ - это метод, технология которого основана на объемном планировании. Форма облучаемого объема максимально

приближена к форме опухоли. ЛТ с модуляцией интенсивности формирует радиационное поле сложной конфигурации, в котором доза излучения модулируется в трехмерном виде, дает более точный контроль пространственного распределения дозы в объеме по сравнению с трехмерной конформной ЛТ. ЛТ корректируемая под визуальным контролем способствует определению положения опухоли во время каждого сеанса ЛТ, точному подведению дозы к опухоли, находящейся в движении, изменить план лечения в зависимости от клинической ситуации. ЛТ с модуляцией интенсивности арками проводится под визуальным контролем с модуляцией интенсивности пучка и угловой скорости вращения гэнтри линейного ускорителя. Ее особенностью является сокращение времени облучения, увеличение пропускной способности аппарата. Томотерапия (TomoTherapy Hi-Art) - ЛТ проводится на современном оборудовании четвертого поколения, уникальность и новизна которого состоит в облучении по спирали и в формировании уникального верного пучка ионизирующего облучения, позволяющего равномерно облучать опухоль по протяженности. Четырехмерная ЛТ (4D CRT) с синхронизированная с дыханием. ЛТ во время глубокого вдоха позволяет избежать или существенно снизить радиоактивную нагрузку на переднюю стенку сердца. Техника «лучевой терапии во время глубокого вдоха» (deep inspiration breathhold", DIBH) использует эффект отдаления сердца от грудной стенки при большем наполнении легких воздухом. Это гарантирует значительное снижение общей дозы облучения сердца, а также серьезную защиту сердца и коронарных артерий, расположенных близко к грудной стенке. Появились принципиально новые виды радиологического вмешательства – стереотаксическая радиотерапия и радиохирurgia.

Стереотаксическая ЛТ представляет собой метод доставки высоких доз ионизирующего излучения к опухоли, с высокой точностью, без повреждения здоровых тканей и критических органов за несколько процедур. Стереотаксическая радиотерапия применяется для лечения опухолей головного и спинного мозга, головы и шеи, позвоночника, легких, почек, печени, поджелудочной железы и др. новообразований.

Стереотаксическая радиохирurgia – это методика облучения с применением однократной высокой дозы ионизирующего излучения с высокой точностью формирования пучка, которая чаще используется для лечения опухолей головного мозга, печени, легких, поджелудочной железы, предстательной железы и других локализаций. Одномоментное воздействие таких высоких доз радиации на мишень сопоставимо по эффекту с радикальным хирургическим вмешательством. Однократная доза варьирует от 12 до 25Гр в зависимости от размера и локализации опухоли. Особенностью технологии заключается в ее неинвазивности. Технология CyberKnife (кибернож) первая система, которая способна применять высокую мощность дозы с миллиметровой точностью. Частота лучевых осложнений после проведенной стереотаксической радиотерапии и радиохирургии минимальна .

Протонная терапия является одной из наиболее прогрессивных современных технологий в медицине. Пучки протонов ускоренных до больших энергий (50—1000 МэВ) на циклотронах, синхрофазотронах и синхротронах обеспечивают уникальное распределение дозы по глубине: покрытие всей зоны мишени равномерной дозой, нулевую дозу за мишенью для каждого направления пучка; более низкую дозу для тканей, окружающих мишень. Протоны были изучены в начале 1950-ых годов и первый сеанс протонной ЛТ провели в 1954 г. пациенту по поводу гипофизарной опухоли. В настоящее время протонная ЛТ проведена более 55000 пациентов. На большом клиническом материале показаны все преимущества протонов по сравнению с фотонной и электронной радиотерапией. Всемирное распространение протонная терапия получила в последние годы благодаря кардинально новым подходам. Специализированные малогабаритные медицинские ускорители, система ротации пучка (Гэнтри), активные методы формирования дозовых полей, системы планирования, фиксации пациента, позволяют воспроизводить все лучевые методики, осуществляемые при использовании линейных ускорителей сохраняя при этом преимущества и дополнительные возможности протонного излучения. Протонная терапия применяется для лечения опухолей глаза и орбиты, опухолей центральной нервной системы, рака предстательной железы, поджелудочной железы, гепатоцеллюлярной карциномы, забрюшинных опухолей, детских злокачественных новообразований. Несмотря на потенциальные дозиметрические преимущества тяжелых заряженных частиц, строительство протонных центров отстает от установок линейных ускорителей в связи с высокой стоимостью подобных центров.

Радиорезистентность злокачественных новообразований определяется в основном двумя причинами: гипоксией (из-за ухудшенного кровообращения) тканей опухолей и неадекватным циклом развития злокачественных клеток. Облучение радиорезистентных опухолей конвенциональными типами излучения и протонами бесперспективно. Общеизвестна и уже показана перспективность лучевого лечения радиорезистентных опухолей пучками нейтронов (нейтронная и нейтронозахватная терапия) и пучками ионов. Наибольшее распространение получило использование ионов углерода. К основным преимуществам нейтронной и ионной ЛТ относится их слабая зависимость от насыщения клеток кислородом и фазы клеточного цикла, высокая эффективность повреждающего действия на клеточные мишени (большинство повреждений ДНК - двухнитевые).

Таким образом, существуют несомненные преимущества плотноионизирующих излучений по сравнению с гамма- и тормозными излучениями: меньшая зависимость эффекта поражения от содержания кислорода; более слабая зависимость радиочувствительности клеток от стадии клеточного цикла; меньшее восстановление клеток от сублетальных повреждений; увеличение частоты локального контроля за счет увеличения очаговой дозы; возможность облучать опухолевые образования,

расположенные вплотную к критическим органам; практически полное отсутствие лучевых повреждений нормальных тканей.

9. Радиомодификаторы:

Основной задачей ЛТ является расширение радиотерапевтического интервала, т.е. разрушение опухоли с минимальным повреждением ее "ложа" и прилежащих нормальных тканей. Большие перспективы в этом направлении связаны не только с улучшением технологии планирования облучения, но и с использованием достижений радиобиологии по проблемам управления радиочувствительностью опухолевых и нормальных тканей, прежде всего, с помощью нетрадиционных курсов облучения и радиомодифицирующих агентов (радиомодификаторов).

Радиомодификаторы - физические и химические факторы, способные изменять (ослаблять или усиливать) радиочувствительность клеток и тканей организма. К химическим радиомодификаторам относят электрон-акцепторные соединения (т.е. соединения, имеющие сродство к электрону), такие как метранидозол, нитронидазол и этанидазол), которые могут замещать кислород и сенсibilизировать гипоксические клетки. Известны химиотерапевтические препараты, которые обладают радиосенсibilизирующим свойством. К ним относят цисплатин, нитрозометилмочевина, 5 фторурацил, паклитаксел, митомицин С, блеомицин, этопозид, гемцитабин, и др. В настоящее время известны основные механизмы опухолевой радиосенсibilизации, которые создают возможности применения новых целевых терапевтических агентов: поражение и подавление репарации ДНК, синхронизация клеточного цикла, индукция апоптоза, ингибция тирозиновых киназ, истощение нуклеотидов, ингибирование циклооксигеназы 2, замена генов-супрессоров опухоли, новые терапевтические подходы к ангиогенезу, реоксигенация опухолей, уменьшение числа гипоксических клеток. Примерами развития целевой терапии в сочетании с ЛТ являются следующие таргетные препараты: трастузумаб, эрбитукс, иресса, глевек и др.

К физическим радиомодификаторам относят гипертермию. Нагревание убивает клетки, а тепло взаимодействует с радиационными повреждениями, сдерживая процессы восстановления. Гипертермия применяется в лечении больных раком предстательной, молочной желез, раком прямой кишки и др. злокачественных новообразований. Для локального нагрева опухоли применяются аппараты микроволнового диапазона («ЯХТА-3», «ЯХТА-4») с частотой электромагнитных колебаний 915 МГц и 460 МГц соответственно.

Для составления индивидуального плана лечения пациенты проходят этап предлучевой подготовки. Для визуализации опухоли и окружающих нормальных тканей применяется рентгеновский симулятор, компьютерный томограф, магнитно резонансный томограф, позитронно - эмиссионный томограф, ультразвуковой томограф. Использование современных технологий визуализации помогает точнее определять границы мишени и

здоровых тканей. Определение анатомических границ будет объединено с оценкой функционального статуса мишени. Комбинированная информация, полученная из этих исследований, предоставит возможность распределить дозу в соответствии с количеством и чувствительностью клоногенов. Соответственно результатом будет формирование запланированного пространственно-гетерогенного дозового распределения.

10. Заключение:

Таким образом, в настоящее время более 70% всех больных со злокачественными новообразованиями получают ЛТ в виде дополнительного, основного, либо паллиативного методов лечения. Одним из приоритетных направлений научных исследований является разработка консервативных, органосохраняющих методов лечения больных со злокачественными новообразованиями, позволяющих сохранить качество жизни пациентов при высоких показателях эффективности лечения. В последние годы стали усовершенствоваться линейные ускорители, появилось современное программное их обеспечение и дополнительное оборудование, которые позволяют точно определить размер, форму и локализацию опухоли, провести оптимальное планирование процедуры, а также придать нужную форму пучку ионизирующего излучения, распределить интенсивность излучения внутри пучка и направить его в полном соответствии с планом, снизить частоту и степень выраженности поздних лучевых повреждений здоровых органов и тканей.

11. Список литературы:

1. С.К. Терновой, А.Ю.Васильев, В.Е Сеницын. Лучевая диагностика и терапия: Учебник для студентов медицинских вузов.- Общая лучевая диагностика. М. Медицина, 2018.
2. Медицинская радиология и рентгенология / Л.Д.Линденбратен, И.П.Королук. – 1993 г. – 560 с.
3. . Лучевая терапия в онкологии / Бойко А.В., Дарьялова С.Л. Черниченко А.В. – 2012 – 29 с
4. Гладилина И.А. Радиосенсибилизация в лучевой терапии злокачественных новообразований // Радиология- 2011.- №1.-С. 46-55.
5. Лисин В.А. Способ сценки радиотерапевтического интервала в лучевой терапии злокачественных новообразований с учетом режима фракционирования дозы //Сибирский онкологический журнал.- 2016.- Т.- 15, № 3.- С. 5–11.
6. Труфанов Г.Е., Асатурян М.А., Жаринов Г.М. Лучевая терапия (учебник для вузов) т.2, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
7. Клиническая радиология (учебное пособие для вузов) /Под ред. проф.А.Е.Сосюкина,М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019