

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ. ОСЛОЖНЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ.

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.

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, дезоксирибонуклеопротеидов 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. пострадиационных 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.

Ионизирующее излучение

По физической природе ионизирующее излучение делится 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 плотноионизирующее, имеющие линейную передачу энергии выше 5 кэВ/мкм и редкоионизирующее 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. Плотноионизирующее излучение вызывают акты ионизации непрерывно вдоль трека частицы, вызывая двойные разрывы нитей ДНК и летальные повреждения клетки в отличие от редкоионизирующего 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, пи-мезоны 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,

Полюс 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 2,5 см. Наибольшей проникающей способностью обладает гамма-излучение: электромагнитные волны способны проходить тело насквозь.

К источникам 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).

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.

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 облучение 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].
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.

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 внутрисполостной, 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. Внутрисполостная ЛТ применяется у больных раком шейки матки, прямой кишки, внутрисосудистая - у пациентов раком пищевода, трахеи, бронхов, опухолях Клатскина. Для внутрисполостной 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 радионосных 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 медуллярным и низкодифференцированным раке 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 ^{177}Lu (золен), радия хлорид ^{223}Ra (ксофиг). ^{117m}Sn , ^{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 ^{223}Ra (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 [14-20].

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 гамма-излучением 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.

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 резистентны 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 воз-растает при облучении в конце S-периода, превышая выживаемость митотических клеток в 10 раз. У клеток, облученных в пери-оде G2, выживаемость постепенно снижается [1].

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 [24]. 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.

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 эмпирически 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 [28].

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.

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 тирозинкиназ, 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 а др. [33-41].

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 (рис. 1).



Рис. 1. Аппарат для СВЧ-гипертермии «Яхта-4» с аппликаторами

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.

Местные лучевые повреждения здоровых тканей и органов

Лучевые реакции – закономерные и неизбежные последствия вынужденного облучения и нормальных органов и тканей в процессе ЛТ злокачественных новообразований. Изменения, которые носят временный характер и являются допустимыми, называются лучевыми реакциями. Вероятность возникновения лучевых реакций связана суммарной дозой, объемом облучения, радиочувствительностью облучаемых тканей. Степень выраженности лучевых реакций увеличивается при применении одновременной ЛТ и химиотерапии, при наличии хронических заболеваний, вредных привычек и др. факторов.

Побочные эффекты, связанные с ЛТ классифицируются как ранние или поздние. Ранние побочные эффекты возникают во время лечения или в ближайшие 3 месяца (100 дней) после его завершения. Поздние побочные эффекты наблюдаются через 3 месяцев или лет после завершения лечения и могут быть постоянными. Еще одной серьезной проблемой, связанной с ЛТ, является вероятность возникновения вторичных злокачественных новообразований, которые могут возникать через 10-15 лет после завершения курса лечения.

Подразделение местных лучевых повреждений на ранние и поздние связано с их различными патогенетическим механизмом и методами лечения. Если наряду с повреждением генетического аппарата клетки и снижением репаративных процессов основными в генезе ранних лучевых осложнений являются функциональные расстройства, в первую очередь нарушения кровообращения, то в основе развития поздних лучевых повреждений лежат морфологические повреждения кровеносных и лимфатических сосудов.

Патогенез лучевых повреждений.

Ионизирующее излучение вызывает повреждение в клеточной ДНК, включая более 20 типов повреждений основания, разрывы с одной нитью, разрывы с двумя нитями и сшивки ДНК. Воздействие на клетки ионизирующего излучения дозой 1Гр обычно вызывает: 1000 односторонних разрывов, 40 двусторонних разрывов и 3000 поврежденных оснований на 1Гр. Однако клетки реагируют на ионизирующее излучение, активируя контрольные точки клеточного цикла, чтобы обеспечить восстановление ДНК и предотвратить передачу поврежденной ДНК дочерним клеткам. Несмотря на существующие процессы репарации многие разрывы не ремонтируются или неправильно ремонтируются, что обычно приводит к гибели клеток.

Повреждение молекулы-мишени происходит в результате прямого и непрямого (или косвенного) действия излучения. При прямом механизме радиационно-индуцированного повреждения клеток происходит непосредственное взаимодействие излучения с молекулой-

мишени. Второй механизм радиационно-индуцированного повреждения клеток осуществляется активными продуктами (например, радикалами), образовавшимися из других молекул в результате их непосредственного взаимодействия с излучением. Этот косвенный механизм составляет приблизительно две трети биологического повреждения клеток и является центральным механизмом «гипотез кислородной фиксации». Широко распространено мнение, что «гипотеза кислородной фиксации» объясняет разницу в радиационной чувствительности между аэробными и гипоксическими клетками. Кислород, присутствующий во время облучения или в течение микросекунд после облучения, вступает в химическую реакцию с радикалом ДНК, образующимся в результате ионизирующего излучения, и «фиксирует» повреждение.

Помимо образования свободных радикалов, другой механизм не прямой токсичности после облучения, 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 и трансформирующий фактор роста β . TGF- β имеет особое значение в патофизиологии радиационного фиброза легких и кожи.

Воспалительный пострадиационный ответ имеет 2 две фазы. В первые две недели после облучения индуцируется выработка цитокинов, а затем через две недели число цитокинов нормализуется. Второе увеличение экспрессии цитокинов происходит примерно через шесть-восемь недель после ЛТ. Это указывает на то, что провоспалительный ответ в первую очередь ответственен за долгосрочную токсичность, связанную с радиационной токсичностью, тогда как продукция свободных радикалов связана с кратковременной токсичностью.

Помимо локальных эффектов после облучения возникают системные воздействия. Эти эффекты включают кроветворные и иммунные клетки, что приводит к снижению иммунной системы.

Подобно местным токсическим эффектам облучения, системные эффекты опосредованы окислительным стрессом, повреждением ДНК и продуцированием провоспалительных цитокинов. Фенотипические изменения в макрофагах происходят после облучения, когда клетки переходят из преимущественно противовоспалительного состояния в провоспалительное состояние, высвобождая провоспалительные цитокины и хемокины. Кроме того, было показано, что активация воспаления NLRP3, ключевого медиатора врожденного иммунного ответа и протекающего воспалительного ответа, является

критической в системном ответе после облучения. Существуют и другие факторы, которые влияют на системные процессы: АТФ, белки теплового шока и мочевой кислоты.

Реакция нормальных тканей, индуцированная облучением, зависит от размера фракции (величины разовой дозы), величины поглощенной дозы, ее мощности, вида излучения, объема облучения, пространственного распределения поглощенной дозы в облучаемом объеме, индивидуальной радиочувствительности организма, методики ЛТ, индивидуальных характеристик пациентов, одновременного применения ЛТ с химиотерапией и др. факторов. Чем в меньшей степени суммарная поглощенная доза излучения превышает толерантность облучаемых тканей, тем реже наблюдаются местные лучевые повреждения.

Толерантная доза — доза фракционированного облучения определенного органа (ткани) или его части, получаемая ими в процессе ЛТ злокачественных новообразований, при которой тяжёлые, но купируемые (излечиваемые) лучевые осложнения возникают не более чем у 5 или 10 % больных.

Важнейшим условием успешной ЛТ является не только достижение полного ответа опухоли на лечение, но и сохранение жизнеспособности нормальных органов и тканей, находящихся в зоне воздействия ионизирующего излучения. Исход заболевания неблагоприятен, если превышает толерантность нормальных органов и тканей. Наступающие при этом постлучевые повреждения могут протекать не менее тяжело, чем основное заболевание.

Прогноз поздних лучевых повреждений нормальных органов и тканей строится на основании дозо-объёмных параметров согласно руководству для лучевых терапевтов «QUANTEC». При выборе объема облучения и распределения в нем доз применяются рекомендации Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям (МКРЕ-ICRU International Commission on Radiation Units and Measurement) по определению градаций объемов:

- большой опухолевый объем (GTV - gross tumor volume) - объем, который включает в себя визуализируемую опухоль;

- клинический объем мишени (CTV - clinical target volume) - объем, который включает в себя не только опухоль, но и зоны распространения опухолевого процесса;

- планируемый объем мишени (PTV - planning target volume) - объем облучения, который больше клинического объема мишени и который дает гарантию облучения всего

объема мишени. Заданный радиологом отступ учитывает подвижность опухоли при дыхании и различные погрешности;

-планируемый объем облучения с учетом толерантности окружающих нормальных тканей (PRV - planning organ at risk volume).

Существует целый ряд мер по минимизации повреждения тканей, вызванного облучением. Было показано, что амифостин, сульфгидрилсодержащее соединение, защищает нормальные ткани во время проведения ЛТ посредством удаления свободных радикалов. Наряду с «перехватом свободных радикалов», серосодержащий радиопротектор амифостин действует на возбужденные молекулы и гасит их колебания еще до того, как их структура претерпит необратимые изменения. Это наиболее распространенный в медицине радиопротектор, и в настоящее время это единственная одобренная терапия, применяемая для купирования радиационной токсичности. Амифостин был оценен по его эффектам против радиационно-индуцирующих заболеваний легких, мукозита, кератомии и дисфагии. В исследованиях было показано, что амифостин не оказывает влияния на защиту опухолевых клеток от ионизирующего излучения. Способность амифостина по-разному действовать на опухолевые и нормальные клетки обусловлена более высокой активностью щелочной фосфатазы в клетках нормальных тканей по сравнению с клетками опухоли, что приводит к более быстрому образованию активного тиолового метаболита, а также к более высокой степени захвата. Амифостин дозой 200 мг/м² вводят в виде 3-минутной внутривенной инфузии за 15-30 минут перед каждым сеансом стандартной фракционной ЛТ под контролем артериального давления.

Глютамин, незаменимая аминокислота, также применяется для профилактики радиационной токсичности, включая мукозит, дерматит и эсфагит. Механизм действия глутамина с образованием восстановленного глутатиона (GSH) при его метаболизме. GSH является частью антиоксидантной защиты и хорошо известен своими защитными эффектами против повреждения свободными радикалами. Пероральный прием глутамина дозой значительно снижает частоту, степень выраженности и продолжительность мукозита. Рекомендуемая суточная доза глутамина 30 г, разделенная на 3 приема.

Лучевые повреждения кожи

У 90% больных, получающих ЛТ, наблюдаются острые лучевые реакции. Выраженность и продолжительность ранних реакций кожи зависят от размеров облучаемого поля, его локализации и природной пигментации. Эритема сменяется сухим эпидермитом,

проявляющимся мелким шелушением эпидермиса на фоне гиперемии и умеренного отека. Следующее по тяжести лучевые повреждения кожи — влажный эпидермит, который проявляется образованием мелких пузырьков с серозным или серозно-гнойным содержимым на фоне гиперемии и отека. Все ранние лучевые повреждения кожи сопровождаются сильными болями, что обусловлено острым расстройством кровообращения и повреждением нервного аппарата кожи. Клинические проявления поздних лучевых повреждений кожи отражают накапливающиеся поражения кровеносных и лимфатических сосудов, обуславливающих нарушение микроциркуляции, гипоксию и как их следствие — склероз. Последний, в свою очередь, усиливает гипоксию тканей, образуя своего рода порочный замкнутый круг. В результате развивается некроз (лучевая язва), характеризующийся торпидным течением и трудно поддающийся терапевтическим мероприятиям. Возникшие поздние лучевые повреждения кожи имеют тенденцию к прогрессированию, а иногда и к малигнизации. В последние годы с применением новых технологий ЛТ поздние лучевые повреждения кожи встречаются крайне редко. В зависимости от степени выраженности поздние лучевые повреждения кожи согласно шкале RTOG/ EORTC делят на 5 степеней:

Степень 0 - нет изменений.

Степень 1 – слабовыраженная пигментация, атрофия, небольшая эпиляция.

Степень 2 – островковая атрофия, умеренная телеангиэктазия, тотальная эпиляция.

Степень 3 – значительная атрофия, массивная телеангиэктазия.

Степень 4 - изъязвление.

Степень 5 – смерть, связанная с поздними радиационными эффектами [45].

Лечение лучевых повреждений кожи заключается в местном применении мазей (метилурациловая мазь, левосин, олазол, бепантен, стероидные и др), аппликаций 10% раствором димексида (ДМСО), лазерной терапии. При возникновении лучевой язвы применяется хирургическое лечение.

Поздние лучевые повреждения лимфатических сосудов.

Лимфедема после комбинированного лечения рака молочной железы возникает с частотой от 5% до 78 %, что, как правило, зависит от объема проведенного лечения. При удалении менее двух лимфатических узлов из подмышечной области лимфедема развивается у 5 – 10% пациенток. При увеличении объема лимфодиссекции, риск развития лимфатического отека возрастает до 15 – 33%. При дополнительном проведении дистанционной ЛТ на область операции, как с облучением регионарных зон, так и без него,

лимфостаз встречается у 48 – 78% пациенток. У большинства пациенток лимфедема верхних конечностей развивается через 18 мес. после завершения ЛТ. У больных раком молочной железы с лимфедемой отмечается повышенный уровень дистресса, что связано с нарушением социальной адаптации.

К факторам риска развития лимфедемы относятся особенности течения и терапии самого заболевания, а также группа эндогенных и экзогенных факторов.

Эндогенные факторы риска развития лимфедемы связаны с особенностями течения и лечения больных раком молочной железы.

Особенности течения рака молочной железы – факторы риска развития лимфедемы: местнораспространенный рак молочной железы, требующий расширенного хирургического вмешательства и дистанционная ЛТ, как на область операции, так и на регионарные зоны.

Особенности лечения рака молочной железы - факторы риска развития лимфедемы: подмышечная лимфодиссекция, раневые, в том числе инфекционные осложнения, формирование грубых рубцовых деформаций и фиброзных изменений кожных покровов и мягких тканей после операции, лучевые дерматиты на фоне послеоперационной ДЛТ, синдром замещения тканей подмышечной области соединительной тканью.

Эндогенные факторы риска развития лимфедемы: ожирение, артериальная гипертензия, хронические кожные заболевания и др.

Экзогенные факторы риска развития лимфедемы: воздействие на руку со стороны операции (в т.ч. измерение артериального давления, инъекции, взятие крови), перелет на самолете, химиотерапия таксанами др.

Измерение объема конечности является «золотым стандартом» в диагностике лимфатического отека, оставаясь в течение многих лет наиболее простым, точным и дешевым методом выявления лимфатического отека. Объем конечности определяется тремя основными методиками: измерением окружности конечности, методом вытеснения воды, перометрией.

В зависимости от степени выраженности поздние лучевые повреждения лимфатических сосудов делят на 4 степени:

Степень 1 – перемежающийся лимфостаз.

Степень 2 – постоянный отек конечности без трофических изменений кожи.

Степень 3 – выраженный отек конечности с умеренным фиброзом кожи и подкожной клетчатки (рис. 1).

Степень 4 – слоновость конечности.

Согласно рекомендациям American Specialty Health (2013) полная противозастойная терапия (Complete Decongestive Therapy (CDT)) является золотым стандартом лечения лимфедемы и включает в себя компрессионную терапию (ношение компрессионного трикотажа/бинтование), ЛФК, мануальный дренирующий массаж конечности и спины, уход за кожей). Также существует группа методов эффективность и безопасность, которых изучена и подтверждена в крупных международных рандомизированных клинических исследованиях, они показали свою эффективность в сочетании с элементами полной противозастойной терапии. К таким методам относятся перемежающаяся пневмокомпрессия, низкоинтенсивная лазеротерапия, низкочастотная магнитотерапия, электротерапия.

При лимфостазе 1-3 степени, лечение консервативное: ношение компрессионного рукава, физиотерапевтические процедуры, массаж верхней конечности, сопутствующая терапия. При 4 степени лучевых повреждений проводятся оперативные вмешательства.

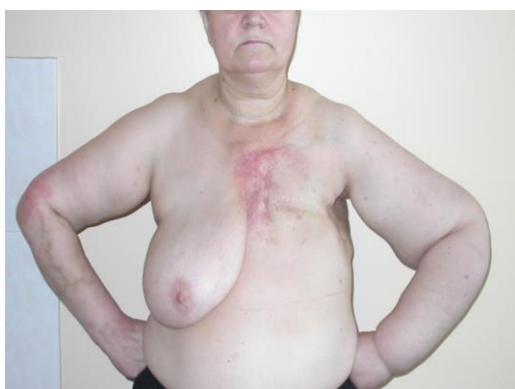


Рис. 2. Лимфостаз левой верхней конечности 3 степени.

Поздние лучевые повреждения спинного мозга (миелопатия)

Результаты опубликованных исследований показали зависимость частоты миелопатии от подведённой дозы на область позвоночника. При облучении всех отделов позвоночника в режиме стандартного фракционирования РОД 2Гр риск миелопатии составляет < 1% при подведении дозы 54Гр. При повышении дозы до 61Гр риск миелопатии возрастает до 10%.

Поздние лучевые повреждения спинного мозга в зависимости от степени выраженности делят на 4 степени:

Степень 1 - слабый синдром раздражения.

Степень 2 - выраженный синдром раздражения.

Степень 3 - объективные неврологические расстройства на уровне или ниже зоны облучения мозга.

Степень 4 - лучевой миелит, паралич.

Миелопатия проявляется через 4 мес. после окончания ЛТ на область спинного мозга при превышении толерантных доз. Сопровождается двигательными и чувствительными нарушениями различной степени выраженности, с плохим прогнозом для восстановления функций. Отличительной чертой позднего радиационного поражения спинного мозга является демиелинизация, главная роль в которой отводится олигодендроцитам, ответственным за ремиелинизацию после повреждений. В диагностике миелитов ведущая роль в настоящее время отводится МРТ. Лечение миопатии симптоматическое. Прогноз в отношении выздоровления, как правило, неблагоприятный.

Лучевые повреждения легких

Легочная ткань обладает низкой толерантностью к действию ионизирующих излучений. Под действием ионизирующих излучений происходят следующие изменения со стороны легочной ткани:

1. Поражение альвеолярных клеток II типа (рис. 3) .
2. Уменьшение синтеза сурфактанта в результате чего повышается поверхностного натяжение и происходит спадание стенок альвеол.
3. Поражение капиллярного эндотелия. Образование тромбоцитарных тромбов вследствие чего происходит обструкция просвета сосудов.
4. Активация процесса синтеза ростовых и противовоспалительных веществ.



Рис. 3. Поражение альвеолярных клеток.

Комплекс обследования больных для подтверждения лучевых повреждений легких включает в себя: рентгенографию, КТ, МРТ, ПЭТ органов грудной клетки, функциональные исследования легочной вентиляции, кровотока и перфузии, исследование альвеолярного содержимого, биопсийных материалов (по показаниям), исследование концентрации сурфактанта и коллагеназы в сыворотке крови.

Европейская организация по исследованию и лечению онкологических заболеваний (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) термином «пневмонит» характеризует острую лучевую реакцию легочной ткани. Остаточные стабильные лучевые изменения в легких называются пневмофиброзом. Американская онкологическая группа по радиационной терапии (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) разработала критерии острых лучевых повреждений легких (табл. 1).

Поздние лучевые повреждения лёгких возникают при превышении толерантности легочной ткани. Известны уровни толерантных доз для легочной ткани, которые действительны при определенных условиях: На причину поздних лучевых повреждений легочной ткани влияют доза и объем органа, а также общее состояние больных, наличие сопутствующих заболеваний, состояния иммунной системы и др. факторы.

При умеренном действии ионизирующего излучения утолщенная альвеолярно-капиллярная мембрана растворяется, абсорбируется. Однако происходит восстановление капилляров, синтеза сурфактанта и восполнение альвеолярного эпителия клетками II типа, который частично дифференцируются в клетки I типа. При чрезмерном действии ионизирующего излучения одновременно поражаются эндотелиальные и эпителиальные клетки альвеол и их базальные мембраны. Тонкая трехмерная структура альвеолярно-капиллярной единицы не восстанавливается, образуется "рубец". Происходят хромосомные aberrации в пневмоцитах II типа препятствующие их делению. Артерио-капиллярные изменения прогрессируют, вплоть до фиброза, что вторично ведет к истощению клеток паренхимы. Все перечисленные изменения приводят к нарушению функции легкого.

Таблица №1.

Критерии острых лучевых повреждений легких (Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria, шкала RTOG, 1994)

степень	Клинико-рентгенологические данные
0	нет изменений

1	слабые симптомы сухого кашля или одышки при нагрузке
2	постоянный кашель, требующий наркотических противокашлевых средств, одышка при минимальной нагрузке, но не в покое
3	сильный кашель, не купируемый наркотическими противокашлевыми средствами, одышка в покое, рентгенологическое выявление острого пневмонита, периодическое назначение кислородотерапии и стероидов;
4	выраженная дыхательная недостаточность, длительная кислородотерапия или вспомогательная искусственная вентиляция легких.

В таблице №2 показано влияние объема органа и фракционирования на толерантные дозы (TD5 и TD50).

Таблица №2.

Влияние объема органа и фракционирования на толерантные дозы (TD5 и TD50).

Объем органа и фракционирование дозы	TD 5, Гр	TD 50, Гр
	Процент пневмонитов 5%	Процент пневмонитов 50%
Оба легких (100% объем), одна доза	7	9,3
Оба легких, дробное облучение	24	30
1/3 легкого, дробное облучение	45	65

Американская онкологическая группа по радиационной терапии (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) разработала критерии поздних лучевых повреждений легких (шкала LENT SOMA), табл. 3

Таблица №3.

Критерии поздних лучевых повреждений легких (шкала LENT SOMA)

Клинико-рентгенологические	Степень тяжести поздних лучевых повреждений			
	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
	Субъективные симптомы			

проявления				
Кашель	Эпизодический	Нерегулярный	Регулярный	Выраженный, нечувствительный к терапии
Одышка	При интенсивной физической нагрузке	При минимальной физической нагрузке	В покое, ограничение всех видов активности	Исключение всякой физической активности
Боль в груди, дискомфорт	Эпизодическая, минимально выраженная	Непостоянная, толерантная	Регулярная, интенсивная	Рефрактерная, мучительная
Рентгенологические симптомы	Рентгенологические отклонения От нормы	Уменьшение дыхательного объема и/или ЖЕЛ на 25–50 %	Выраженные участки с повышенной плотностью тканей в поле облучения	Плотный фиброз, значительное сокращение размеров легкого
Респираторная функция легких	Уменьшение дыхательного объема и/или ЖЕЛ на 10–25 %	Уменьшение дыхательного объема и/или ЖЕЛ на 25–50 %	Уменьшение дыхательного объема и/или ЖЕЛ на 50–75 %	Уменьшение дыхательного объема и/или ЖЕЛ на 75 %
лечение				
Боль	Нерегулярно, наркотические анальгетики	Регулярно, ненаркотические анальгетики	Регулярно, наркотические анальгетики	Хирургическое лечение
Кашель		Ненаркотические противокашлевые средства	Наркотические средства от кашля, непостоянно кортикостероиды	Аппаратная ингаляция. Постоянно кортикостероиды
одышка		Кислородотерапия	Регулярно кислородотерапия	

На рис. 4 представлена КТ органов грудной клетки больного 67 лет, которому по поводу плоскоклеточного рака нижней доли правого легкого с метастазами в лимфатические узлы средостения Т3Т2М0 проведена ЛТ на область поражения РОД 2Гр, СОД 66Гр. Через 6 мес. после завершения ЛТ у больного появился кашель, одышка. На КТ граммах органов грудной клетки выявлен перибронхиальный пневмофиброз 4 ст.



Рис. 4. Поздние лучевые повреждения лёгких 4 степени.

Поздние лучевые повреждения сердца

Риск радиационных индуцированных кардиальных поздних лучевых повреждений возникают при облучении левой молочной железы, парастеральных лимфатических узлов больных по поводу рака молочной железы, при облучении средостения. Достижения современной радиологии, системной терапии, хирургии позволили добиться существенного увеличения продолжительности жизни больных раком молочной железы. Однако у излеченных больных спустя 10 и более лет после ЛТ увеличивается риск радиационно-индуцированных заболеваний сердца. В связи с чем, снижение лучевой дозы в сердце имеет большое значение для уменьшения риска развития поздних радиационно-индуцированных кардиальных осложнений. Первый системный литературный обзор был опубликован в 2017г., в котором была оценена роль дозовой нагрузки на сердце. Средняя доза на сердце составила 4,4Гр. Кардиальная смертность составила 1% у курящих женщин и 0.3% у некурящих. На основании результатов исследования, Veerle A.V et al. сделали вывод о том, что доза 5Гр подведенная к левому желудочку сердца является важным прогностическим фактором параметра доза-объем.

Рандомизированное исследование, опубликованное датскими коллегами, продемонстрировало отсутствие в показателях радиационно-индуцированной кардиальной смертности после облучения левой молочной железы с применением современных технологий ЛТ. ЛТ под контролем функции дыхания («Respiration gating»), позволяет прецизионно подвести дозу ионизирующего излучения на мишени при отсутствии значимых дыхательных движений снизить дозу в критических органах окружающие подвижную опухолевую мишень, уменьшить объём облучения. Контроль дыхательных движений имеет большое значение в лечении рака молочной железы, злокачественных опухолей лёгких, печени, поджелудочной железы, почек, надпочечников, селезёнки и др. новообразований.

Классическая ЛТ не предполагает непосредственный контроль положения мишени и критических органов в зависимости от цикла дыхательных движений, что приводит к увеличению риска постлучевых осложнений. Точность подведения дозы ионизирующего излучения основывается на малой подвижности мишени при отсутствии значимых дыхательных движений.

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биологические основы лучевой терапии опухолей под редакцией С.П. Ярмоненко. Москва «Медицина».-1976.-С16-22.
2. Bernier J. Radiation oncology//ESTRO.-1995.-P.19-70
3. Гладилина И.А., Клеппер Л.Я., Ефимкина Ю.В., Высоцкая И.В. с соавт. Гипофракционированный ускоренный режим лучевой терапии у больных после органосохраняющих операций по поводу I-II стадий рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы.- 2016.-№3, Т. 12. С.17-23.
4. Гладилина И.А., Шабанов М.А. Лучевое и химиолучевое лечение распространенного рака ротоглотки. Издательство «Губернская медицина», Тверь.-2001. – 184с.
5. Крутилина Н.И., Принципы и методы лучевой терапии злокачественных опухолей, Минск.- 2008, БелМАПО.

6. <http://medbe.ru/materials/obshchee-v-onkologii/sovместnoe-ispolzovanie-spetsialnykh-metodov-lecheniya-v-onkologii/>
7. Бочарова В.А. Дозиметрическое сопровождение беструбной системы формирования пучка электронов при интраоперационной ЛТ// Медицинская физика.- 2000.- №11.- С. 21.
8. Кравец О.А., Козлов О.В., Федянина А.А., Кузнецов М.А. с соавт. Методические аспекты контактной лучевой терапии рака шейки матки с использованием 3D-планирования // Медицинская физика.-2017.- № 1(73).-С.16-24 .
9. Гарбузов П.И., Дроздовский Б.Я., Родичев А.А., Тимохина О.В. и др. Радиойодтерапия рака щитовидной железы// Практическая онкология. 2007. - Т. 8. - № 1 – Р. 42-43.
10. Грицевич А.А., Мишугин С.В., Русаков И.Г. Возможности применения радия-223 в лечении рака предстательной железы// Онкология.-2017.-№6.-Р.3-7.
14. Крылов В.В. Радионуклидная терапия в паллиативном лечении больных с метастазами в кости. Аналитический обзор- rosoncology.ru/library/radiology/001.pdf
15. Ярмоненко С. П., Вайнсон А. А. Радиобиология человека и животных. М. Высшая школа.- 2004.
16. 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.
17. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A. Et al. Quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC). Review on the tolerance of normal tissue to therapeutic radiation// Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2010.- V. 76, 3, Supplement. Pp. S1-120.
18. docplayer.ru/50271-Proekt-klinicheskie-rekomendacii-po-konformnoy-luchevoy-terapii.
19. Klifford Chao R.S., Perez C.A., Bready L.W. Radiation oncology. 2001, P 1-73.
20. Sethi R.A., Barani I.J., Larson D.A., Roach M. Handbook of Evidence-Based Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy// Springer International Publishing Switzerland.- 2016.- P.11-19.
21. Latty D., Stuart K.E., Wang W., Ahern V. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer // Journal of Medical Radiation Sciences.- 2015. –V. 62(1). -P.74–81.

22. Halperin E.C., Wazer D.E., Perez C.A., Brady L.W. Principles and Practice of Radiation Oncology // Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.- 2013.- P.7-11.
23. Jakerl O, Karger CP and Debus J. The future of heavy ion radiotherapy// Med. Phys.- 2008.-V.. 35:-P. 5653–63.
24. Монзуль Г.Д., Гладилина И.А. Протонная терапия злокачественных новообразований (по материалам РТСОГ 42)// Медицинская физика.-2005.- №3.- С. 93-65.
25. Bonner A., Giralt J., Harari P.M., et al. Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally ad-vanced squamous cell carcinoma of head and neck :a phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)// J Clin Oncol.- V. 2004.- P. 5507.
26. Di Lorenzo G., Tortora G., D’Armiento F.P., et al. Expression of epidermal growth factor receptor correlates with disease relapse and progression to androgen-independence in human prostate cancer// Clin Cancer Res.- 2002.-V.8.- P.3438–3444.
27. Kim I.A., Fernandes A.T., Gupta A.K., McKenna W.G., et al. The influence of Ras pathway signaling on tumor radiosensitivity//Cancer Metastasis Rev.- 2004.-V. 23.-P.227-36.
28. Kishi K., Petersen S., Petersen C., et al. Preferential enhancement of tumor radioresponse by a cyclooxygenase-2 inhibitor// Cancer Res.- 2000- V. 60.-P.1326-31.
29. Lawrence T.S., Blackstock A.W., McGinn C. The mechanism of action of radiosensitization of conventional chemotherapeutic drugs// Semin Radiol Oncol.- 2003.- V.13.- P.13-21.
30. Steinauer K.K., Gibbs I., Ning S., French J.N., et al. Radiation induces upregulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) protein in PC-3 cells // Int J Radiat Oncol Biol Phys.- 2000.-V.48.- P.325-8.
31. Гладилина И.А. Радиосенсибилизация в лучевой терапии злокачественных новообразований // Радиологияю- 2011.- №1.-С. 46-55.
32. Vallerga A.K., Zarling D.A., Kinsella T.J. New radiosensitizing regimens, drugs, prodrugs, and candidates // Clinical Advances in Hematology & Oncology.-2006 Dec- V. 2, Issue 12.
33. Gudkov S.V., Shilyagina N.Y., Vodeneev V.A., Zvyagin A.V. Targeted Radionuclide Therapy of Human Tumors//Int J Mol Sci.- 2016.- Jan; V. 17(1).- P.33.
34. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных/ М.-1988. 165с.
35. Бардычев М. С., Цыб А. Ф. Местные лучевые повреждения. - М.: "Медицина", 1985. - 240 с.

36. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Report 62. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.
37. Шкала оценки поздних лучевых повреждений RTOG/EORTC (https://studopedia.su/19_55220_ostrie-radiatsionnie-povrezhdeniya-RTOG.html).
38. Schmitz K.H., Ahmed R.L., Troxel A.B., Cheville A. et al. Weight lifting for women at risk for breast cancer-related lymphedema: a randomized trial.// JAMA.- 2010.-V. 304(24).-P. 2699–705.
39. Хайленко В.А., Комова Д.В. Онкомамология, М.: МЕДпресс-информ, 2015. - С. 274-301
40. Ткаченко Г.А, Степанова А.М., Мерзлякова А.М. Психоэмоциональные расстройства у больных раком молочной железы с постмастэктомическим синдромом //Злокачественные опухоли. – 2016. - №4.- С. 128
41. Степанова А.М., Мерзлякова А.М., Ткаченко Г.А., Кашия Ш.Р. Физиотерапия, механотерапия и психотерапия в онкологии //Вестник восстановительной медицины № 5•2016, с.42-46].
42. Гончарова З.А., Погребнов Ю.Ю., Ярош Н.М. Поздняя постлучевая миелопатия: механизмы возникновения демиелинизации, сложности диагностики// Практическая медицина.- 2017.- 1 (102).- Том 1.- С.173-176.
43. Fajardo L.F., Berthrong M., Anderson R.E. Radiation pathology// Oxford University press.- 2001.- P. 165–180.
44. Пасов В.В, Зубова Н.Д., Иволгин Е.М., Курпешева А.К. Поздние лучевые повреждения органов грудной клетки // Сибирский онкологический журнал. 2009.- №6.- P. 36.
45. Taylor C., Correa C., Duane F.K., Aznar M.C., et al. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials // Journal of Clinical Oncology. 2017.- V. 35. №. 15. -P.1641–1649.
46. Van den Bogaard V.A.B., Bastiaan D.P., van der Schaaf T., Bouma A.A.B., et al. Validation and Modification of a Prediction Model for Acute Cardiac Events in Patients With Breast Cancer Treated With Radiotherapy Based on Three-Dimensional Dose Distributions to Cardiac Substructures // Journal of Clinical Oncology. 2017.- Vol. 35. №11.- P. 1171–1178.
47. Recht A. Radiation-Induced Heart Disease After Breast Cancer Treatment: How Big a Problem, and How Much Can and Should We Try to Reduce It? // Journal of clinical oncology. 2017. –V. 35. №11.- P.1146–1148.