

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N12.](#)

Текущий раздел: **Обзоры, лекции**

Эволюция контактной лучевой терапии злокачественных опухолей (лекция).

Солодкий В.А., Титова В.А.

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздравсоцразвития РФ, г.Москва.

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/titova_v12.htm

Контактная информация:

Рабочий адрес: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ «Российский Научный Центр Рентгенорадиологии»

Солодкий Владимир Алексеевич - член–корреспондент РАМН, профессор, директор ФГБУ «РНЦРР».

Титова Вера Алексеевна – д.м.н., проф., руководитель лаборатории радиохирургии и внутрисполостных методов лечения отдела лучевой терапии и комбинированных методов лечения РНЦРР, раб. тел. +7(495) 333 9121, факс +7 (495) 334 7924

Контактное лицо: **Титова Вера Алексеевна**, koroleva-ann@yandex.ru

Резюме

Рассмотрены этапы развития контактной лучевой терапии по технологии афтерлоадинг при опухолях различной локализации. Совершенствование методик и аппаратного оснащения контактной лучевой терапии – реальный путь эффективного органосохраняющего лечения социально значимых опухолей с улучшением результатов на 20% и отсутствия осложнений средней и тяжелой степени.

***Ключевые слова:** рак женских половых органов и предстательной железы, молочной железы, орофарингеальный рак, контактная лучевая терапия, многокомпонентное лечение.*

Evolution of Brachytherapy in Multimodal Treatment Cancer

V.A. Solodky, V.A. Titova

Federal State Enterprise “Russian Scientific Center of Roentgen radiology” of Russian Health and Social Development Ministry, Moscow

Profsooznaya str., 86, Moscow, 117997, Russia

Summary

Article focuses on the stages of development of the method of contact radiotherapy afterloading in tumors of different localization. Improvement of methods and instrumentation equipment of contact radiation therapy

is the real way for the effective organ preservation treatment of socially significant tumors with improved results by 20% and the absence of moderate or severe complications.

Key words: female and male reproductive system cancers, oropharyngeal cancers, brachytherapy, multimodal treatment.

Несмотря на очевидные успехи, достигнутые за последние десятилетия в лечении злокачественных опухолей, улучшение результатов первичного и повторного лечения путем расширения терапевтического интервала, повышения чувствительности опухоли к специфическому воздействию с минимизацией повреждения здоровых тканей остается актуальной задачей в терапии рака любой локализации.

Самостоятельную и важную роль в программах лечения злокачественных опухолей, расположенных в естественных полостях органов, или опухолей, анатомическое расположение которых находится в окружении высоко радиочувствительных тканей и требует необходимой концентрации канцерцидной дозы в ограниченном объеме, приобретает контактная лучевая терапия (КЛТ), которая предусматривает использование технологий внутрисполостного, интратканевого или аппликационного радиационного воздействия в низко мощностном (LDR); средне мощностном (MDR) и высоко мощностном (HDR) диапазоне подведения поглощенной дозы [11,12,13].

Исторический путь развития контактных методов отечественной лучевой терапии и их дозиметрическое обоснование имеет более чем 60-летнюю историю [1]. Развитие контактной лучевой терапии проходило синхронно с развитием радиационной физики, что привело к пониманию предпочтений использования источников от радона и радия (1926 г) до гранул, линейных и шаровидных лечебных форм радионуклидов ^{60}Co , ^{137}Cs ; ^{198}Au и ^{192}Ir [1, 2,17].

В настоящее время спектр традиционно используемых изотопов для КЛТ остается широким и включает в отечественной практике преимущественно гамма - излучающие - ^{192}Ir ; ^{137}Cs ; ^{60}Co , ^{125}I ; реже – со смешанным гамма-нейтронным излучением ^{252}Cf [2,3,9].

Многолетние клинические и радиационно-физические исследования обусловили научное становление КЛТ, как метода высокоэффективного с физических, радиобиологических и клинических позиций. Современные достижения онкологической науки позволяют сегодня индивидуализировать показания к КЛТ, определить ее позиции в многокомпонентном лечении злокачественных опухолей в условиях трехмерного объемного планирования и уточнить показания к применению метода на различных этапах комплексной терапии в целях повышения первичной излеченности и снижения частоты осложнений.

Контактные методы лучевой терапии - внутриполостной и внутритканевой, в условиях современной методологии и новых медицинских технологий призваны решать важные задачи эффективного органосохраняющего лечения преимущественно того контингента онкологических больных, который не имеет альтернативных вариантов лечения [11].

В оценке факторов влияния на успешность решения задач комплексного лечения злокачественных опухолей с интеграцией КЛТ преимущества усматриваются в соблюдении следующих условий:

- использование новой медицинской методологии и технологий лучевой терапии;
- точность топической диагностики опухолей;
- возможность и объем радикальной и сверхрадикальной хирургии;
- современная фармакологическая база комплексного лечения;
- современные технологии комбинированного лечения;
- современные реабилитационные технологии;
- адекватная подготовка медицинского и инженерного персонала;
- соблюдение принципов преемственности лечения и посттерапевтического мониторинга.

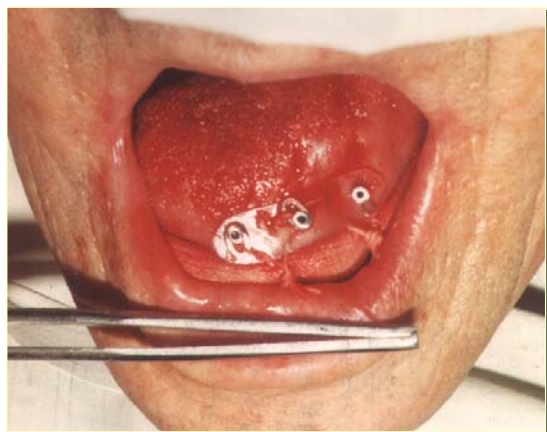
В России разработка направления радиохирургии по технологии simple & remote afterloading в онкологической практике была начата в 60-е годы, а в 1983 г. в Российском научном центре рентгенорадиологии по инициативе известного радиолога академика РАМН А.С.Павлова было создано профилированное отделение радиохирургии. В рамках научных исследований РНЦРР были разработаны и внедрены в практическое здравоохранение новые методики сочетанного низко- средне- высоко мощностного контактного (внутриполостного и внутритканевого) и дистанционного лучевого лечения в рамках автоматизированной гамма-терапии или высокоэнергетических фотонных и электронных излучений больных со злокачественными опухолями слизистой полости рта, губы, женских и мужских половых органов, молочной железы и др., а также – комплексы защитных средств (определены принципы размещения, хранения и транспортировки источников излучения низкой активности в условиях ручного введения интрастатов и источников радиоактивного ^{60}Co ; защитные прикроватные ширмы и защитные транспортные контейнеры - Рис. 1, а-б-в), что существенно улучшило радиационную обстановку и позволило снизить уровни общих и локальных доз медперсонала в 10-15 раз [2].



а



б



в

Рис.1, а-в. Общий вид защитного стола-манипулятора (а) и защитная палата с прикроватной ширмой и защитным транспортным контейнером для доставки низко мощностных источников(б); неактивные интрататы для технологии simple afterloading для последующего введения источников ^{60}Co

В настоящее время интенсивное развитие КЛТ, совершенствование ее методик и аппаратного оснащения, и, безусловно, хирургических и химиотерапевтических технологий, существенно расширили возможности эффективного лечения злокачественных опухолей практически всех локализаций с внедрением высокотехнологичных методов

комплексного лечения опухолей головы и шеи, ЖКТ, женской и мужской репродуктивной системы, кожи и др. в практическое здравоохранение. (Рис. 2) В рамках эволюционных научных исследований центра варианты пролонгированной и фракционной КЛТ технологии simple & remote afterloading были применены у 2012 больных, в том числе в лечении рака оротфарингеальной области и молочной железы, женской половой системы и др. Эти модификации продемонстрировали благоприятные результаты, расширив клинические показания к специальному лечению значительного контингента «неоперабельных» больных [2, 8, 10, 17].



а



б



в

Рис.2,а-в. Автоматизированная низкоомностная ^{137}Cs Микроселектрон КЛТ: неактивные жесткие интрататы в ложе опухоли молочной железы после секторальной резекции (а); интрататы в ложе опухоли после удаления саркомы мягких тканей (б) и процедура лечения рака вульвы (в).

При этом разработка новых технологий автоматизированной КЛТ в рамках низко- и высокоомностных режимов гамма-терапии с активным сочетанием с современными схемами полихимиотерапии (платинотаксановые режимы) и физическими способами радиомодификации (лазерная локальная гипертермия) позволили осуществить реальный прорыв, обеспечивая высокие показатели локального излечения с минимизацией частоты и тяжести лучевых и комбинированных осложнений в 2,5 раза. Для лечения последних сегодня в РНЦРР разработаны и применяются современные алгоритмы методов и средств коррекции комбинированных осложнений опухолевой болезни (гидронефротическая трансформация почек/мочеточников, анемия и др.) и собственно химиолучевого лечения (гематологическая токсичность, циститы, ректиты) на базе совместного использования инвазивных технологий хирургической коррекции, медикаментозного комплекса и локальной и системной озонотерапии и низкоинтенсивного лазерного воздействия [4,5,9,10].

Переход от технологии ручного к автоматизированному afterloading в КЛТ разрешил существенные проблемы, касающиеся радиационной безопасности, практически ликвидировав этапы подготовки источников к интрадукции, их обработку после процедуры, транспортировку и хранение, что снизило в десятки раз поглощенные дозы локального и общего облучения персонала. Однако высокая эффективность низкоомностной КЛТ микроисточниками ^{125}I при опухолях, требующих прецизионного размещения источников излучения в «капсулированном» органе, окруженном высоко радиочувствительными структурами, каким является рак предстательной железы, частота которого агрессивно возросла в мире, у значительного контингента больных с противопоказаниями к хирургическому лечению, привела к широкому применению технологии simple afterloading, несмотря на сохранение радиационно опасных процедур - интрадукции источников в манипуляционной, транспортировки и кратковременного пребывания больных в палате (Рис.3,а-в).



Рис.3,а-г. Общий вид контактной лучевой терапии рака предстательной железы (ПЖ): ТРУЗИ для многоплоскостной визуализации ПЖ(а); дозиметрической планирование размещения микроисточников ^{125}I (б); визуализация внедренных источников (в) и суммарное изодозное распределение на уровне поперечного сечения по центру ПЖ(г)

Развитие компьютерных систем трехмерного физико-дозиметрического планирования сочетанного лучевого лечения больных с опухолями женской и мужской репродуктивной системы, предстательной железы, прямой кишки с использованием высокомогностного внутримолостного и внутритканевого облучения источниками ^{192}Ir для послеоперационного и самостоятельного сочетанного облучения с расширенными и локально позитивными объемами (локальное облучение метастатических опухолей и лимфоузлов таза, парааортальной и паховых областей) в условиях физических и химических радиомодификаторов являются современными тенденциями, направленными на продолжительное стойкое излечение и высокое качество жизни пациентов с социально значимыми опухолями – женской репродуктивной системы, предстательной железы [3,5,6,7,8,13]. Дальнейшее совершенствование технологий КЛТ на автоматизированных установках "Микроселектрон", Мультисорс, АГАТ-ВТ при опухолях полости рта, прямой кишки, женской половой системы определило реальное улучшение непосредственных и ближайших результатов и снижение частоты осложнений минимум на 20% по сравнению с традиционной КЛТ [12,13,16]. Это обусловлено расширением визуального динамического

контроля за параметрами опухоли при комплексном использовании УЗИ, РКТ И МРТ в оптимальных сочетаниях, а также с переходом от многоплоскостного дозиметрического планирования (Рис.4, а-б) к объемным 3-х и 4-х мерным вариантам на специальных системах планирования (Рис.4, в-г-д) с комфортным кратковременным пребыванием пациента во время КЛТ (Рис. 5, а-б).

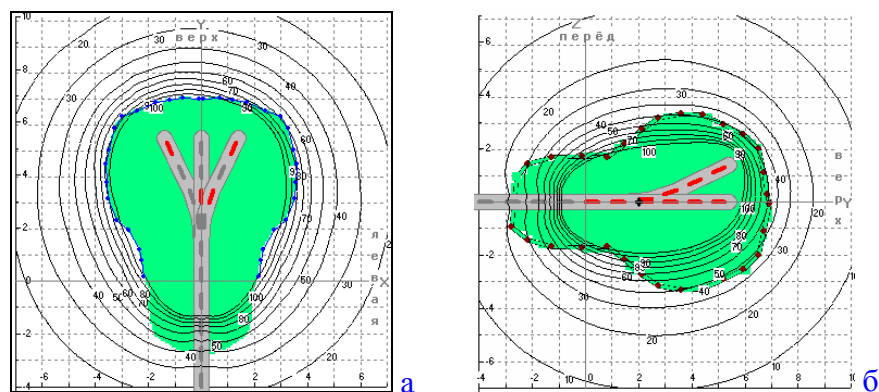
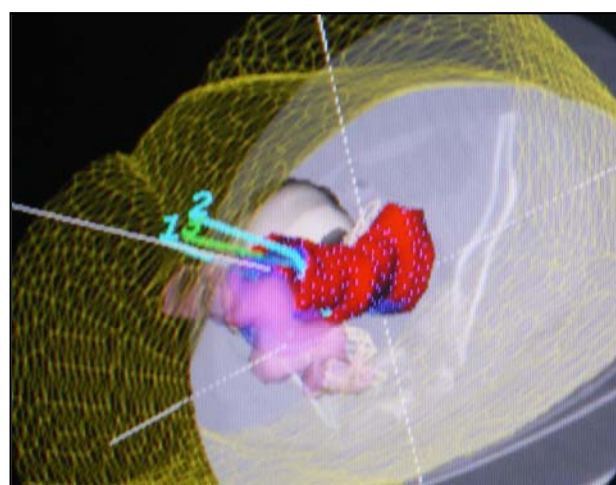
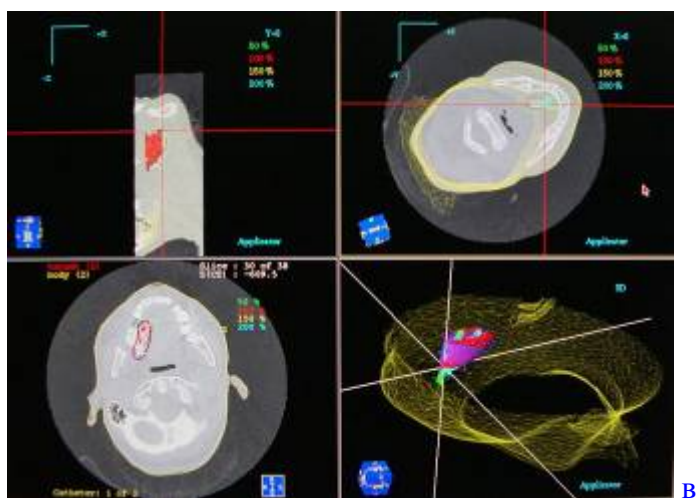
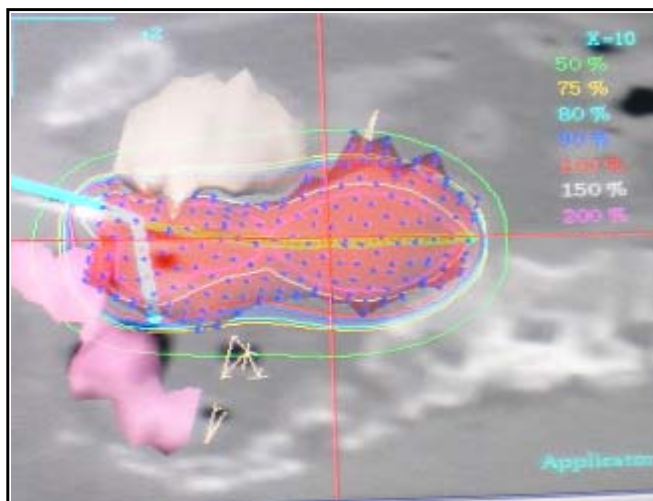


Рис.4,а-б. Многоплоскостное планирование внутриполостной гамма-терапии рака эндометрия на отечественной системе Контакт для источников ^{60}Co -фронтальная (а) и сагиттальная плоскость (б).



б

г



д

Рис.4,в-г. Объемное планирование высокомощностной внутритканевой ЛТ ^{192}Ir рака дна рта (в) и рака шейки матки трехмерное изображение опухолевого очага и органов; риска (г) на системе планирования Oncentra-Plato с контролем параметров оптимального дозного распределения (д) по гистограммам «доза-объем».

Этому способствует и использование тканесовместимых пластиковых интрастатов (Рис. 5, в), однако, требующих в свою очередь, строгого контроля за их положением из-за риска взаимного смещения и возникновения высокого градиента дозы внутри опухолевого очага. При соблюдении принципов адекватного размещения источников по траекториям их перемещения удастся достигать не только необходимого излечения, но и высокого косметического эффекта (Рис.5, г).



а



б



В



Г

Рис.5. в-г. Пластиковые интрадукторы для лечения рака молочной железы для варианта (в) и отличный косметический эффект консервативного лечения –органосберегающая операция+КЛТ+ДЛТ (г).

Современные технологии хирургического, лучевого и цитостатического воздействия позволяют расширить клинические показания к специальному лечению больных даже в рамках III-IV стадии распространения. Индивидуальные подходы к планированию сочетанной лучевой терапии у больных раком различной локализации с факторами неблагоприятного прогноза на базе оптимизированных визуальных технологий УЗДК, МРТ/РКТ - динамического контроля за регрессией опухоли гарантируют высокое качество радиационного воздействия при раке женской и мужской половой системы; прямой кишки и анального канала, опухолей полости рта, то есть. того контингента больных, роль контактных методов лучевой терапии для которых особенно значима. Контактные методы лучевой терапии находят применение и в лечении онкологических заболеваний у детей. Например, в РОНЦ им. Н.Н.Блохина накоплен опыт внутривлагалищной гамма-терапии по методу simple (^{60}Co) & remote (^{192}Ir) afterloading в комплексном лечении рабдомиосарком влагалища у детей с пятилетними и десятилетними результатами выживаемости пролеченных детей с локализацией опухоли во влагалище - 85,70%, шейки матки - 75,0% [7]. Этот опыт полезен и для дальнейшего развития технологий КЛТ в центре.

Одним из важных вопросов современной онкологии, безусловно, является лечение социально значимых опухолей и, прежде всего, рака молочных желез. Опыт клинического использования органосохраняющего лечения рака молочной железы 1 стадии свидетельствует о том, что при сочетании операции и локальной лучевой терапии частота локальных рецидивов не превышает 6-8%. При этом, метакронные ипсилатеральные опухоли составляют лишь 10-20% от общего числа последних, что также говорит в пользу возможностей эффективного использования КЛТ у ограниченных контингентов больных [12,16].

Многими исследованиями сегодня подтвержден постулат использования органосохраняющих объемов операций на молочной железе и широкое внедрение в практическое здравоохранение технологий пластической хирургии. Однако не следует сбрасывать со счетов особые контингенты больных раком молочной железы, у которых ограниченные объемы хирургического лечения могут сочетаться с современной контактной лучевой терапией [16].

Что касается методик лучевой терапии рака молочной железы, то продолжают оставаться без однозначного ответа такие вопросы, как - во всех ли случаях оправдано облучение всего объема оперированной железы? В каких ситуациях можно ограничиться воздействием только на зону возможного появления истинного и маргинального рецидивов? Наконец, какие методики локального облучения следует считать при этом оптимальными и предпочтительными? Вместе с тем, совершенствование технологий лучевой терапии и полихимиотерапии препаратами нового поколения позволяет наиболее полно использовать их возможности и применить рациональное «органосохраняющее» лучевое воздействие в сочетании с системным воздействием цитостатиков для обеспечения длительного излечения и высокого качества жизни пациенток [13, 16].

Совершенствование хирургических подходов и развитие пластической хирургии в широком масштабе, возможности системного воздействия цитостатиками последних поколений, несомненно, ограничило целесообразность безальтернативного применения КЛТ, однако, существует определенный сегмент в органосохраняющем лечении, например, рака молочных желез, который в условиях высокомоментной автоматизированной КЛТ и ее разновидностей может быть эффективен и приемлем даже сегодня [16].

Изложенное выше позволяет констатировать:

1. Основные тенденции в лечении онкологических больных характеризуются:

- заменой лучевой терапии в монорежиме на многокомпонентную – комбинированную, комплексную терапию с увеличением доли хирургических вмешательств радикального объема при местно распространенных формах рака различной локализации [5, 10, 12, 15] ;
- широким использованием в программах многокомпонентного лечения новых цитостатиков, в том числе с одновременным их применением в рамках единого курса с лучевой терапией с активной современной терапией сопровождения [5,8,10];
- технологическим и методологическим усовершенствованием дистанционной и контактной лучевой терапии (увеличение объемов облучения, разовых и

суммарных доз, интеграция и интенсификация курсов лучевой и цитостатической терапии) [5,6,10.11,14,15,17].

2. Инновационные направления в лучевой терапии обусловлены:

- появлением спектра диагностических аппаратов для высокоточной визуализации органов и тканей,
- внедрением в практику высокоэнергетического оборудования для дистанционного и высокомоментного контактного облучения с различным профилем источников излучения,
- развитием современных компьютерных технологий для обработки данных в режиме трехмерной и четырехмерной реконструкции изображения и систем объемного планирования сочетанной лучевой терапии в условиях дифференцированного подхода к дистанционному и контактному облучению.

5-летнее излечение опухолей полости рта после сочетанной лучевой терапии с низкоэнергетической КЛТ варьирует в диапазоне $59,3 \pm 4,0\%$ - $89,3 \pm 5,6\%$ с частотой лучевых осложнений 1-П степени $12,0 \pm 1,5\%$ (2). Более 90% больных при органосохраняющем лечении восстанавливают социальную и трудовую активность.

Интеграция технологий КЛТ в многокомпонентные программы лечения обеспечивает благоприятные результаты даже при местнораспространенных опухолях. Так, при раке шейки матки 1-III стадии актуальная общая выживаемость достигает 75,9% и актуальная общая выживаемость - 72,3% [5]. При опухолях молочной железы T1-2NoMo 5-летние результаты выживаемости при внутритканевой низкоэнергетической ЛТ источниками ^{137}Cs Микроселектрон достигали 90%. Результаты общего 5-летнего излечения рака предстательной железы 1-III ст. после КЛТ источниками ^{125}I составляют $82,1 \pm 9,5\%$; а опухоль-специфического - $93,3 \pm 42\%$; без признаков клинического прогрессирования наблюдаются $76,4 \pm 12,6\%$ леченных [3]. Новые технологии высокоэнергетической КЛТ при неоперабельных опухолях нижнеампулярного отдела прямой кишки и анального канала обеспечили ближайшие 1-3 летние результаты клинического излечения у 79% леченных. Перспективными представляются возможности КЛТ у больных при сфинктеросохраняющем объеме операции для профилактического облучения ложа удаленной опухоли, что по данным литературы минимизирует частоту локальных рецидивов.

Таким образом, сегодня необходим переход к новым стратегическим решениям, что требует переосмысления целей и задач контактной лучевой терапии онкологических заболеваний в

условиях новых клинико-методических и технических возможностей диагностической и радиотерапевтической служб.

Перспективы развития метода контактной лучевой терапии связаны с разработкой и совершенствованием:

1. технологий клинического использования новых источников излучения для постоянной имплантации и фракционного облучения, в том числе, на основе радионуклида иттербия высокой активности (^{169}Yb);
2. систем дозиметрического и радиобиологического обеспечения контактной лучевой терапии для индивидуализации лечения и прямого контроля уровней поглощенных доз в процессе сеанса облучения;
3. методов медицинской визуализации и волюметрии для дифференцированного подхода к зонам медицинского интереса контактного и дистанционного лучевого воздействия в программах радикального сочетанного лечения онкологических больных с привлечением интегрированных результатов современных методов визуализации - УЗИ, РКТ, МРТ и ПЭТ;
4. технологий радиохирургической интрадукции эндостатов и интрастатов для расширения клинических показаний к контактной лучевой терапии.

Список литературы:

1. *А.С.Павлов*. Внутритканевая гамма- и бетатерапия злокачественных опухолей. Медицина. Москва, 1967, 234 с.
2. *О.А.Замятин*. Лучевая терапия больных раком слизистой полости рта и губы. Авт. дисс.докт.мед.наук.1989.36 с.
3. *С.А.Иванов*. Брахитерапия как метод радикального лечения при раке предстательной железы. Автореф. дисс. доктора мед. наук.2011.-47с.
4. *А.Д.Каприн, В.А.Титова, Ю.М.Крейнина, А.А.Костин*. Урологические осложнения в онкогинекологической практике: диагностика, интервенционная и консервативная терапия. Москва,-2011. 168 с.
5. *Ю.М.Крейнина*. «Стратегия и тактика лучевой терапии в многокомпонентном лечении местно-распространенного рака шейки матки».Автореф. докт.мед.наук. Москва, 2011. 46 с.

6. *Ю.М.Крейнина, В.А.Титова.* Современные принципы планирования и реализации лучевой терапии в консервативном лечении местно-распространенного рака шейки матки. Вестник Российской Ассоциации радиологов, 2011.-№1.- С. 137-138.
7. *Ю.В.Синягина.* Внутриполостная лучевая терапия в комплексном лечении рабдомиосаркомы влагалища и шейки матки у детей. Авт. дисс...канд.мед.наук. Москва2011.-23 с.
8. *В.А. Титова, Ю.М.Крейнина, Н.Ю.Добровольская, Л.Н.Шевченко, В.Ю.Петровский, А.Н.Шипилова, Н.И.Сергеев.* Возможности органосохраняющего лечения рака вульвы. Вестник Российской Ассоциации радиологов, 2011.- С. 157.
9. *В.А. Титова, Ю.М.Крейнина, В.Ю.Петровский Л.Н.Шевченко, А.Н.Шипилова.* Новые технологии органосохраняющего лечения рака вульвы. Журнал радиационная онкология и ядерная медицина,2011, №2, С.18-26.
10. *В.А.Титова, И.В.Столярова, Ю.М.Крейнина.* Современные технологии комплексного лечения рака эндометрия. Москва-С-Петербург.-2012, 167 с.
11. *В.А.Титова, Н.В.Харченко, И.В.Столярова.* Автоматизированная лучевая терапия рака органов женской половой системы. Москва, Медицина.2006.-159 с.
12. *Gerbaulet A, Pötter R, Mazeron J.J. et al (eds).* GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. Leuven: ESTRO, 2002, p.13-19.
13. *Nag S, Shasha D, Janjan N et al.* The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of soft tissue sarcomas, Int. J. Radiat Oncol Biol Phys 2001; V. 49. P. 1033-1043.
14. *Kreynina J., Titova V.* «Image –Guided 3D-optimized brachytherapy in full-dose chemoradiation programs of advanced cervical cancer primary treatment»// J. Amer.Brachytherapy.-2011.V. 4. P. 46-47.
15. *Kreynina J., Titova V., Kokoncev D.* Image-Guided 3D-Optimized Brachytherapy in Full-Dose Chemoradiation Programs of Advanced Cervical Cancer Primary Treatment // Brachytherapy. – 2011. – Vol. 10. - № 3. – Suppl. 1. – P. 98-99.
16. *A.Kulik, J.Lyczek, M.Kawczynska, E.Gruszczynska.* Cosmetic effect in patie with early breast cancer treated with breast conserving therapy (BCT) and with HDR brachytherapy (HDR-BT) «boost». J.Contemporary Brachytherapy.-2009.-V.1. N 2-P. 77-86.
17. *Titova V.A., Kreynina J.M., Petrovsky V., Shevchenko L.N., Shipilova A.N.* LDR and HDR Image-Guided Brachytherapy in Primary or Recurrent Vulva and Vaginal Tumors Organ Preserve Treatment // Brachytherapy. – 2011. – V. 10. - № 3. – Suppl. 1. – P.99.

ISSN 1999-7264

© Вестник РНЦРР Минздрава России

© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России