Past and present of radiotherapy in management of malignancies

O.P. Trofimova, S.I. Tkachev, and T.V. Yuryeva

ABSTRACT

The article describes the stages of emergence and development of radiotherapy in management of malignancies of various locations, covering the period from the discovery of X-rays to the use of ^{60}Co artificial isotope and development of the linear electron accelerator. Currently, radiotherapy is required for 70% of cancer patients at some stage of tumor treatment. Improvements in radiotherapy technologies and development of new irradiation techniques made possible to solve the main task of radiotherapy, i.e. tumor destruction with minimal radiation exposure to surrounding healthy tissues, at the time being. This paper describes the radiotherapy techniques and explains in detail the differences between conventional and conformal radiotherapy. Also, preparation of patients for radiotherapy and the features of various conformal radiotherapy technologies are included.

Keywords: irradiation, radiotherapy, preparation for radiotherapy, linear electron accelerator.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS
115478, Kashirskoye shosse, d. 24, Moscow, Russian Federation

O.P. Trofimova, PhD, Assistant professor, Leading scientific worker, Radiology department of Radiation oncology division
dr.Trofimova@mail.ru

S.I. Tkachev, DSci, professor, Head of Radiation oncology division

T.V. Yuryeva, PhD, assistant professor, Head of department of radiotopometry and clinical dosimetry

Correspondence should be sent to O.P. Trofimova
115478, Kashirskoye shosse, d. 24, Moscow, Russian Federation
Tel.: +7 (499) 3241070

Корреспондентский адрес:
О.П. Трофимова
115478, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Российская Федерация
Тел.: +7 (499) 3241070

Принято в печать: 7 сентября 2013 г.

Прошлое и настоящее лучевой терапии в онкологии

О.П. Трофимова, С.И. Ткачев, Т.В. Юрьева

РЕФЕРАТ

В статье отражены этапы становления и развития лучевой терапии злокачественных опухолей различных локализаций — от открытия Х-лучей В.К. Рентгеном до использования искусственного изотопа ^{60}Co, создания линейных ускорителей электронов. В настоящее время около 70% онкологических больных нуждаются в проведении лучевой терапии на том или ином этапе противоопухолевого лечения. Усовершенствование технологии для проведения лучевой терапии, разработка новых методик облучения позволяют решить основную задачу — разрушение опухоли с минимальным лучевым воздействием на окружающие ее нормальные ткани. В работе описаны способы проведения лучевой терапии, подробно представлены отличия конвенциональной и конформной лучевой терапии. Освещены этапы предлучевой подготовки пациентов. Даны характеристики различных технологий конформной лучевой терапии.

Ключевые слова:
радиоактивное излучение, лучевая терапия, предлучевая подготовка, линейный ускоритель электронов.

ВВЕДЕНИЕ

Лучевая терапия (ЛТ) используется в онкологии почти 120 лет. Немецкий физик Вильгельм Конрад Рентген открыл Х-лучи («неизвестные лучи») и исследовал их свойства в 1895 г. Уже в следующем, 1896 г. его французский коллега Анри Беккерель сообщил о естественном радиоактивном излучении, испускаемом солями урана, со свойствами рентгеновских лучей.

В 1902 г. супругам Пьеру и Мари Кюри (рис. 1) удалось выделить из нескольких тонн смоляной урановой руды 0,1 г нового химического элемента, радиоактивность которого оказалась в миллион раз выше, чем у урана. Они назвали его ***радий*** (от лат. *radium* — лучистый). Этот элемент дал название науке — радиологии, методу лечения — радиотерапии и специалистам — радиологам, радиационным онкологам.

С 1896 г. началось применение рентгеновских лучей для лечения кожных заболеваний, а чуть позже были предприняты попытки их использования при злокачественных опухолях.

Открытие радиоактивности вызвало небывалый интерес в среде ученых и медиков, которые немедленно стали использовать новый вид энергии не только в эксперименте на лабораторных животных, но и непосредственно в клинических условиях. Возникновение ожогов кожи у физиков-экспериментаторов навело ученых на мысль о наличии повреждающего действия рентгеновских лучей, а позднее и радия, а также на идею использования этого эффекта для уничтожения злокачественных опухолей. Улучшение результатов лечения онкологических заболеваний всегда было важной задачей. В начале XX в., когда показатели 5-летней выживаемости онкологических больных при всех стадиях в целом были менее 5%, разработка нового метода воздействия на опухоль была чрезвычайно актуальной.

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН
115478, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Российская Федерация

Рис. 1. Супруги Пьер и Мари Кюри

Отсутствие знаний о природе лучей и их воздействии на живой организм привело к поражению кожи и подлежащих тканей как у лиц, проводящих эксперименты с облучением, так и у значительного числа пациентов. У многих радиологов в те годы отмечалось появление постлучевых язв, развитие индуцированных злокачественных опухолей, лейкозов в связи с постоянным воздействием радиации [1, 2].

Одной из первых попыток рентгенотерапии опухолевых новообразований считают работу физика Эмиля Груббе. С выраженными постлучевыми повреждениями кожи рук после самостоятельно проводимых опытов с Х-лучами, получаемых с помощью трубки Крукса (прообраза электронно-лучевой трубки), 27 января 1896 г. он обратился к доктору J.P. Cobb из Hahnemann Medical School в Чикаго. Во время консультации присутствовали врачи J.E. Gilmann и R. Ludlum, которые, оценив такое действие рентгеновских лучей, направили к Э. Груббе больную Rose Lee с неоперабельным раком левой молочной железы для лечения. Первый сеанс лечения состоялся 29 января 1896 г. R. Lee впервые начала получать сеансы рентгенотерапии, ежедневно, по часу в день. Физик использовал для этого трубку Крукса, непосредственно контактирующую с молочной железой, а остальные части тела пациентки ученый защищал, укрывая их свинцовыми листами от китайских чайных коробок [3].

Начало использования Х-лучей при лимфоме Ходжкина (ЛХ) относится к 1901 г. Тогда д-р A.J. Ochsner после неудачного оперативного удаления большой опухоли в подчелюстной области у мальчика с ЛХ направил его к проф. W.A. Pasey, который провел пациенту рентгенотерапию (21 экспозиция по 10–15 мин) на зону быстро растущей плотной неподвижной опухоли в правой подчелюстной зоне. Через 2 нед. опухоль значительно уменьшилась в размере, а еще через 2 нед. перестала определяться. В 1902 г. проф. W.A. Pasey описал свои наблюдения в журнале Медицинской ассоциации США в статье «Случай саркомы и болезни Ходжкина, леченных с помощью Х-лучей: предварительный отчет». В 1925 г. следующим этапом применения ЛТ при ЛХ стало облучение не только пораженного лимфатического узла, но и всей анатомической зоны [4].

В 1898 г. в Москве по инициативе выдающихся хирургов — проф. Московского университета Л.Л. Левшина и его ученика проф. В.М. Зыкова — был открыт Институт для лечения опухолей им. Морозовых (сейчас — Институт им. П.А. Герцена). Институт был построен на пожертвования московского купечества, в основном семьи Морозовых. В том же году в институте было открыто первое в России радиологическое («светолечебное») отделение, а первые препараты радия были подарены супругами Пьером и Мари Кюри. В 1906 г. заведующий «светолечебным» отделением института д-р медицины Д.В. Решетилло выпустил первое в нашей стране руководство по ЛТ «Лечение лучами Рентгена с предварительным изложением рентгенологии и рентгенодиагностики» [2].

Появление ЛТ как новой медицинской дисциплины привело к развитию новых отраслей науки и техники — радиобиологии, медицинской физики, а также созданию высокотехнологичного оборудования.

ПЕРВЫЕ АППАРАТЫ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Первые аппараты для проведения дистанционной ЛТ (1920–1921) были громоздкими с маленькими выходными отверстиями диафрагмы, что создавало сложности при лечении опухолей (рис. 2).

Радиевая бомба Слуиса-Кеслера была снабжена массивом аппликаторов для создания необходимого объема облучения. Сеанс ЛТ на этом аппарате занимал продолжительное время.

Радиевая бомба Фейлы отличалась большей мощностью дозы, наличием фильтров, улучшенной защитой и коллимацией.

В 1934 г. французские ученые Фредерик и Ирен Жолио-Кюри открыли феномен искусственной радиоактивности, был проявлен большой интерес к радиоактивным изотопам различных элементов, в т. ч. и кобальта. Наиболее широкое практическое применение получил изотоп ^{60}Co. Было установлено, что его лучи обладают высокой проникающей способностью. По мощности излучения 17 г радиоактивного кобальта эквивалентны 1 кг радия — самого мощного природного источника радиации. Вот почему при получении, хранении и транспортировке этого изотопа, как, впрочем, и других, тщательно соблюдаются строжайшие правила техники безопасности. Принимаются все необходимые меры, чтобы надежно оградить людей от лучей, которые обладают не только лечебными свойствами, но при несоблюдении правил безопасности могут стать и смертельными. После того как в ядерном реакторе обычный металлический кобальт превращается в радиоактивный, его «заточают» в специальные

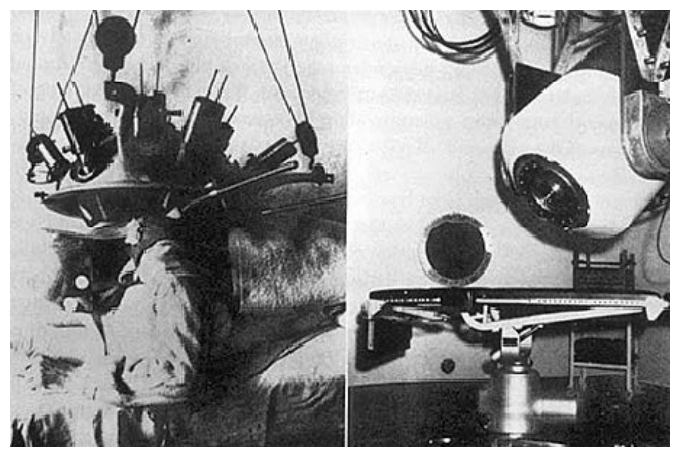

Рис. 2. Радиевая бомба Слуиса-Кеслера (фотография слева) и радиевая бомба Фейлы (фотография справа)

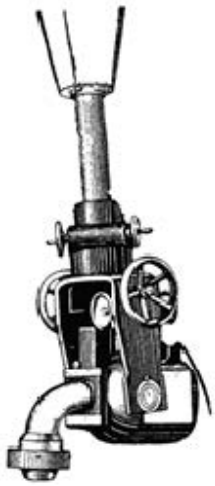

Рис. 3. Аппарат АЗ-398

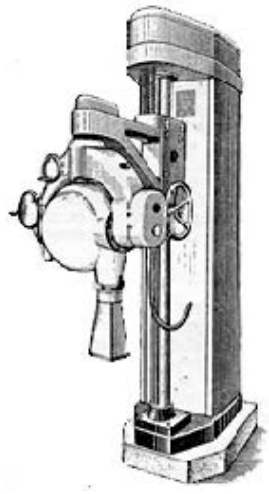

Рис. 4. Аппарат «ГУТ Кобальт-400»

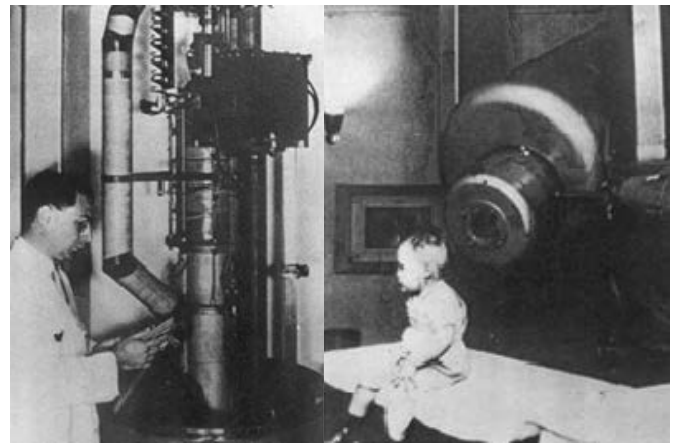

Рис. 6. Американский радиолог Генри Каплан (*слева*); сеанс лучевой терапии на линейном ускорителе электронов (*справа*)

массивные контейнеры. В этих контейнерах ^{60}Co, окруженный слоем свинца, транспортируют на специальных машинах к месту применения.

Искусственный изотоп ^{60}Co быстро вытеснил радий в дистанционных гамма-аппаратах в качестве источника излучения.

ПЕРВЫЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ДИСТАНЦИОННЫЕ ГАММА-АППАРАТЫ С ЗАРЯДОМ ^{60}CO

Аппарат АЗ-398, применявшийся в 40–50-е годы XX в. (рис. 3), был снабжен тубусом высотой 6 см и диаметром выходного отверстия 7 см.

Аппарат «ГУТ Кобальт-400» с тубусами высотой 35 и 60 см (рис. 4). Размеры выходного отверстия тубуса этого аппарата составляли от 4 × 4 до 10 × 15 см.

Из-за небольшого размера тубусов, неглубокой проникающей способности приходилось применять большое количество полей облучения даже при относительно поверхностных опухолях (рис. 5) [5].

Техническое усовершенствование аппаратов для проведения ЛТ привело к созданию ускорителей заряженных частиц.

В основе работы линейного ускорителя электронов заложено взаимодействие заряженных частиц с электрическими и магнитными полями. Электрическое поле способно увеличивать энергию частицы, магнитное же поле отклоняет частицы, создавая орбиту, по которой они движутся.

Для ЛТ используются **линейные ускорители электронов (ЛУЭ).** В их волноводной системе происходит разгон (ускорение) электронов, которые затем сталкиваются с препятствием из тяжелого металла, что сопровождается выработкой высокоэнергетического рентгеновского излучения. На выходе из ЛУЭ форму полученного пучка лучей подстраивают под параметры опухолевого очага, что обеспечивает его точное облучение. Изменение формы пучка происходит с помощью коллиматора, встроенного в ускоритель, или специальных блоков, которые укрепляются на аппарате извне.

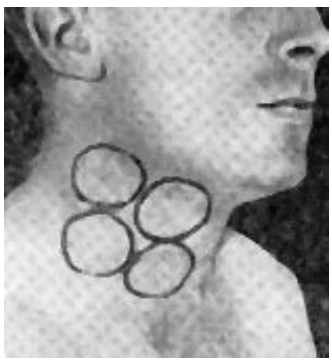

Рис. 5. Схема расположения полей облучения при проведении лучевой терапии на шейную область

В конце 1940 г. группой ученых, тесно связанных со Стэнфордским университетом, была образована компания Varian Associates. В число основателей компании входили братья Рассел и Сигурд Вариан (Russell and Sigurd Varian), изобретатели клистрона — высокочастотного усилителя, используемого для генерирования микроволн, который стал основным элементом современного медицинского ЛУЭ. В 50-е и 60-е годы прошлого века в рамках деятельности компании Varian Associates было изобретено и запущено в серийное производство множество технологий, включая изготовление рентгеновских трубок и линейных ускорителей. В конце 1960-х годов компания создала медицинский ЛУЭ, предназначенный для ЛТ. В конечном итоге ЛУЭ вытеснили аппаратуру с зарядом радиоактивного кобальта, бывшую до этого основным оборудованием для ЛТ.

Первый сеанс ЛТ на ЛУЭ прошел в 1956 г. в Стэнфорде. Первым пациентом был ребенок, страдавший ретинобластомой. На фотографиях (рис. 6) американский радиолог Генри Каплан проводит сеанс облучения этому пациенту [6].

Необходимо отметить, что именно д-ром Henry S. Kaplan из Стэнфорда и его коллегой д-ром Vera Peters из Princess Margaret Hospital было научно обосновано расширение зоны облучения при лечении больных ЛХ с профилактическим облучением зон, сопредельных с пораженными (расширенные поля облучения). Именно эти радиологи впервые применили радикальную ЛТ, заключавшуюся в лучевом воздействии на зоны поражения и все сопредельные лимфатические коллекторы (выше или ниже диафрагмы) у больных ЛХ.

Как справедливо отметил H. Kaplan (1980), «лимфогранулематоз (лимфома Ходжкина) занимает особое место в истории понимания онкологических заболеваний, потому что многие принципы, важные для современной диагностики, стадирования и лечения, были впервые использованы в управлении этой болезнью» [4]. Мы

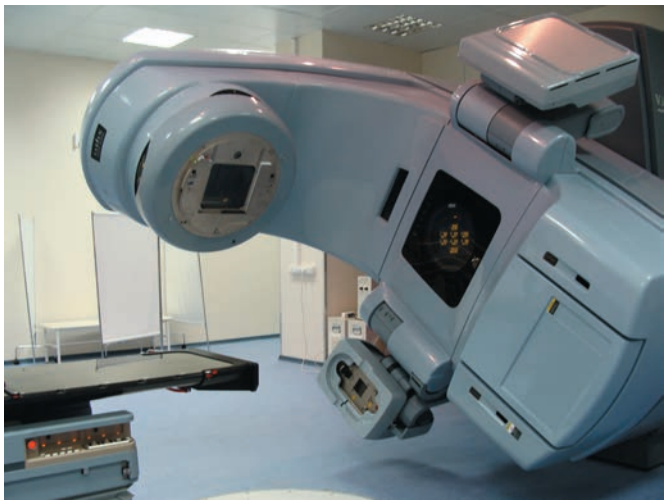

Рис. 7. Современный линейный ускоритель электронов

ежедневно убеждаемся в правильности этого утверждения при обосновании назначения профилактического лучевого воздействия на зоны регионарного метастазирования большинства злокачественных опухолей.

В конечном итоге ЛУЭ практически полностью вытеснили дистанционные гамма-аппараты с зарядом радиоактивного кобальта, считавшиеся до этого основным оборудованием для ЛТ. На рис. 7 показано как выглядит современный ЛУЭ, имеющий многолепестковую диафрагму с 56–120 пластинками шириной 0,2–1,0 см, которые могут создать различную форму облучаемого объема.

Необходимо отметить, что в 1922 г. на Международном онкологическом конгрессе в Париже впервые ЛТ была выделена в новую самостоятельную медицинскую клиническую дисциплину.

В настоящее время улучшение результатов лечения больных со злокачественными новообразованиями основано на разработке и совершенствовании методов раннего распознавания опухолей (в т. ч. и методов лучевой диагностики), развитии и совершенствовании принципов комплексного лечения онкологических больных, включающего хирургическое вмешательство, лекарственную и лучевую терапию. Только разумная комбинация этих трех методов позволяет достичь наибольших успехов в лечении пациентов с различными онкологическими заболеваниями.

Лучевая терапия — это метод лечения с использованием ионизирующего излучения, при котором происходит передача его энергии в ткани человека, длящаяся доли секунды и приводящая к целой цепи биофизических, морфологических и функциональных изменений в клетках и тканях.

В настоящее время достаточно большое число больных, страдающих онкологическими заболеваниями, нуждается в ЛТ на том или ином этапе комбинированного лечения.

Усовершенствование технологий, разработка новых методик облучения позволяют решить **основную задачу ЛТ — разрушение опухоли с минимальным лучевым повреждающим воздействием на окружающие ее нормальные ткани.** Средства для достижения этой задачи постоянно совершенствуются [7, 8].

Необходимость снижения дозовой нагрузки на нормальные органы и ткани наглядно демонстрируется, например, результатами длительного наблюдения за 4401 больным ЛХ, представленными EORTC/GELA (сроки лечения — 1964–2000 гг.). Кумулятивный риск смерти в течение 25 лет непосредственно от прогрессирования заболевания составляет 24,2 %, по другим причинам — 26,2 % (вторые опухоли — 13,5 %, кардиоваскулярные осложнения — 6,9 %) [9].

МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Дистанционное (наружное) облучение (метод лечения, при котором источник излучения находится на расстоянии от опухоли) — дистанционная гамма-терапия, терапия тормозным излучением высокой энергии, терапия быстрыми электронами, протонная и нейтронная терапия, близкофокусная рентгенотерапия и др.

Внутреннее облучение (методы лечения, при которых источники излучения вводят в ткани или в полости организма, а также применяют в виде радиофармацевтического препарата, вводимого в организм пациента):

- *брахитерапия* (от греч. *βραχυς* — короткий) — метод, при котором источник излучения расположен вблизи от опухоли; облучение может быть внутриполостным, внутритканевым;
- *системная радионуклидная терапия* — метод лечения с использованием радиофармацевтических препаратов (соединений, тропных к определенной ткани), вводимых пациенту. Используются радионуклиды ^{131}I (для лечения злокачественных опухолей щитовидной железы), ^{89}Sr, ^{153}Sm (для лечения костных метастазов).

Возможности радионуклидной терапии в настоящее время расширяются в связи с достижениями в области иммунологии. Так, недавно появился новый вид лечения опухолей — радиоиммунотерапия — с использованием моноклональных антител, связанных с радионуклидами. При введении в кровь больного меченные радиоизотопом моноклональные антитела связываются с опухолевыми клетками, что обеспечивает высвобождение высокой дозы излучения непосредственно в опухоли. Сейчас для проведения радиоиммунотерапии используются препараты на основе изотопов иттрия (^{90}Y) и йода (^{131}I). Радиоиммунотерапия применяется в лечении различных вариантов неходжкинских лимфом.

Современная ЛТ — высокотехнологичная цепь сложных в техническом и интеллектуальном плане задач. Снижение качества даже одного из звеньев этой цепи переводит ЛТ в целом на более низкий качественный уровень.

Первый этап — топометрическая подготовка, так называемая «разметка», основная задача которой заключается в определении расположения опухоли, субклинического ее распространения, зон лимфооттока, размера полей облучения.

Предлучевая подготовка больных различается в зависимости от вида ЛТ. При конвенциональной (2D) ЛТ она проводится на рентгеновских симуляторах по ортогональным рентгенограммам. По центру выбранного поля облучения выполняют КТ-исследование с точным отображением всех органов-мишеней, органов риска на полученном срезе, определением плотностных характеристик тканей (при необходимости количество срезов может быть увеличено).

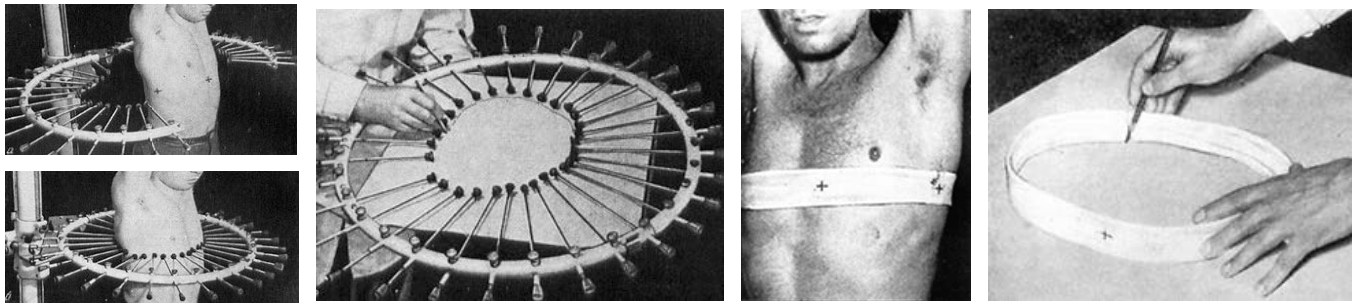

Рис. 8. Изготовление топометрических карт в 1960–1990-е годы

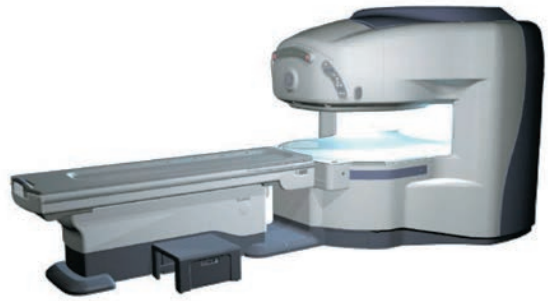

Рис. 9. Компьютерный томограф (*слева*) и магнитно-резонансный томограф (*справа*)

Для каждого пациента изготавливается индивидуальный одноплоскостной анатомический срез, проходящий через центр выбранного поля облучения. При двухмерном планировании расчет дозы проводится по центральному срезу. Топометрическую карту раньше изготавливали с помощью колец с металлическими стержнями. Во многих клиниках ее готовят с помощью гибкой свинцовой ленты (рис. 8) [5, 10].

При подготовке к конформной ЛТ используется трехмерное 3D-планирование (от англ. *dimensional* — размерное), позволяющее увидеть опухоль и критические органы в объеме, создать необходимое распределение дозы по всему объему мишени с максимумом в зоне опухоли и резким снижением дозовых нагрузок до минимума в окружающих опухоль здоровых тканях.

При проведении высокотехнологичной конформной ЛТ необходимо использовать все открывающиеся возможности современных методов диагностики — КТ, МРТ, ПЭТ — в сочетании с совершенствованием компьютерных программ объемного дозного планирования.

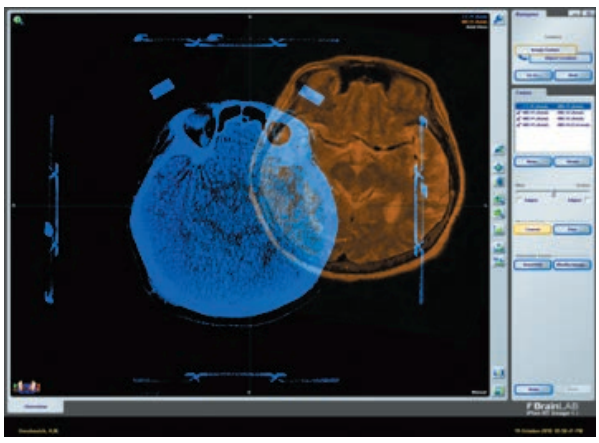

Рис. 10. Слияние изображений, полученных при КТ- и МРТ-исследованиях

Пациенту проводится КТ зоны предполагаемого облучения с шагом от 0,625 до 20 мм. Шаг сканирования определяется в зависимости от конкретной клинической ситуации. Так, при опухолях легкого, средостения, простаты он составляет 5 мм, при опухолях орбит, хориоидеи, головного мозга — 1,25–2,5 мм. Компьютерные и магнитно-резонансные томографы (рис. 9), используемые для топометрической подготовки больных к ЛТ, имеют широкую апертуру и плоскую, как на ЛУЭ, поверхность стола.

При планировании ЛТ при большинстве локализаций злокачественных новообразований дополнительную ценную информацию о границах опухоли и критических структурах получают при МРТ-исследовании. В дальнейшем информация обоих методов исследований (КТ и МРТ) обрабатывается для более точного определения границ опухоли (рис. 10) [7, 8, 11, 12].

Подводимые высокие дозы ЛТ к опухоли, наличие расположенных рядом критических органов и структур, длительность курса ЛТ (часто составляющая 6–8 нед.) требуют точного повторения положения пациента во время каждого сеанса. Для этой цели используются фиксирующие приспособления: пластиковые маски, вакуумные матрацы, принимающие формы тела больного, подставки под верхние и нижние конечности, шею, на которых пациент проходит все этапы подготовки и сеансы ЛТ. На рис. 11 представлена часть фиксирующих приспособлений, применяемых в радиологическом отделении ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Полученные цифровые изображения КТ и МРТ передают на рабочую станцию с помощью информационно-управляющей системы. Процесс планирования начинается с генерирования трехмерной модели пациента. При этом используется серия параллельных КТ-сканов. Анатомические структуры и планируемый объем мишени определяют на каждом из сканов вручную или с помощью автоматической математической программы, основанной

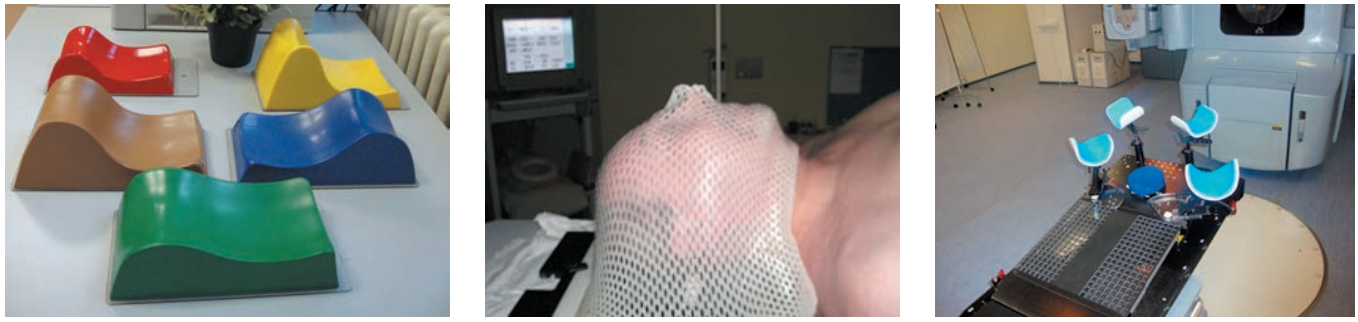

Рис. 11. Фиксирующие приспособления при проведении лучевой терапии

на знании диапазона единиц Хаунсфилда для каждого из критических органов и других анатомических структур. Планирование должно осуществляться с учетом не только КТ-информации, но и всех данных о пациенте, имеющихся в истории болезни [11, 12].

В докладах Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям N50 и N62 были доложены основные концепции, связанные с выделением объемов облучения.

GTV (Gross Tumor Volume) — макроскопический объем опухоли, представляет собой пальпируемый или визуализируемый инструментально объем опухоли. Макроскопический объем может состоять из первичной опухоли, метастазов в лимфатических узлах или других метастазов. Обычно он соответствует той части опухоли, где концентрация опухолевых клеток наибольшая. Если опухоль была удалена радикально, определить данный объем невозможно.

CTV (Clinical Target Volume) — клинический объем мишени, включает все объемы, в которых необходимо ликвидировать макроскопические и/или микроскопические проявления злокачественной опухоли: макроскопический объем опухоли и ткани, в которых имеется вероятность микроскопической опухолевой инвазии (часто толщина такой области составляет 1 см). Если проводится послеоперационный курс ЛТ, то может быть задан только объем CTV.

PTV (Planning Target Volume) — планируемый объем мишени, включает клинический объем с добавлением (для надежности) дополнительного отступа, что связано с возможным изменением положения органов при дыхании пациента, подвижностью определенных органов (желудок и др.), особенностями оборудования (в частности, отсутствием возможности жесткой фиксации пациента) и с учетом погрешностей при укладках пациента. Это геометрическое понятие определяется для того, чтобы, приняв во внимание суммарный эффект всех возможных геометрических неточностей, выбрать наиболее подходящие размер и конфигурацию полей облучения и быть уверенным в том, что назначенная доза действительно поглотилась в объеме клинической мишени.

TV (Treated Volume) — объем, подвергаемый лечебному воздействию; определяется как объем, ограниченный дозной кривой, который выбран радиологом как наиболее подходящий для достижения цели лечения. В идеале TV должен быть идентичен PTV.

IV (Irradiated Volume) — облучаемый объем, к которому подводится доза, способная повлиять на толерантность нормальных тканей. Расчет дозного распределения в объеме тканей, подвергаемых облучению, необходим для определения дозы, получаемой в процессе лечения окружающими опухоль здоровыми тканями и критическими органами. Выбор параметров облучения проводится с учетом уровня толерантности окружающих нормальных тканей (рис. 12) [13, 14].

Достижение такого дозного распределения, при котором PTV был бы охвачен высокой однородной дозой, считается важнейшей целью объемного планирования. Геометрия лечебной дозы при этом должна повторять форму PTV.

Следующий этап — расчет дозного распределения с помощью специальных математических программ прямого и инверсного 3D- и 4D-планирования на компьютерных станциях. Процедура планирования состоит из выбора оптимальных полей облучения с учетом вклада каждого из них, использования устройств формирования полей (клиновидные фильтры, блоки). Дополнительным средством для оценки качества плана облучения служит использование гистограмм «доза-объем» (DVH — Dose Volume Histogram). DVH представляет собой график распределения дозы в облучаемом объеме. Обычно проводится расчет нескольких планов облучения, строятся DVH для каждого плана: PTV и каждого критического органа. На основе анализа DVH выбирается оптимальный план: подводимая доза на опухоль максимальна, а на критические органы — минимальна.

Первый сеанс конформной ЛТ начинается с проведения КТ в коническом пучке на ЛУЭ в лечебном положении пациента. Затем, посредством автоматического или ручного совмещения КТ-изображений, полученных на столе ЛУЭ с КТ-исследованием на этапе предлучевой топометрической подготовки, проводится коррекция положения пациента.

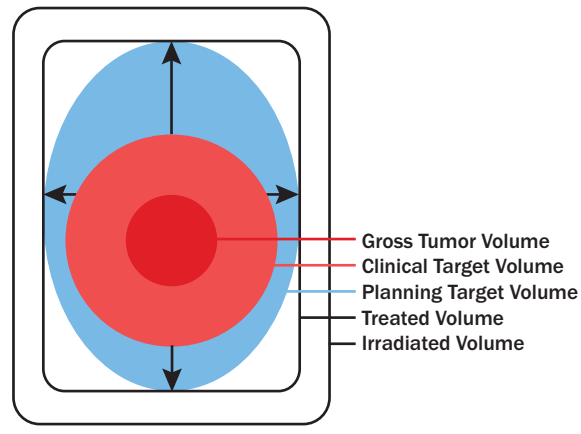

Рис. 12. Схема объемов облучения [13, 14]

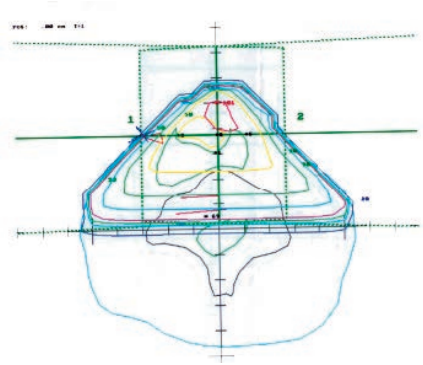

Рис. 13. Дозное распределение при конвенциональном 2D-планировании облучения опухоли ротоглотки

Для получения изображения используется мегавольтное излучение самого ЛУЭ или киловольтное излучение вмонтированного в головку ускорителя источника рентгеновского изображения и детектора.

Появлению конформной (3D CRT) ЛТ способствовали:

- развитие новых технологий КТ и МРТ, позволивших более четко устанавливать границы опухоли и критических органов;
- разработка программ математических расчетов распределения дозы в объеме (3D-планирование);
- совершенствование ускорительной техники (появление многолепестковых коллиматоров диафрагм с шириной пластин менее 1 см, воспринимающих программы объемного дозного планирования).

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИКИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Современные методики ЛТ включают следующие:

- 1) конвенциональная лучевая терапия (2D RT);
- 2) конформная лучевая терапия (3D CRT) и ее усовершенствованные варианты:
  - а) стереотаксическая ЛТ (SRT);
  - б) стереотаксическая радиохирургия (SRS);
  - в) ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT);
  - г) ЛТ с модуляцией интенсивности мощности дозы в динамике (RapidArc);
  - д) ЛТ с контролем по изображению (IGRT).

Появление новых видов дистанционной ЛТ на основе 3D-планирования (3D CRT, IMRT, IGRT, адаптивная ЛТ, стереотаксическая ЛТ и радиохирургия) позволило значительно уменьшить лучевую нагрузку на нормальные ткани, увеличить поглощенную дозу в опухоли, повысить частоту полной регрессии опухоли, показатели общей и безрецидивной выживаемости без увеличения ранних и поздних побочных эффектов ЛТ.

К сожалению, в большинстве радиологических отделений России применяется **конвенциональная ЛТ**, при которой фиксирующие приспособления используются редко. Для создания фигурных полей с целью защитить нормальные ткани в основном применяются только краевые свинцовые блоки. Планирование ЛТ проводится по одному центральному срезу, а размер полей облучения определяется на основании анатомических маркеров, а не по реальным размерам опухоли.

На рис. 13 представлен пример дозного распределения при конвенциональном 2D-планировании облучения опухоли ротоглотки с использованием двух противолежащих боковых полей.

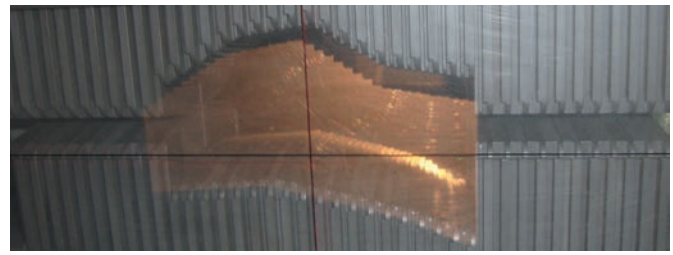

Рис. 14. Фигурное поле, созданное с помощью многолепесткового коллиматора диафрагмы линейного ускорителя электронов

Конформная лучевая терапия (3D CRT) характеризуется:

- трехмерной реконструкцией мишени, расчетом дозного распределения в трехмерном пространстве, формированием блоков по трехмерному изображению мишени;
- возможностью выполнения цифровых реконструируемых рентгенограмм;
- выполнением одно- и многоплоскостных программ облучения.

Американский медицинский физик проф. Джеральд Катчер дал следующее определение 3D CRT: «Понятие “конформная лучевая терапия” может быть определено как попытка придания объему высокой дозы формы опухоли, что ограничивает до минимума дозу на окружающие здоровые ткани. С клинической точки зрения это попытка обеспечить полную регрессию первичного очага без превышения толерантности нормальных тканей...» [7, 12].

Конформная ЛТ проводится на современных ЛУЭ с многолепестковыми коллиматорами диафрагм, позволяющими создать лечебное поле любой конфигурации/формы (рис. 14). Такой коллиматор имеет подвижные лепестки, которые блокируют определенную часть радиационного пучка. Компьютерное управление с помощью большого количества узких, плотно прилегающих друг к другу лепестков дает возможность генерировать поле любой требуемой формы. Устанавливая лепестки в определенное заданное положение можно создать поле, полностью соответствующее форме опухоли.

Конформная ЛТ позволяет точнее определить локализацию, форму, размер опухоли и соотношение опухолевого объема с нормальными органами и тканями, провести более равномерное облучение мишени, лучше экранировать нормальные органы и ткани, снизить частоту и выраженность ранних и поздних лучевых повреждений.

Лучевая терапия по методике IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) — новый подход в ЛТ, который осуществляется с путем изменения интенсивности дозы во время облучения. Эта методика позволяет проводить облучение сложных по форме опухолей, граничащих с критическими органами, с минимальным лучевым воздействием на нормальные органы и ткани. Использование технологии IMRT в клинике предполагает обязательное выполнение следующих условий:

- корректное изображение опухоли и окружающих ее структур, полученное с помощью лучевых методов диагностики;
- учет возможного физиологического движения опухоли и окружающих структур;
- жесткая иммобилизация пациента во время проведения сеанса облучения.

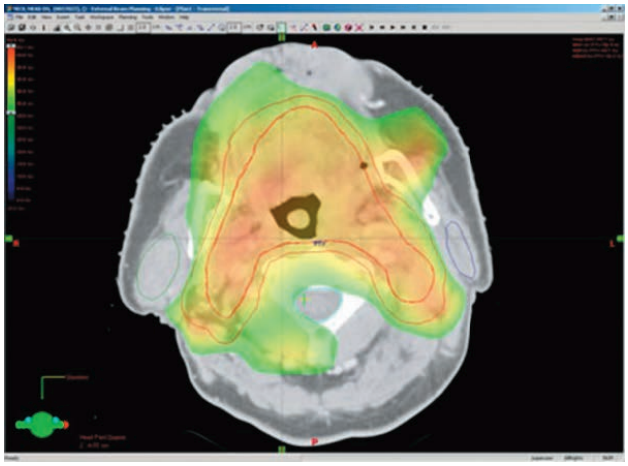

Рис. 15. Пример дозного распределения по технологии IMRT во фронтальной плоскости у больного с опухолью ротоглотки (облучение проводится с 18 полей с максимальной защитой слюнных желез)

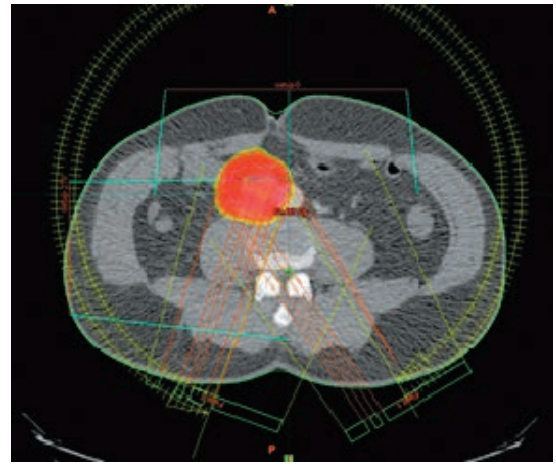

Рис. 17. Пример дозного распределения при повторном локальном облучении метастазов в забрюшинных лимфатических узлах по методике RapidArc

На рис. 15 представлено дозное распределение во фронтальной плоскости при проведении 3D CRT по технологии IMRT больному с опухолью ротоглотки.

Известно, что относительный риск развития индуцированного рака молочной железы (РМЖ) после лечения больных ЛХ и неходжкинскими лимфомами при включении части органа в зону облучения (как правило, это внутренние квадранты) зависит от возраста. Так, по данным F.E. Leeuwen и соавт., 83 % больных индуцированным РМЖ (n = 2637) после ЛТ были моложе 30 лет. Авторами была выявлена четкая зависимость между ранее подведенной дозой на молочную железу и развитием индуцированного РМЖ. Так, при подведении дозы 24–38 Гр риск РМЖ составляет 4,2 %, при дозе более 38 Гр — 5,2 %. Средний интервал между временем установления ЛХ и сроком диагностики индуцированного облучением РМЖ составляет 18,7 года [15].

Применение современных технологий позволяет минимизировать дозу облучения на органы риска.

Пример. Больная М., 20 лет. Диагноз — лимфома Ходжкина IIA стадии, состояние после этапа лекарственной терапии. ПЭТ-положительная ремиссия. Применение технологии IMRT позволило провести локальное облучение остаточного ПЭТ-положительного очага в средостении, значительно снизив дозу на левую молочную железу, а следовательно, уменьшив риск возникновения индуцированного лучевым воздействием РМЖ (рис. 16).

Технология RapidArc («быстрая дуга») — наиболее передовая из ротационных технологий IMRT, в ней сочетается ротационное облучение с изменением интенсивности внутри пучка во время ЛТ (рис. 17). При использовании технологии RapidArc движение лепестков коллиматора происходит одновременно с вращением гантри (головки аппарата). Это позволяет провести сеанс ЛТ за время одного поворота гантри.

Применение современных методик конформной ЛТ позволяет в ряде случаев провести пациентам повторную ЛТ, минимизируя лучевую нагрузку на органы риска (спинной мозг, зрительный нерв и т. д.).

Следующая, более высокая ступень развития техники и технологии ЛТ — стереотаксическая радиохирургия (аппараты гамма-нож, Кибер-нож, усовершенствованные ЛУЭ), позволяет стирать грани радиочувствительности и в то же время с высокой вероятностью достигать полной регрессии опухоли любого гистологического строения.

Стереотаксическая радиохирургия — технология ЛТ некомпланарными (находящимися в разных плоскостях) пучками с применением стереотаксических координат для наведения на мишень размером не более 3 см в диаметре и подведения радикальной дозы (15–21 Гр) за один сеанс (рис. 18).

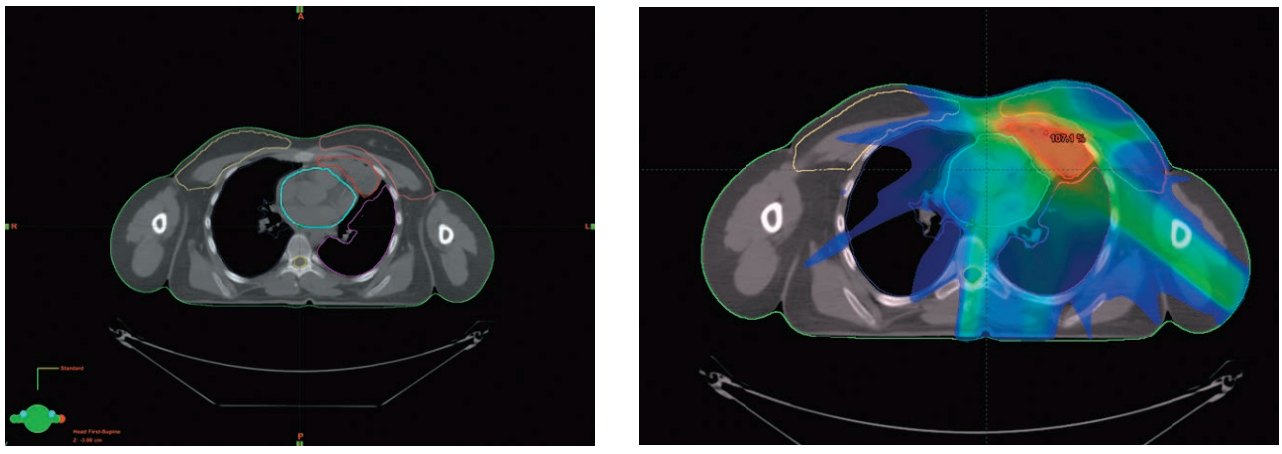

Рис. 16. КТ-срез с изображением остаточной опухоли в средостении (*слева*) и дозное распределение (методика IMRT) (*справа*)

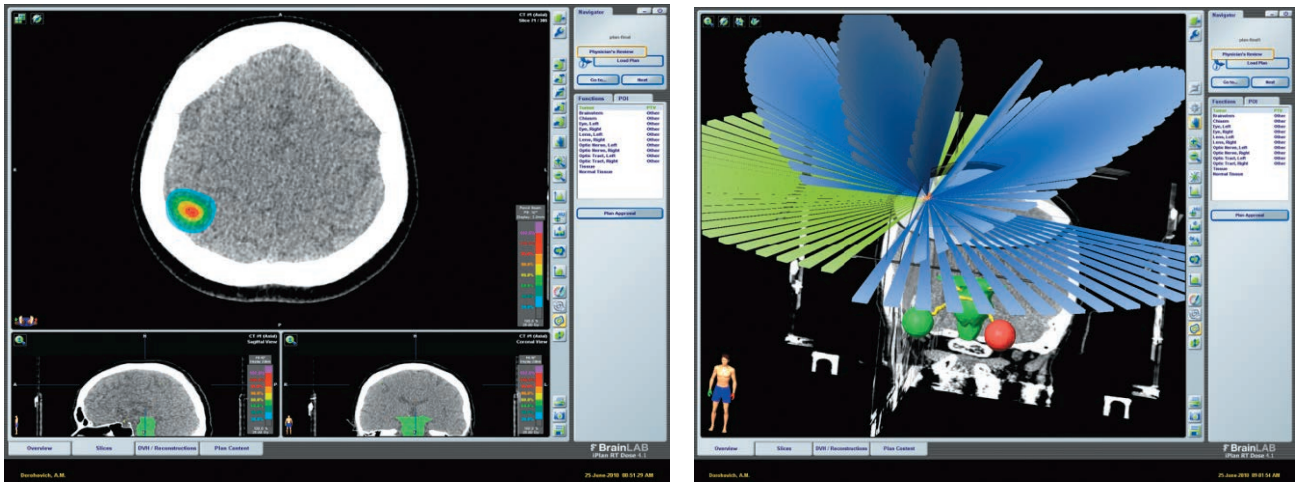

Рис. 18. Пример дозного распределения при стереотаксической радиохирургии метастаза в головной мозг

Стереотаксическая лучевая терапия — вариант конформной ЛТ, при которой деструкция опухолевых образований проводится несколькими (2–6) крупными фракциями (по 5–12 Гр).

ЛТ с контролем по изображению (IGRT — Image-Guided Radiation Therapy). Опухоль может перемещаться от фракции к фракции или даже во время фракции облучения в результате нормальной жизнедеятельности человека (дыхание, наполнение кишечника, мочевого пузыря и др.) или из-за небольших отклонений в укладке. IGRT используется для лечения опухолей, которые подвержены движению, таких как рак легкого, печени, простаты, а также злокачественных новообразований, расположенных близко к критическим органам и тканям (спинной мозг, зрительный нерв и др.). Преимущества технологии IMRT без использования IGRT, состоящие в возможности высококонформного дозного распределения, могут стать ее недостатком, если нет контроля за опухолью во время сеанса облучения.

Для получения изображения при IGRT используется мегавольтное излучение самого ЛУЭ или киловольтное вмонтированного в головку ускорителя источника рентгеновского изображения и детектора.

Очень важный этап в подготовке и проведении ЛТ — контроль качества радиотерапевтического оборудования. С помощью современных методик и прецизионных приборов бригада физиков-дозиметристов осуществляет дозиметрический контроль отпуска поглощенной дозы (контроль дозовых характеристик пучков фотонов и электронов и *in vivo* контроль доз, получаемых пациентами). Все усовершенствованные методики 3D CRT требуют обязательной проверки полученного дозного распределения с измерениями на фантоме до начала лечения, что занимает до нескольких часов у бригады медицинских физиков.

Все представленные передовые технологии ЛТ используются в практической работе отдела радиационной онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН. Большая часть из них появилась недавно, после коренной модернизации оборудования в отделе в 2009–2011 гг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принципиальный переход от больших полей облучения к более ограниченным только на зоны поражения требует более точного подведения дозы и большего внимания к проблеме предотвращения повреждения нормальных тканей. Во многих случаях трехмерное планирование дает преимущество перед стандартными лечебными полями. Быстрое увеличение доступности ПЭТ имеет большое значение при установлении стадии заболевания и оценке результатов лечения после химиотерапии. Более того, уровень остаточной метаболической активности опухоли может повлиять на определение суммарной очаговой дозы облучения. Новые технологии ПЭТ и КТ увеличивают точность диагностики [7, 16].

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гернек Ф.* Пионеры атомного века. Великие исследователи от Максвелла до Гейзенберга. М.: Прогресс, 1974.

Gernek F. Pionery atomnogo veka. Velikiye issledovateli ot Maksvella do Geyzenberga [Pioneers of atomic age. Great explorers from Maxwell to Heisenberg]. M.: Progress, 1974.

2. *Труфанов Г.Е., Асатурян М.А., Жаринов Г.М.* Лучевая терапия (учебник для вузов). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т. 2.

Trufanov G.E., Asaturyan M.A., Zharinov G.M. Luchevaya terapiya (uchebnik dlya vuzov) [Radiotherapy (manual for medical institutes)]. M.: GEOTAR-Media, 2007. Vol. 2.

3. *Grubbe E.H.* Priority in the therapeutic use of X-Rays. Radiology 1933: 156–62.

4. *Hoffman R., Furie B., McGlave Ph. et al.* Hematology: Basic Principles and Practice, 5th edn. Churchill Livingstone, 2008: 2560.

5. *Козлова А.В.* Лучевая терапия злокачественных опухолей. М., 1971.

Kozlova A.V. Luchevaya terapiya zlokachestvennykh opukholey [Radiotherapy for malignant tumors]. M., 1971.

6. *Chao A., Tigner M.* Handbook of Accelerator Physics and Engineering, 1999.

7. *Ткачев С.И., Нечушкин М.И., Юрьева Т.В.* Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей. Вестн. РАМН 2011; 12: 34–40.

Tkachev S.I., Nechushkin M.I., Yuryeva T.V. Sovremennyye vozmozhnosti luchevoy terapii zlokachestvennykh opukholey [Current potentialities of radiotherapy for malignant tumors. In: Bull. of RAMS]. Vestn. RAMN 2011; 12: 34–40.

8. *Юрьева Т.В., Ратнер Т.Г., Сахаровская В.Г.* Оценка качества рентгеновского симулятора с функцией компьютерной томографии. Сб. мат-лов III Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика — 2010». М., 2010; 2: 343–5.

Yuryeva T.V., Ratner T.G., Sakharovskaya V.G. Otsenka kachestva rentgenovskogo simulyatora s funktsiyey kompyuternoy tomografii. Sb. mat-lov III Yevraziyskogo kongressa po meditsinskoy fizike i inzhenerii «Meditsinskaya fizika — 2010» [Assessment of quality of X-ray simulator with computed tomography function. Coll. of materials of 3rd Eurasian congress on medical physics and engineering “Medical physics — 2010”]. M., 2010; 2: 343–5.

9. *Favier O., Heutte N., Stamatoullas-Bastard A.* Survival after Hodgkin lymphoma: causes of death and excess mortality in patients treated in 8 consecutive trials. Cancer 2009; 115(8): 1680–91.

10. *Переслегин И.А., Саркисян Ю.Х.* Клиническая радиология. М., 1973.
Pereslegin I.A., Sarkisyan Yu.Kh. Klinicheskaya radiologiya [Clinical radiology]. M., 1973.

11. *Артемова Н.А., Минайло И.И., Страх А.Г.* Объемное планирование лучевой терапии. Мед. новости 2005; 11: 5–10.
Artemova N.A., Minaylo I.I., Strakh A.G. Obyemnoye planirovaniye luchevoy terapii [Three dimensional planning in radiotherapy. In: Med. news]. Med. novosti 2005; 11: 5–10.

12. *Артемова Н.А., Минайло И.И., Страх А.Г.* Предлучевая подготовка с использованием объемного планирования. В сб.: Контроль качества лучевой терапии и лучевой диагностики. Минск, 2009: 261–70.
Artemova N.A., Minaylo I.I., Strakh A.G. Predluchevaya podgotovka s ispolzovaniyem obyemnogo planirovaniya. V sb.: Kontrol kachestva luchevoy terapii i luchevoy diagnostiki [Pre-irradiation preparation using three dimensional planning. In.: Quality control in radiotherapy and radiologic diagnosis]. Minsk, 2009: 261–70.

13. ICRU Report 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993.

14. ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.

15. *Leeuwen F.E., Klokman W.J., Stovall M.* Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. J. Natl. Cancer Inst. 2003; 95(13): 971–80.

16. *Markova J., Kobe C., Skopalova M.* FDG–PET for assessment of early treatment response after four cycles of chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma has a high negative predictive value. Ann. Oncol. 2009; 20(7): 1270–4.