

В.В. ПАЛАМАРЧУК

ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ В ОНКОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЇ.

Повідомлення II.

*ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України
(дир. – академік НАМНУ Д.І. Заболотний)*

Останнім часом отримано найближчі обнадійливі результати застосування новітньої променевої технології в онкооториноларингології (брахітерапія, кібер-ніж) (19, 22, 25, 26).

Брахітерапія – метод променевої терапії, при якому джерело випромінювання в закритому вигляді вводиться всередину ураженого органа (від грецьк. Βραχυος – короткий, на відстані). При цьому максимальна доза радіації надходить безпосередньо в пухлину майже без ураження навколишніх тканин і органів.

Основне застосування брахітерапії:

1. Внутрішньопорожнинна брахітерапія з розташуванням радіоактивних джерел в аплікаторах, які розміщені в порожнинних органах.

2. Внутрішньотканинна брахітерапія – тимчасовий або постійний імплантат радіоактивної капсули або голки в тілі пухлини. Відповідно до методики, спочатку вставляється катетер або кондуктор в потрібний об'єм, а потім вводиться радіоактивне джерело.

Ще в 1901 р. М. і П. Кюрі запропонували вводити в пухлину трубочки з радієм і таким чином започаткували принцип брахітерапії. В перших досліджах було показано, що введення радіоактивних матеріалів примушує пухлину зменшуватися. Були включені в практику брахітерапії деякі радіоізотопи, в тому числі золото-198, кобальт-60, йод-125 і фосфор-32. Застосування на практиці зовнішньої гамма-терапії для глибоких

пухлин і проблеми, пов'язані з опроміненням від високоактивних джерел, призвели до зменшення інтересу до брахітерапії з 1930 до 1970 років ХХ століття. Проте вона використовується тільки при певній локалізації злоякісних пухлин, в т.ч. при новоутвореннях голови і шиї. Останніми роками спостерігається відродження інтересу до брахітерапії через її ефективне застосування в онкоурології при злоякісних захворюваннях простати та в онкогінекології.

Хоча апаратне забезпечення для опромінювання більш дешево, ніж установки для дистанційної променевої терапії, але для планування дозового розподілу необхідне складне програмно-апаратне забезпечення. Проблеми, пов'язані з обслуговуванням цих програмних систем інженерами та медичними фізиками, являються стримуючим фактором широкого впровадження брахітерапії. Установки для брахітерапії (внутрішньопорожнинної терапії) загального призначення (з видаленням джерел після опромінювання) випускає цілий ряд фірм, серед них найбільше відомі – Varian (установки серії GammaMed і серії VariSource) і фірма Nucletron (прибори серій Selectron і microSelectron). За останні 30 років у всьому світі встановлено більше 2500 систем Selectron і microSelectron.

В таких приладах джерелом випромінювання є ізотоп іридій-192 (Ir-192). Розміри капсули складають доли міліметра в діаметрі, а довжина – декілька міліметрів. На сучасному етапі це в основному установки з високою потужністю дози.

До 70-х років минулого століття здійснювалась брахітерапія голками Radium-226. Використовувалися установки «Агат-В», «Агат-ВУ» з джерелами Co-60, Selectron з джерелом Cs-137. З впровадженням віддаленого управління зануренням джерела (від англ. «afterloader») персонал виходить з процедурної під час радіаційного сеансу терапії.

Для внутрішньопорожнинної терапії застосовується кроковий двигун, котрий дозволяє задати точне положення радіоактивному джерелу в аплікаторі. Внутрішньопорожнинна терапія класифікується в залежності від потужності дози: LDR (Low Dose Rate) – низька потужність дози 0,4-0,8 Гр/год; HDR (High Dose Rate) – висока потужність дози $> 0,5$ Гр/хв.

LDR брахітерапія з джерелом Cs-137, початкова активність якого складає біля 1480 Мегабеккерелей, тобто 40 міліКюрі (1480 MBq, 40 mCi), і потребує тривалості опромінювання біля 8 годин. Через таку тривалість сеансу опромінення лише деякі пацієнти можуть отримати лікування.

HDR брахітерапія з джерелом іридій-192 (Ir-192), початкова активність джерела - 370 GBq (10 Ci) дозволяє оператору дати потрібну дозу в окремих фракціях в межах декількох хвилин.

PDR (Pulsed Dose Rate) – циклічне введення джерела LDR. Це одночасна тривала LDR брахітерапія під керуванням послідовності “mini” HDR фракцій. Як правило, джерелом для PDR є Ir-192 з початковою активністю 37 GBq (1 Ci). Внаслідок відносно короткого часу опромінювання внутрішньопорожнинна HDR терапія є найбільш популярною на сьогоднішній день. Технічно джерело для HDR і PDR реалізовано на серцевині з іридію-192 (довжиною біля 3,5 мм і діаметром 0,6 мм), воно інкапсульовано в оболонку з неіржавіючої сталі на кінці металевого проводу. Період напіврозпаду Ir-192 становить приблизно 74 доби, тому заміна джерел здійснюється 1 раз за 3 міс.

Головна запорука ефективності сучасної променевої терапії при злоякісних пухлинах – це зменшення об’ємів опромінюваних нормальних, не пухлинних тканин з максимальною концентрацією променів в новоутворенні.

Використання лінійних прискорювачів нового покоління для отримання рентгенівського та іонізуючого випромінювання і апаратури, яка дозволяє формувати пучок променів (багатопелюсткових коліматорів), а також систем комп’ютерної навігації дало можливість впровадити в практику нові види дистанційної радіотерапії: IMRT (радіотерапія з модуляцією інтенсивності) і IGRT (візуалізаційна променева терапія), а також радіохірургія.

Радіохірургія (стереотаксична радіохірургія) – це дуже точне опромінення осередків ураження, одноразове підведення до відносно невеликих за розмірами пухлин сотень пучків (високих доз) іонізуючих променів, зібраних в єдиний потужний пучок, який після стереотаксиса (його направлення за раніше розрахованими координатами при тривимірній системі координат) фокусується точно на новоутворенні. Такий вплив пучка променів можна порівняти із скальпелем, що видаляє пухлину. Саме тому цей метод отримав назву радіохірургічного. Відповідні назви мають і апарати, за допомогою яких виконуються такі маніпуляції.

Термін «радіохірургія» був введений шведським нейрохірургом Л.Лекселлом в 1951 р. Перший апарат для радіохірургії був сконструйований Л.Лекселлом та біофізиком Б.Ларссоном в кінці 50-х років ХХ століття і в подальшому отримав назву «Гамма-ніж» (Gamma Knife). Він і став одним з перших інструментів для радіохірургії з приводу пухлин голови та шиї.

А широке впровадження таких методів діагностики, як спіральна КТ, МРТ з контрастуванням, вдосконалені варіанти УЗД і ПЕТ, дають можливість більш точно визначити межі новоутворення.

Гамма-ніж – це апарат для проведення високоточного одномоментного опромінення новоутворень головного мозку. В ньому використовується енергія гамма-випромінювання радіоактивного кобальту-60. В основу апарата закладений метод стереотаксичного наведення поменів на об’єкт, який підлягає опромінюванню, що здійснюється за допомогою 201 сфокусованого джерела. При цьому випромінювання кожного з них окремо не має пошкоджую-

чого впливу на мозок, проте, сходяться в одній точці, вони дають сумарне випромінювання, якого достатньо для того, щоб викликати бажаний біологічний ефект в патологічному осередку. Це дозволяє в більшості випадків запобігти появі променевого ураження здорової мозкової тканини поза межами новоутворення. Доза опромінення досить велика для досягнення необхідного ефекту після одноразового сеансу, який триває від 20 хв до декількох годин, в залежності від розміру, форми і числа патологічних осередків. Через це даний вид променевого лікування називається радіохірургією на відміну від радіотерапії, коли хворий отримує 30-40 сеансів невеликими дозами. Потужне випромінювання призводить до руйнування ДНК патологічних клітин і клітинних мембран, внаслідок чого порушується ріст пухлини. В стінках кровоносних судин відбувається проліферація ендотелію, і, як наслідок, просвіт їх звужується та закривається зовсім. Таким чином, змінюється кровонаповнення, і пухлина зменшується, а в деяких випадках через певний час зникає. Період одужання може тривати від 18 міс до 2 років. Такий вид лікування показаний пацієнтам на тій стадії захворювання, коли патологічний осередок не перевищує 3,5 см. Погрішність гамма-ножа не перевищує 0,5 мм.

Проте використання гамма-ножа, крім існуючих обмежень стосовно локалізації пухлини, вимагає анестезії і обов'язкової фіксації голови хворого всередині стереотаксичної рамки з метою забезпечення її нерухомості під час лікування для точного наведення променя на новоутворення.

Радіологічне лікування за принципом радіохірургії можна проводити також на прискорювачах LINAC, X-Knif, SynergyS, Trilogy, Novalis, Cyclotron та ін.

Система «Кібер-ніж» (Cyber Knif G4) була розроблена Дж. Адлером (США) в 1992 р. В будову кібер-ножа впроваджено два нововведення – система контролю за зображенням і роботизована «рука» з новим рівнем маневрування. Застосування кібер-ножа при пухлинах голови-шиї розпочалося в 1999 р., а з 2003 р. використовується при лікуванні пацієнтів з новоутвореннями різних локалізацій.

Перший на території Східної Європи пристрій системи «Кібер-ніж» для лікування хворих на рак працює в м. Києві з 2009 р. (акад. Ю.П. Спіженко).

Кібер-ніж - це лінійний прискорювач, що розташований на роботизованій консолі, яка має 6 ступенів свободи і забезпечує понад 1800 позицій пучка при високоенергетичному опромінюванні для видалення пухлинних клітин. Пучок променів вводиться через рухливу багатосуглобову «руку», що дозволяє направляти його практично на будь-яку мішень в тілі пацієнта. Положення новоутворення автоматично відслідковується в режимі реального часу по відношенню до візуалізованих кісткових структур пацієнта, які слугують системою координат або рентгеноконтрастними мітками.

За допомогою сучасного програмного забезпечення камери сканування автоматично знаходять і відслідковують положення пухлини, при цьому система фіксує будь-який рух під час дихання або переміщення пацієнта і автоматично коригує своє положення для точного прицілу кібер-ножа під час сеансу. Під час процедури обстежуваний лежить на столі, комп'ютеризований роботизований маніпулятор рухається навколо нього, спрямовуючи пучки променів під різними кутами і з декількох позицій точно в новоутворення.

Кібер-ніж дозволяє здійснювати безопераційне лікування хворих з пухлинами навіть в недоступних раніше анатомічних областях. Ця радіохірургічна система забезпечує знищення ДНК і РНК клітин пухлини, що дає можливість зупинити її ріст і ліквідувати пухлинні клітини без хірургічного видалення та хіміотерапії. При цьому кібер-ніж дозволяє досягти погрішності менше 0,4 мм при спрямуванні променя в пухлину, а значить, практично виключає ураження здорових тканин, зосереджуючи все опромінювання на новоутворенні.

Висока точність систем «Кібер-ножа» забезпечується попереднім обстеженням, яке визначає точне розташування пухлини і метастазів. КТ- і МРТ-дослідження, які обов'язково входять до складу лікувального процесу, дозволяють створити тривимірну карту для кібер-ножа, виявивши форму, розмір та розташування пухлини, а також тка-

нини і органів, які повинні бути захищені в процесі проведення лікування, та їх структуру, визначивши тип, активність і форму пучків променів.

Переваги лікування кібер-ножем:

- висока точність наведення випромінювання (погрішність менше 1 мм, що практично виключає опромінення здорових тканин);

- підведення великої дози випромінювання за один сеанс;

- можливість терапії при декількох новоутвореннях за один сеанс;

- можливість багатодозового лікування всього за 3-5 сеансів, наприклад, для пухлин розміром більше 3 см;

- можливість опромінювати новоутворення будь-якої локалізації, в т.ч. ті, які розташовані поруч з життєво важливими органами;

- можливість застосування на різних стадіях ракового процесу;

- можливість використання до і після хірургічних втручань;

- можливість поєднання з хіміотерапією;

- можливість поєднання з іншими видами радіотерапії.

Недоліки при лікуванні кібер-ножем:

- нерідко лише через 2-3 міс з'являються перші прояви ефективності лікування;

- деякі пухлини зникають досить повільно або всього лише зупиняють свій ріст;

- в основному пристрій успішно застосовується при пухлинах голови і шиї розміром до 3 см, видаляючи їх повністю, при більших розмірах результати можуть бути невтішними;

- недостатня ефективність лікування при деяких патогістологічних видах злоякісних новоутворень;

- обмеження розмірів пухлини (максимальне поле, яке може опромінити кібер-ніж, становить 6х6 см);

- тривале обстеження та налаштування роботизованої системи, програмного комп'ютерного забезпечення для конкретного хворого, що займає практично такий же проміжок часу (а то і більше), як процес лікування;

- спроможність лікувати в середньому лише 2-3 пацієнтів на день;

- досить висока ціна лікування у порівнянні із звичайною радіотерапією, де основною складовою є складність медико-технічного забезпечення новітнього лікування.

Наявність та впровадження в практику таких апаратних систем, як кібер-ніж, свідчить про високий медико-технічний і клінічний прогрес онкології.

1. Абизов Р.А., Мечев Р.А., Самойленко С.С. Значення променевої методики діагностики та їх комплексне застосування в ЛОР-онкології // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 1996. – №5. – С. 61-67.
2. Астафьев Д.Н., Доможирова А.С., Степанова А.И. Непосредственные и отдалённые результаты сочетанной фотонно-нейтронной лучевой терапии опухолей головы и шеи // Сибирский онколог. журн. – 2007. – №2. – С. 17-18.
3. Белова А.А., Белов С.А., Виноградов Л.И. Методика планирования дистанционной гамма-терапии с использованием многоцентрового облучения (квазикомфортное облучение) // Материалы VII всерос. форума «Радиология 2006». – М., 2006. – С. 17-18.
4. Втюрин Б.М., Иванов В.Н., Иванова Л.Ф. и соавт. Перспективы использования источни-

ков излучения и технических средств для внутритканевой лучевой терапии больших со злокачественными новообразованиями. – М.: ВНИИМИ, 1986. – 79 с.

5. Дарьялов С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей // Рос. онколог. журн. – 2000. – №1. – С. 48-55.
6. Канаев С.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей головы и шеи // Практическая онкология. – 2003. – Т.4, №1. – С. 15-24.
7. Линденбратен Л.Д., Корлюк И.П. Медицинская радиология и рентгенология. – М.: Медицина, 1993. – 560 с.
8. Лучевая терапия злокачественных опухолей: Руководство / Под ред. Е.С. Киселёвой. – М.: Медицина, 1997. – 532 с.

9. Максимов С.А., Мардынский Ю.С., Медведев В.С. и соавт. Мегавольтная лучевая терапия местнораспространённого рака ротоглотки // Рос. онколог. журн. – 2004. – №2. – С. 18-22.
10. Мардынский Ю.С., Гулидов И.А. Лучевая терапия сегодня и завтра // Вместе против рака. – М.: ООО «АБВ-пресс», 2005. – №4. – С. 68-79.
11. Попович В.И., Кицманюк З.Д., Зырянов Б.Н., Мусабаева Л.И. Интраоперационная и электронная терапия опухолей головы и шеи. – Томск, 1999. – 144 с.
12. Троян В.И. Современные аспекты лучевого патоморфоза рака гортани // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2005. – №2. – С. 58-66.
13. Beauvois S., Hoffstetter S., Peiffert D. et. al. Brachytherapy for lower lip epidermoid cancer: tumoral and treatment factors influencing recurrences and complications // Radiother. Oncol. – 1994. – Vol.33, N17. – P. 195-203.
14. Bouris J. Hyperfractionated of accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta analysis // Lancet. – 2006. – Vol.368, N17. – P. 843-854.
15. Bourhis J., Syz N., Overgaard J. et. al. Conventional vs. modified fractionated radiotherapy: meta-analysis of radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis based on individual patient data // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2002; 54: Suppl 1:71-2. abstract.
16. Bratengeier K., Pfreunder L., Flentje M. Radiation techniques for head and neck tumors // Radiother. Oncol. – 2000. – Vol.56. – P. 209-220.
17. Inoue T., Yoshida K., Yoshioka Y. et.al. Phase III trial of high- vs. low-dose-rate interstitial radiotherapy for early mobile tongue cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2001. – Vol.51, N1. – P. 171-175.
18. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1995. – Vol. 31. – P. 1341-1346.
19. Gerbaulet A., Potter R., Mazerjn Z.Z. et al. Handbook of brachytherapy. The GEC ESTRO. – Belgium, 2002. – P. 681.
20. Fu K.K., Pajak T.F., Trotti A. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2000. – Vol.48. – P. 7-16.
21. Harari P.M. Promising new advanced in head and neck radiotherapy // Ann. Oncol. 16: vi 13-vi 19. – 2005.
22. Quon H., Harrison L.B. Brachytherapy in the treatment of head and neck cancer // Oncology. – 2002. – Vol.16. – P. 1379-1393.
23. Leborgne F., Zubizarreta E., Fowler J. et. al. Improved results with accelerated hyperfractionated radiotherapy of advanced head and neck cancer // Int. J. Cancer. – 2000. - Vol.90, N17. - P. 80-91.
24. Leung T.W., Wong V.Y., Kwan K.N. et.al. High dose rate Int. J for early stage oral tongue cancer // Head Neck. - 2002. - Vol.24, N3. - P. 274-281.
25. Marsiglia H., Haie-Meder C., Sasso G. et.al. Brachytherapy for T1-T2 floor-of-the-mouth cancers: the Gustave-Roussy Institute experience // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 2002. - Vol.52, N5. - P. 1257-1263.
26. Mohanti B.K., Bansal M., Bahadur S. et.al. Interstitial brachytherapy with or without external beam irradiation in head and neck cancer: Institute Rotary Cancer Hospital experience // Clin. Oncol. (R. Coll Radiol.). - 2001. - Vol.13, N5. - P. 345-352.
27. Pierquin B.L. Past, present and future of interstitial radiation therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2003. – N9. – P.1237-1242.
28. Stuschke M., Thames H.D. Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomized clinical trials // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1997. – Vol.37, N2. – P. 259-267.
29. Wendt T.G., Grabenbauer G.G., Rodel C.M. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 16, N5. – P. 1318-1324.
30. Yamasaki H., Inoue T., Koizumi M. et.al. Comparison of the long-term results of brachytherapy for T1-T2N0 oral tongue cancer treated with Ir-192 and Ra-226 // Anticancer Res. – 1997. – Vol.17, N4a. – P. 2819-2822.
31. Yorozu A. Time, dose and volume factors in interstitial brachytherapy combined with external irradiation for oral tongue carcinoma // Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. – 1996. – Vol.56, N5. – P. 303-310.

Надійшла до редакції 10.12.10 р.

© В.В. Паламарчук, 2011