

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«УЛЬЯНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ, ЭКОЛОГИИ И ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ
Медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова
Кафедра онкологии и лучевой диагностики

Н.В.Деньгина, В. В. Родионов

ОСНОВЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Учебно-методическое пособие для врачей и студентов

Ульяновск 2013

УДК 616-006.04-08:615.849.(075.8)

ББК 55.621-56я73

Д 34

*Печатается по решению Ученого совета
Института медицины, экологии и физической культуры
Ульяновского государственного университета*

Рецензенты:

декан медицинского факультета, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ИМЭиФК УлГУ, д.м.н., профессор **В. И. Горбунов**;
заведующая кафедрой нормальной физиологии ИМЭиФК УлГУ, д.б.н., профессор **Т.П.Генинг**

Н.В.Деньгина

Основы лучевой терапии злокачественных новообразований: учебно-методическое пособие для врачей и студентов / Н.В.Деньгина, В. В. Родионов – Ульяновск : УлГУ, 2013. – 87 с.

В учебно-методическом пособии представлена современная информация об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике, лечении и профилактике онкологических заболеваний. Представлены разделы по истории онкологии, статистике, состоянию оказания медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями в Российской Федерации и Ульяновской области, отражены вопросы этики и деонтологии.

Предназначено для студентов 4-го, 5-го и 6-го курсов медицинских вузов, может быть использовано врачами-интернами, клиническими ординаторами всех специальностей, а также врачами общей практики и участковыми врачами, онкологами, хирургами, терапевтами, медицинскими психологами и другими специалистами, которые в своей работе сталкиваются с вопросами оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями.

© Деньгина Н.В., Родионов В. В.

© Ульяновский государственный университет, 2013

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. История развития лучевой терапии.....	8
Глава 2. Классификация ионизирующих излучений. Их физическое и биологическое действие	15
Глава 3. Радиочувствительность опухолей. Основы радиобиологии.....	22
Глава 4. Радиомодификация.....	26
Глава 5. Классификация методов лучевой терапии	36
Глава 6. Структура курса лучевой терапии: предлучевой и лучевой период	53
Глава 7. Постлучевой период. Классификация лучевых осложнений, борьба с ними	65
Глава 8. Лучевая терапия неопухолевых заболеваний.....	83
Список рекомендуемой литературы	87

- И что же вас больше всего привлекает в онкологии: хирургия?

Лучевая терапия? Химиотерапия?..

- Всё. Особенно радиотерапия.

- Радиотерапия – это и есть ВСЁ.

(из разговора профессора Модникова О.П. с будущим
клиническим ординатором кафедры)

Лучевая терапия традиционно считается одним из наиболее эффективных методов воздействия на опухолевый очаг. В развитых странах не менее 50% онкологических больных проходят через отделение лучевой терапии на том или ином этапе лечения. В идеале эта цифра может – и должна! – быть ещё больше, ибо большинство опухолей обладают достаточной чувствительностью к воздействию ионизирующего излучения. Однако не всегда оказывается возможным прибегнуть к данному методу лечения – в силу различных причин, как объективных, так, к сожалению, и субъективных. Зачастую риск возможных осложнений от проведения дистанционного облучения, как местного, так и системного характера, намного превышает ожидаемый результат, ведь лучевая терапия сопряжена с определёнными возможными негативными последствиями для организма, даже несмотря на явный прогресс в развитии радиотерапевтической техники и технологии.

Тем не менее, согласно данным статистики, смертность от злокачественных заболеваний в последнее время снижается. Примером может служить рак молочной железы, смертность от которого в Европе снизилась с 55% в 1990 году до 45% в 2000. Причин тому несколько. Во-первых, это более ранняя диагностика благодаря внедрению различных скрининговых программ, позволяющих выявить опухоль на более ранней стадии и добиться

лучших успехов в лечении, а также более высокая (по сравнению, к примеру, с прошлым столетием) онкологическая осведомленность населения. Во-вторых, улучшение качества адъювантного (профилактического) лечения онкологических больных, подразумевающее проведение адекватной лекарственной и/или лучевой терапии. И, наконец, улучшение локального контроля над опухолью благодаря совершенствованию техники хирургического вмешательства и лучевой терапии.

Значение локального контроля над опухолью ни в коем случае нельзя недооценивать. Весьма известное крупное исследование Perez и соавт., основанное на анализе причин смерти почти двухсот тысяч онкологических больных, умерших в США в течение одного года, показывает это достаточно наглядно (табл. 1).

Таблица 1.

Причины смертности от рака в США (Perez С., 1977)

Причина смерти	Число умерших	
	Всего, абс.	% в зависимости от локализации
Рецидив или продолженный рост опухоли	50 000	10-50
Диссеминация	80 000	15-65
Рецидив + диссеминация	60 000	25-65

Согласно этим данным, практически половина пациентов погибла по причине недостаточной излеченности первичного очага – от локальных рецидивов либо продолженного роста опухоли. А если предположить, и небезосновательно, что у ряда больных недостаточный контроль над первичной опухолью мог явиться причиной диссеминации с последующей их гибелью, то вырисовывается и вовсе удручающая картина: более половины онкологических больных погибает по причине отсутствия локального контроля. В связи с этим, значение лучевой терапии как метода мощного локального воздействия переоценить невозможно.

Лучевая терапия – один из важнейших, а зачастую единственный метод лечения рака, применяющийся как с радикальной, так и с паллиативной целью. В развитых странах до 60% больных получают лучевую терапию как изолированной, так и в комбинации либо в комплексе с другими методами (операцией, лекарственным лечением) на различных этапах лечения.

Цель изучения темы: усвоить основные принципы лучевого метода лечения больных, страдающих злокачественными новообразованиями.

По окончании изучения данной темы студент *должен уметь*:

- объяснить физические и биологические основы действия ионизирующего излучения на живую ткань;
- получить представление о радиобиологии опухолей и о способах повышения эффективности лучевой терапии;
- дать классификацию и сущность методов лучевой терапии;
- дать понятие о структуре курса лучевой терапии;
- классифицировать возможные лучевые осложнения и методы их профилактики и лечения.

Для этого студент *должен знать*:

- классификацию видов ионизирующих излучений, их характеристики, особенности распространения в тканях.
- понятие радиочувствительности и радиорезистентности, факторы, влияющие на них.
- методы радиомодификации, способствующие изменению радиочувствительности.
- способы преодоления радиорезистентности опухолей путем различного фракционирования дозы.
- классификацию различных методов лучевой терапии, иметь понятие об основной аппаратуре.

- особенности предлучевого (подготовительного) периода курса лучевой терапии.
- методы профилактики лучевых осложнений в течение лучевого периода курса облучения.
- принципы борьбы с лучевыми осложнениями в постлучевом периоде.
- группы заболеваний неопухолевой природы, поддающиеся лечению лучевым методом.
- абсолютные и относительные противопоказания к лучевой терапии.

Глава 1

История развития лучевой терапии

Лучевая терапия (или радиационная онкология) – раздел клинической дисциплины, использующий ионизирующие излучения для лечения опухолевых и некоторых неопухолевых заболеваний. Она зародилась почти одновременно с лучевой диагностикой, т.е. тогда, когда человек узнал, что помимо привычного для него повседневного мира, существует незримый атомный мир – таинственный и странный мир фантастических скоростей и энергий, исчезающее малых длительностей и необычайных превращений.



Проф. Д. В. Рöntген

Поздним вечером 8 ноября 1895 года, когда на улочках маленького баварского городка Вюрцбурга виднелись лишь отдельные запоздавшие прохожие, в физической лаборатории местного университета ещё горел

огонь. Именно этим вечером великий физик Вильгельм Конрад Рентген сделал своё величайшее открытие. Он изучал катодные лучи, которые возникают при прохождении электрического тока высокого напряжения через вакуумный стеклянный сосуд – катодную трубку. Трубка находилась перед учёным и была завернута в чёрную бумагу. Уже собираясь уходить, Рентген выключил свет и внезапно заметил свечение лежащих неподалёку кристаллов платино-цианистого бария. Оказалось, учёный забыл выключить высокое напряжение, подведённое к катодной трубке. Рентген остановился как вкопанный. Почему светятся кристаллы? Катодные лучи, как известно, полностью поглощаются стеклом трубки. Обычное свечение стекла не может пройти через чёрную бумагу. Не становится ли сама трубка источником неизвестного излучения?

В то мгновение Рентген, естественно, не мог знать, что он первый человек, прислушавшийся к сигналу из неведомого атомного мира. Десятки физиков работали с катодной трубкой и, следовательно, получали рентгеновское излучение. Некоторые даже замечали странное свечение экрана или обнаруживали непонятные отпечатки на фотопластинках во время работы с катодными трубками. Многие видели феномен рентгеновского излучения, но УВИДЕЛ его только Рентген. В течение 2 недель Рентген не выходил из лаборатории, неотступно исследуя новое явление. Здесь же он произвёл первые рентгеновские снимки и, потрясённый, убедился в возможности видеть через мягкие ткани кости человеческой руки. Скромный и осторожный, педантичный и придирчивый к показаниям эксперимента, учёный не спешил, и лишь 28 декабря 1895 года передал научному обществу краткий доклад «Новый род лучей».

23 января 1896 года Рентген выступил с докладом в научном обществе и перед изумлённой аудиторией произвёл рентгеновский снимок кисти. Председательствующий, видный анатом Р.Кёлликер, поражённый и взволнованный, заявил, что за 48 лет его пребывания членом физико-технического общества он впервые присутствовал при столь великом

открытии. Он провозгласил троекратное «ура» в честь Рентгена и предложил назвать новые лучи его именем.

На протяжении 15 месяцев Рентген выпускает три статьи общим объёмом в 37 страниц. В них суммированы его данные относительно поглощения, рассеяния, преломления и отражения рентгеновского излучения, указаны способы его количественного измерения по ионизации воздуха и по степени почернения фотопластинок, приведены сведения о поглощении излучения в разных веществах. До 1908 года (!) к этим чётким и тщательно выверенным данным не было добавлено ничего существенного. За выдающийся вклад в науку Рентген получил первую Нобелевскую премию по физике.

Учёный отказался занять место президента физико-технического общества, отклонил звание академика, дворянство и ордена, а новое излучение до конца своих дней называл только X-лучами. Он отказался запатентовать своё открытие, что сделало бы его богатым человеком, считая, что оно принадлежит всему человечеству. Здесь уместно отметить свойственные Рентгену глубокий ум, наблюдательность, скромность, трудолюбие, преданность науке, гуманизм. Фигура Рентгена так и осталась на рубеже двух эпох в физике. Он умер в 1923 году в г. Мюнхене, почти забытый окружающими. Любовь и почитание современников изменчивы и своевольны. Но память человечества строга и справедлива: она ценит людей по их следам на Земле. Давно нет скромного учёного, но в сотнях тысяч лабораторий и кабинетов ежедневно несут рабочую вахту у рентгеновских установок врачи, физики и техники.

А меж тем тогда, в конце 1895 года, открытие Рентгена действительно произвело настоящий фурор в научном мире. Дальнейшее изучение свойств рентгеновских лучей (способности вызывать свечение некоторых соединений, проникать через предметы, не пропускающие видимый свет, ионизировать вещество) продолжалось по обе стороны океана. И вот в самом начале 1896 года в Чикаго американский физик Эмиль Груббе, немец по

происхождению, изготовитель вакуумных трубок, на основе трубки Крукса (прообраза электронной трубки) создал устройство, позволяющее фокусировать катодные лучи на аноде. При этом он, любопытства ради, не преминул подставить собственную кисть под пучок выходящих лучей, дабы исследовать их природу и способность воздействовать на живые ткани. Проведя сей опыт несколько раз, он заметил появление гиперемии, пузырьковых высыпаний, выпадение волос на тыльной поверхности руки в месте экспозиции, после чего решил проконсультироваться со знакомыми физиологами, чтоб объяснить природу этого явления. Один из них (история не сохранила его имя, к сожалению) заметил, что «любой физический агент, способный вызвать столь явные повреждения нормальных клеток,... мог бы способствовать и лечебной цели при наличии условий, когда разрушительный эффект являлся бы крайне желательным – например, при раке». Вскоре после того коллега переадресовал Груббе к некоей миссис Ли, страдавшей раком молочной железы. И миссис Ли впервые начала получать сеансы рентгенотерапии по поводу своей опухоли, ежедневно, по часу в день. Груббе использовал для этого трубку Крукса, непосредственно контактирующую с молочной железой, а остальные части тела пациентки учёный защищал, укрывая их свинцовыми листами от китайских чайных коробок. Первый сеанс лечения состоялся 29 января 1896 года, о чём Эмиль Груббе поведал миру в своей статье, опубликованной в журнале *Radiology* в 1933 году.

Так, по сути, зародилась новая дисциплина – лучевая терапия, прошедшая сравнительно короткий, но славный исторический путь, от первых попыток лечения разных заболеваний (в основном, кожных проявлений) до всеми признанного метода лечения больных, страдающих злокачественными опухолями и некоторыми неопухолевыми заболеваниями.

Первый (эмпирический) этап характеризовался весьма спонтанным применением ионизирующего излучения (рентгеновского), а так же лечением препаратами радия, открытого супругами Марией Склодовской-Кюри и Пьером Кюри в конце 1898 года, для воздействия в основном на

поверхностные опухоли, с целью эпиляции при грибковых поражениях кожи. Однако первый опыт лучевого лечения оказался неудачным из-за незнания многих физических свойств излучения и особенностей его биологического действия, а также неоправданно широкого диапазона показаний к применению — от злокачественных новообразований, воспалительных процессов, эндокринных расстройств до заболеваний сердечно-сосудистой системы, различных психических состояний, туберкулеза, сифилиса и др. По мере изучения физических характеристик различных видов ионизирующего излучения, определения единицы экспозиционной, а затем поглощенной дозы излучения, технического совершенствования методов облучения, установления зависимости биологического эффекта от значения дозы и ее фракционирования были созданы предпосылки к теоретическому обоснованию лучевой терапии и определены показания к ее применению. Успехи способствовали дальнейшим изысканиям, а технические усовершенствования в области рентгенотерапевтической техники открыли путь к облучению более глубоко расположенных органов и тканей. Начался второй период развития лучевой терапии, идеологией которого стало однократное массивное облучение опухоли.

Многочисленные наблюдения, накопленные к тому моменту времени, показали, что большинство опухолей значительно уменьшаются в размерах в результате гибели наиболее чувствительных элементов после воздействия большой дозой излучения одномоментно. Однако сопутствующие лечению повреждения окружающих тканей, а также выраженная интоксикация вследствие распада опухолевой ткани, лимитировали широкое применение данного способа облучения. Однако всё в жизни развивается по спирали, и в настоящее время, на новом витке радиологической науки и техники, однократное облучение опухоли прочно заняло своё место в лечении онкологических пациентов.

Третий этап лучевой терапии связан с именем французского радиолога Клода Рего. Во главу угла была поставлена идеология

фракционирования дозы с целью избежания вышеозначенных осложнений. Учитывая кумулирование поглощённой дозы излучения в тканях, повторные облучения малыми дозами явились не менее эффективными, чем подведение всей дозы одномоментно, но позволяли избежать некроза тканей и тяжёлой интоксикации организма. В 1922 году Клод Реге и его сотрудники представили Международному конгрессу оториноларингологов в Париже 6 больных раком гортани, у которых были получены отличные результаты при проведении лучевой терапии. Трое из них хорошо себя чувствовали и не имели рецидивов даже спустя 15 лет после лечения.

С этого момента стало ясно, что лучевая терапия – самостоятельная специальность, которой не должны «по совместительству» заниматься хирурги, гинекологи или онкологи общего профиля, поскольку, помимо технических знаний, требовалось самое серьёзное внимание к проблемам радиобиологии. Именно тогда французскими и русскими радиологами был выдвинут принцип индивидуального подхода к больному.

На смену третьему этапу, для которого было характерно проведение лечения в условиях тщательного клинического наблюдения, но без твёрдого заранее составленного плана, пришёл новый, четвёртый этап, в основу которого группа английских физиков и радиологов (манчестерская школа) положила чёткий дозиметрический контроль и предельную точность в наводке пучка излучения на очаг. Это период ознаменовался тесным содружеством лучевых терапевтов и физиков, осуществляющих дозиметрическое планирование. Огромное значение стало уделяться скрупулёзному расчёту дозы излучения, поглощённой в опухоли и окружающих тканях, в т.ч. и критических органах (например, глаз, сердце, лёгкие), повреждение которых чревато необратимыми и порой губительными последствиями.

Сложилось целое направление в науке – **клиническая дозиметрия**, как раздел медицинской физики, занимающийся вопросами её использования

в лучевой терапии. Основные направления, которыми занимаются специалисты по клинической дозиметрии, это:

1. измерение активности радиоактивного источника с течением времени
2. определение количества и качества излучения с течением времени
3. дозиметрическое планирование облучения: определение величины и характера распределения поглощённой энергии в теле больного при выбранном способе облучения, расчёты продолжительности облучения;
4. дозиметрический контроль за проведением облучения

В дозиметрии и лучевой терапии используются следующие базовые понятия:

- **Поглощённая доза ИИ** – величина энергии, переданной облучаемому объекту, приходящейся на единицу массы этого объекта. Международная единица поглощённой дозы – 1 Грей (=1Дж/кг); внесистемной единицей является 1 рад (1Гр=100 рад)
- **Мощность поглощённой дозы** – это поглощённая доза, соотнесённая во времени (1 Гр/с)
- **Экспозиционная доза** – энергия фотонного излучения, затраченная на ионизацию массы сухого воздуха. Единица – 1 Кулон/кг; внесистемная единица – 1 рентген (1 Кл/кг=3876 Р)
- **Мощность экспозиционной дозы** – экспозиционная доза, соотнесённая во времени
- **Активность** радиоактивного вещества характеризует его количество, измеряется в беккерелях: $1\text{Бк} = 1\text{ с}^{-1}$, т.е. 1 Бк – активность источника, в котором за 1 секунду происходит 1 акт распада. Внесистемная единица – Кюри (Ки); $1\text{Ки}=3,7\times 10^{10}\text{ Бк}$.

Наконец, пятый, современный этап в развитии лучевой терапии – этап кооперации различных подходов в лечении, не только чисто медицинских, но и физических, технических, радиобиологических, радиохимических и т.д.

Контрольные вопросы:

1. что такое лучевая терапия?
2. Назовите ученых, стоявших у истоков радиационной онкологии?
3. Этапы развития лучевой терапии.
4. Что такое фракционирование дозы лучевой терапии?
5. Какие идеи продвигала Манчестерская школа лучевой терапии.
6. Что такое клиническая дозиметрия? Каковы ее основные единицы?

Глава 2

Классификация ионизирующих излучений, применяемых в лучевой терапии. Их физическое и биологическое действие.

Итак, основной фактор воздействия, имеющийся в распоряжении лучевого терапевта – **ионизирующее излучение**.

Ионизирующим называется излучение, которое при взаимодействии со средой, в том числе и с тканями живого организма, превращают нейтральные атомы в ионы – частицы, несущие положительные или отрицательные электрические заряды.

Все виды ионизирующих излучений могут быть сгруппированы в **квантовые** (фотонные) и **корпускулярные**. К квантовым относятся:

рентгеновское излучение, тормозное рентгеновское и гамма-излучение. По сравнению с другими видами волновых излучений (инфракрасным, видимым световым, ультрафиолетовым), ионизирующие излучения обладают большей частотой, меньшей длиной волны и значительно более мощной энергией квантов.

К корпускулярным принадлежат излучения, представляющие собой потоки элементарных частиц (электронов, протонов, нейтронов, отрицательных пи-мезонов и т.д.), а также продуктов распада естественных и искусственных радионуклидов (альфа-и бета-частицы).

Источником **рентгеновского излучения** является рентгеновская трубка; это устройство позволяет получать пучки различной мощности, от 100 до 300-350 кэВ, но этой энергии достаточно для создания максимума дозы на поверхности тела человека и на малой глубине, поэтому данный вид излучения применяется для воздействия на различные поверхностные опухоли и подкожные образования. В глубине тканей доза непрерывно и довольно круто падает, составляя при напряжении генерирования 200 кВ на глубине 10 см всего 20% от экспозиционной дозы на поверхности объекта облучения.

Гамма-излучение образуется в результате распада радионуклидов, например, ^{60}Co . Оно обладает весьма большой энергией, 1,25 МэВ. Оно отличается от рентгеновского сдвигом максимума ионизации с поверхности облучаемого тела на 0,3-0,5 см вглубь, что несколько уменьшает облучение кожи. При этом относительные глубинные дозы при гамма-излучении выше, чем при рентгеновском, а поглощение их в мягких и костных тканях мало различается. Всё это даёт возможность подвести большую дозу излучения к опухоли, расположенной на глубине, с меньшим риском повреждения кожи и окружающих здоровых тканей.

Тормозное рентгеновское излучение высокой энергии, получаемое на специальных установках – линейных ускорителях электронов - даёт совершенно иное дозное распределение. В частности, при энергии фотонов 25

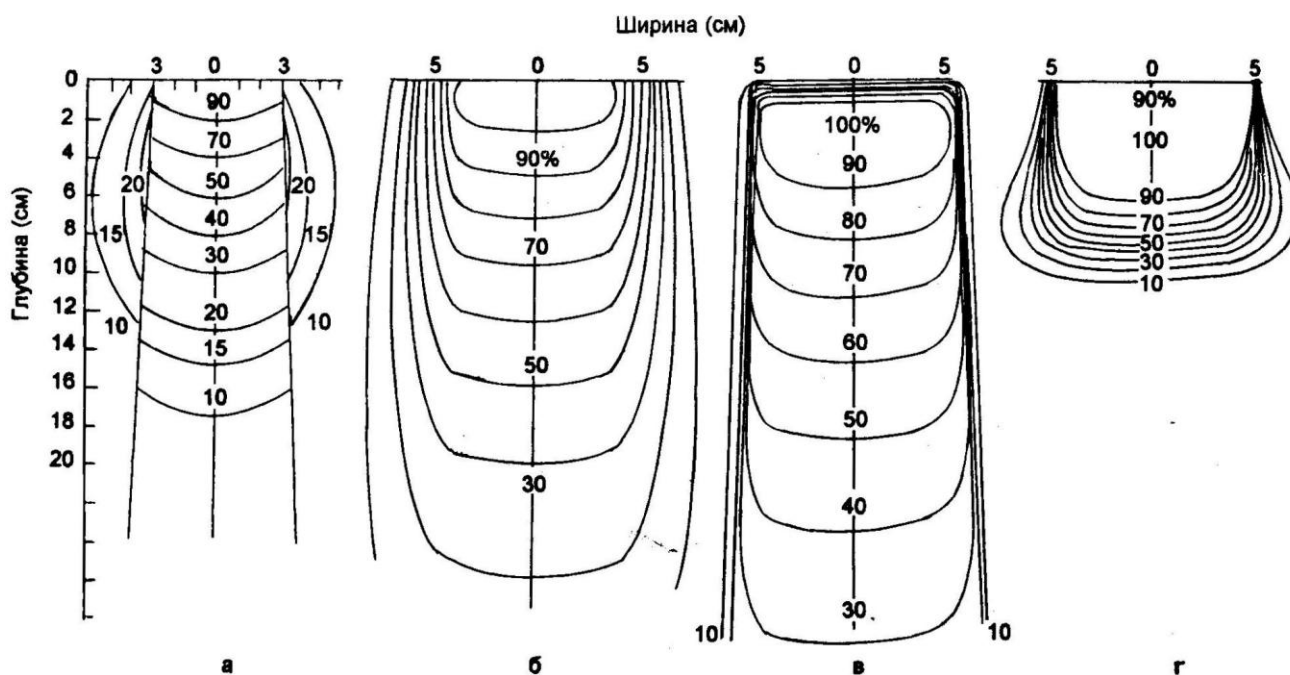
МэВ максимум ионизации приходится на глубину 4-6 см. При этом ткани, находящиеся перед указанным максимумом, получают не более половины дозы, и практически нет опасности лучевого поражения кожи и поверхностных тканей. Следовательно, оно предпочтительнее рентгеновского и гамма-излучения при лечении глубоко расположенных опухолей. Но недостатком его является сравнительно медленный спад дозы за максимумом ионизации, в связи с чем ткани, расположенные за опухолью, облучаются также в довольно высокой дозе.

А вот пучок **электронов** с энергией 25 МэВ создаёт ионизацию с максимумом её на глубине 1-3 см, после чего доза быстро падает (на глубине 10 см практически до нуля). При меньшей энергии электронов (5-6 МэВ) дозный максимум сдвигается ближе к поверхности тела, а на глубине 3 см воздействие излучения уже ничтожно. Костная ткань вызывает заметное уменьшение пробега электронов и глубины максимума ионизации. Пучок электронов выгодно использовать для облучения неглубоко лежащих патологических очагов. Однако при этом надо учитывать два обстоятельства: а) ткани, расположенные перед очагом, получают лишь немногим меньшую дозу; б) из-за малой массы электроны имеют тенденцию к рассеиванию, так что края пучка нерезко отграничены.

Протоны и тяжёлые ионы (например, альфа-частицы) существенно отличаются от перечисленных излучений своими физическими свойствами. Они распространяются в тканях почти прямолинейно до конца пробега. В начале пути величина дозы почти постоянная, но в конце его резко возрастает. Этот максимум дозы в конце пробега (пик Брэгга) позволяет подвести высокую дозу к облучаемому очагу без существенного облучения окружающих нормальных тканей. Зона пробега протонов с энергией 120 и 140 МэВ составляет соответственно 11 и 14 см.

Пучки **нейтронов** с энергией 10-15 МэВ дают дозное распределение, сходное с таковым при рентгеновском излучении: дозный максимум находится непосредственно на поверхности тела.

Рис.3. Типичные изодозные распределения для разных видов излучений: а) рентгеновское, б) гамма-излучение, в) тормозное рентгеновское излучение 6 МэВ, г) пучок электронов



Действие ионизирующего излучения на организм начинается с физического процесса – взаимодействия излучения с веществом, т.е. с атомами и молекулами тканей и органов. При этом взаимодействии энергия квантов и частиц расходуется на ионизацию и возбуждение атомов и молекул. В зависимости от типа излучения и величины энергии механизм взаимодействия различен. Но в результате взаимодействия любого вида излучения со средой происходит процесс образования ионов различных знаков. Работа, затраченная любым видом излучения на образование одной пары ионов в воздухе, мало зависит от энергии излучения и равна примерно 34 эВ. Так как исходная энергия фотона или заряженной частицы значительно выше (до 1 000 000 эВ и более), они создают на своём пути в веществе огромное количество ионов.

Проходя через ткани, различные излучения тратят свою энергию неодинаково. Так, пробегаая в ткани 1 мкм, электрон с энергией 1 МэВ передаёт ткани 0,2 кэВ энергии, а электрон с энергией 30 кэВ – в 5 раз больше; ещё больше отдаёт энергии альфа-частица с энергией 5 МэВ – 100

кэВ на 1 мкм пробега в тканях. Соответственно, количество ионных пар, образуемое этими частицами (плотность ионизации), будет различаться (табл.2).

Таблица 2.

Средняя плотность ионизации на 1 мкм.

Вид излучения	Энергия частиц или фотонов	Линейная плотность ионизации на 1 мкм
Рентгеновское	200 кэВ	80
Рентгеновское	1 МэВ	15
Гамма	1 МэВ	11
Электроны быстрые	25 МэВ	8
Нейтроны быстрые	12 МэВ	300
Нейтроны медленные	400 кэВ	1000
Альфа-частицы	5 МэВ	4500

Образование ионов в веществе, обладающих крайне высокой активностью и способностью реагировать с нейтральными атомами и передавать им избыток энергии, образуя всё новые ионные пары, приводит к изменению первичных биохимических реакций в тех молекулах, которые поглотили энергию. **Ведущей радиационно-химической реакцией является разрыв химических связей и возникновение активных свободных радикалов.**

В радиационно-химических процессах большую роль играет первичная ионизация воды, составляющей около 70% массы человеческого тела. В воде образуются свободные радикалы Н и ОН, обладающие высокой химической активностью. В результате взаимодействия с ними происходит окисление или восстановление молекул и образование перекисных соединений. Под действием излучения белки расщепляются на аминокислоты и ряд соединений, токсичных для человека; не менее сложные реакции

происходят в липидах, углеводах, нуклеопро­теидах. Изменяется структура молекул, нарушается тканевое дыхание, изменяется действие ферментных систем, синтез белков и т.д. Присутствие кислорода в облучаемых объектах сильно увеличивает выход многих радиационно-химических реакций.

В клетке нет таких структур, которые не поразились бы при облучении – всё зависит от поглощённой дозы. Клеточная гибель при облучении наступает в результате взаимодействия многих видов поражений, в первую очередь – ядерных структур (ДНК, ДНК-мембранного комплекса). Облучение приводит к разрывам цепей молекулы, образованиям сшивок и других структурных нарушений. Если произошёл двухцепочечный разрыв, то такое повреждение является летальным, и клетка погибает сразу же. Другие повреждения зачастую устраняются благодаря способностям клетки к восстановлению (репарации), которая бывает двух видов: репарация так называемых потенциально летальных и сублетальных повреждений.

О репарации потенциально летальных повреждений судят по выживаемости облучённых опухолевых клеток при их рассеивании из опухоли не сразу после воздействия, а спустя несколько часов; на весь процесс восстановления затрачивается около суток. В данном случае восстановление клеток можно рассматривать как одно из слагаемых их исходной радиочувствительности, повлиять на которую практически невозможно.

В качестве субстрата восстановления клеток от сублетальных повреждений большинство авторов рассматривают одностранные разрывы ДНК. Принято считать, что репарация сублетальных повреждений завершается через 2-6 часов после облучения, после чего клетка полностью восстанавливается.

Однако возникшие изменения в структуре молекулы ДНК (хромосомные aberrации, генные мутации) могут оказаться необратимыми. По этой причине подобные клетки, продолжающие размножаться, после ряда делений погибают. В опухоли появляются гигантские формы клеток, число их быстро растёт. Увеличение размера клетки и изменение формы

способствует нарушению проницаемости клеточных мембран. Ядра увеличиваются, принимают необычную форму, вакуолизируется цитоплазма, набухают митохондрии и распадаются на мелкие зёрна.

Контрольные вопросы:

- 1. Какие группы ионизирующих излучений вы знаете?*
- 2. Каковы особенности проникновения в ткани волновых и корпускулярных излучений?*
- 3. Для облучения каких опухолей (по глубине расположения) более предпочтительно рентгеновское излучение? Потoki электронов? Протонный пучок? Высокоэнергетическое тормозное рентгеновское излучение?*
- 4. В чем суть физического действия излучений?*
- 5. В чем состоит биологическое действие излучений на клетку?*

Глава 3

Радиочувствительность опухолей. Основы радиобиологии.

Главная задача лучевой терапии – **максимально повредить опухоль и минимально затронуть при этом здоровые ткани**. Для этого необходимо сосредоточить энергию излучения в опухоли и её метастазах при одновременном максимальном снижении дозы в окружающих тканях и во всём организме.

Злокачественная опухоль представляет собой гетерогенную систему. В ней различают паренхиму, т.е. массу опухолевых клеток, отличных от материнской ткани тем, что они никогда не созревают и способны к неконтролируемой пролиферации. Клетки паренхимы разнородны и находятся в различной степени дифференцировки, разных фазах клеточного цикла, содержат разное количество кислорода и т.д. Опухоль имеет и соединительнотканную строму, содержащую несовершенные, вновь образованные сосуды и нервы. Под влиянием дозы ионизирующего излучения в опухоли происходят морфологические изменения – от умеренно выраженной дистрофии клеток до тотального некроза с явлениями гиалиноза и склероза стромы опухоли с заместительным разрастанием фиброретикулярной ткани. Однако чувствительность различных элементов опухоли неодинакова, поэтому добиться выраженного эффекта путём подведения единичной стандартной дозы невозможно.

Радиочувствительностью клеток, тканей и органов принято называть их реакцию на ионизирующее излучение. Давно установлено, в каких тканях и органах происходят наибольшие морфологические изменения после облучения. Наиболее чувствительны к облучению кроветворная ткань, железистый аппарат кишечника, эпителий половых желёз, эпителий кожи и сумки хрусталика глаза. Следовательно, при облучении таких органов, как

лимфатические узлы, селезёнка, костный мозг, гонады, тонкая кишка, возникают наибольшие лучевые повреждения. Однако функциональные нарушения могут наблюдаться и в других тканях и органах при относительно небольших дозах, например, в нервной ткани.

Радиочувствительность тканей и клеток не является величиной постоянной. Она значительно меняется в зависимости от состояния организма, а также определяется рядом факторов, которые выявлены такой наукой, как **клиническая радиобиология**. Ниже представлены наиболее существенные из этих факторов, причём первые принято обозначать как «Четыре «Р» клинической радиобиологии»:

1. Исходная Радиочувствительность. Чувствительность любой злокачественной опухоли к излучению зависит от специфических особенностей составляющих её клеток и чаще всего от радиочувствительности ткани, из которой опухоль произошла. Все опухоли условно делят на радиочувствительные (полностью исчезают после курса облучения без некроза окружающей соединительной ткани) и радиорезистентные (не резорбируются при дозах, разрушающих соединительную ткань). К радиочувствительным опухолям относятся, например, семиномы, лимфомы, мелкоклеточный рак лёгкого; к умеренно чувствительным – плоскоклеточный рак, аденокарцинома, переходноклеточный рак; к радиорезистентным – глиомы, различные виды сарком (кроме остеосаркомы Юинга и лимфосарком), гипернефроидный рак почки, гепатоцеллюлярную карциному, меланому.

2. Реоксигенация. Увеличение опухолевой массы вследствие неуправляемого размножения клеток обгоняет развитие стромы и, следовательно, сосудистой сети и приводит к развитию гипоксии в опухоли. Часть клеток при этом оттесняется от капилляров и оказывается в зонах с низким уровнем парциального давления кислорода. В участках наиболее глубокой гипоксии, где давление близко к нулевым значениям, клетки погибают, в результате чего появляются очаги асептических некрозов. При

парциальном давлении кислорода ниже 20 мм рт.ст. клетки более устойчивы к действию радиации, чем при более высоких значениях, поскольку кислород «фиксирует» лучевые повреждения молекул за счёт присоединения в местах разрывов, вызванных ионизацией. «Фиксированные» кислородом повреждения менее эффективно репарируются ферментативными системами клетки. Сенсibiliзирующее действие кислорода или, наоборот, радиозащитное действие гипоксии в радиобиологии называют «кислородным эффектом».

3. Репарация радиационных повреждений. В среднем восстановление повреждений, возникших в клетке в результате действия ионизирующего излучения, идёт наиболее интенсивно в сроки от 2 до 6 часов после облучения и завершается к концу первых суток, причём скорость репарации в разных тканях и опухолях неодинакова. В опытах на клеточных культурах и некоторых органах *in vivo* было показано, что эффективность репарации постепенно уменьшается при фракционировании дневной дозы, то есть, облучив опухолевую клетку повторно, через 5-6 часов после возникшего в ней повреждения, можно добиться её гибели с большей вероятностью. Однако дробление ежедневной дозы на фракции приводит к сужению терапевтического интервала (большей токсичности лечения) по причине недостаточного времени для восстановления здоровых тканей.

4. Репопуляция. Гибель и удаление из ткани части клеток вызывает ускорение размножения оставшейся части популяции, которое осуществляется за счёт увеличения доли размножающихся клеток (пролиферативного пула), а иногда и сокращения клеточного цикла. Для некоторых новообразований, например, рака кожи, гортани, некоторых лимфом, весьма характерна быстрая репопуляция, являющаяся отчасти и причиной радиорезистентности к длительному фракционированному воздействию. Классическим примером здесь является лимфома Беркитта и некоторые быстрорастущие опухоли молочной железы, сокращение курса

лечения которых за счёт увеличения ежедневной дозы привело к улучшению результатов.

5. Зависимость радиочувствительности от фазы клеточного цикла. Средняя радиочувствительность клеток зависит от состояния в момент облучения хроматина, а также концентрации в клетке природных радиопротекторов – соединений, прежде всего, глутатиона, имеющих в своём составе SH-группы, и эффективности ферментов репарации. Эти показатели меняются по фазам клеточного цикла. Наиболее резистентны к облучению клетки в фазе синтеза ДНК. Кроме того, покоящиеся клетки (фаза G₀) являются в целом менее радиочувствительными благодаря большей, чем у делящихся, способности к восстановлению от потенциально летальных повреждений.

6. Зависимость от степени дифференцировки клеток. В 1906 году французские учёные Жан Бергонье и Луи Трибондо сформулировали правило, впоследствии более известное как постулат Бергонье-Трибондо: в живой ткани клетки тем более радиочувствительны, чем менее они дифференцированы, чем больше выражена их пролиферативная активность и продолжительнее у них процесс митоза.

Контрольные вопросы:

1. В чем состоит основная цель лучевой терапии?
2. Что такое радиочувствительность?
3. Назовите основные факторы, определяющие радиочувствительность опухоли.
4. Что такое «кислородный эффект»?
5. В чем суть постулата Бергонье-Трибондо?

Разницу в радиочувствительности злокачественной опухоли и окружающих её тканей определяют как **терапевтический интервал радиочувствительности**. Чем больше этот интервал, тем легче добиться разрушения элементов опухоли при сохранении жизнеспособности окружающих тканей, т.е. выполнить основную задачу лучевой терапии. В настоящее время в арсенале лучевого терапевта есть методы искусственного управления радиочувствительностью опухолевой и нормальной ткани, то есть изменения терапевтического интервала. Они получили название **методов радиомодификации**. Принято также классифицировать эти методы, как физические и химические. Кратко охарактеризуем данные группы.

1. Методы физической радиомодификации

- *оксибарорадиотерапия.*

Повышение эффективности лучевой терапии тесно связано с так называемым кислородным эффектом. **Кислородный эффект** – это известное в радиобиологии универсальное явление, при котором уменьшение содержания кислорода в среде сопровождается ослаблением лучевого поражения, а увеличение содержания кислорода усиливает эффект облучения. Любые биологические объекты в среде, не содержащей кислород, имеют минимальную радиочувствительность. С увеличением концентрации кислорода от 0 до 30 мм.рт.ст. чувствительность сначала плавно, а потом более резко возрастает, в последующем практически не изменяясь. Серьезные работы по изучению данной закономерности проводились в основном в середине прошлого века учеными R.Thomlinson, L.Gray (1955), Томасом Альпером (1956), Райтом и П.Говард-Фландерсом (1957).

Молекулярный механизм радиорезистентности, развивающийся в условиях недостатка кислорода, состоит в следующем. Дефект молекулы,

вызванный актом ионизации, может быть или репарирован за счет электронов, донорами которых являются содержащиеся в клетке тиолы, прежде всего глутатион, или фиксирован (т.е. жестко блокирован) кислородом – акцептором электрона. Тиоловые группы и кислород являются конкурентами при взаимодействии с первичными поражениями, причем при парциальном давлении кислорода в клетке менее 20 мм рт.ст. (в нормальных тканях оно, как правило, составляет 40-60 мм рт.ст.) равновесие сдвигается в сторону усиления репарации ДНК и радиорезистентность клетки повышается.

Для онкологических больных характерно развитие анемии, способствующей возникновению опухолевой гипоксии и потому являющейся неблагоприятным прогностическим фактором. К примеру, снижение уровня гемоглобина в крови со 100 до 80 г/л вероятность достижения полной регрессии опухоли ротоглотки уменьшается с почти 80 до 40% (S.Betzen и соавт., 1991).

Учёным J.Churchill-Davidson с соавторами в 1955 году была выдвинута заманчивая идея добиться оксигенации клеток опухоли, находящихся в гипоксической зоне путем вдыхания чистого кислорода под давлением 2-3 атмосферы. Предложенный способ получил название метода гипербарической оксигенации (ГБО). Были сконструированы специальные барокамеры для облучения больного в атмосфере кислорода под избыточным давлением, которые проходили первые клинические испытания в 1960-70 годах. Впоследствии были разработаны методики усовершенствования метода оксигенации радиотерапии, хотя в настоящее время он используется не столь часто.

- гипоксирадиотерапия (ГРТ)

Данный термин был введен в 1973 году С.П.Ярмоненко и соавторами для обозначения метода лучевого лечения больных на фоне вдыхания газовых смесей с пониженным содержанием кислорода (по сравнению с воздухом). Еще в 1950е годы после открытия важной роли

опухолевого гипоксии в повышении радиорезистентности новообразований была поставлена задача научиться выравнять оксигенацию неопластических и нормальных тканей. Хотя поначалу исследователи пытались сделать это за счет ГБО, тогда же было предложено применить и альтернативный метод: сделать гипоксичными и нормальные ткани. Достигалось это при опухолях конечностей наложением жгута (турникетная гипоксия) или лигатуры на питающие ткань сосуды, что давало возможность увеличения подводимой к опухоли дозы излучения. Впоследствии разрабатывались иные методы создания гипоксии в окружающих опухоль тканях. Так, предложено создавать гипоксию нормальных тканей путем вдыхания газовых смесей с низким содержанием кислорода. Исследования еще 1950х годов показали, что облучение животных в смеси воздуха и азота или в воздухе, но при низком давлении кислорода приводит к меньшей гибели здоровых тканей.

Опыт использования ГРТ показывает, что дыхание смесью, содержащей 10% кислорода в течение самого протяженного сеанса облучения, т.е. 10-12 минут, хорошо переносится больными, и проявлений осложнений от самой гипоксии в литературе не отмечено, индивидуальная непереносимость зафиксирована у малого процента больных (4-5%). Во всех клинических испытаниях по ГРТ отмечено снижение частоты и тяжести лучевых реакций. Защитное действие газовой смеси, содержащей 10% кислорода, позволило повысить подводимые к очагу дозы на 20-25%.

- гипертермия.

В последние годы стало общепринятым считать гипертермию наиболее перспективным агентом для повышения эффективности лучевого и комбинированного лечения онкологических больных. Это связано с тем, что гипертермия обладает многосторонним биологическим действием, позволяющим некоторым авторам рассматривать ее в качестве ещё одного метода лечения опухолей, наряду с хирургическим, лучевым и лекарственным. Конечно, самостоятельное использование гипертермии в

лечении рака весьма ограничено, но в сочетании с другими видами терапии и особенно лучевым методом она может существенно повлиять на результаты локо-регионального контроля, особенно при резистентных и местнораспространённых формах новообразований. Высокая эффективность гипертермии (ГТ) как адъюванта лучевого метода лечения обусловлена несколькими обстоятельствами, среди которых следует указать следующие:

1) ГТ обладает собственным повреждающим действием на клеточном уровне, причём эффект зависит от температуры и продолжительности нагрева, что требует, как и для случаев применения ионизирующей радиации, возможности локализовать воздействие в объеме опухоли. При этом в действии ГТ важна не сама температура, а «доза тепла», которая определяется как температурой, так и продолжительностью нагрева.

2) ГТ наряду с повреждающим действием характеризуется значительным радиосенсибилизирующим эффектом вследствие временного нарушения процессов репарации, что приводит к значительному повышению клеточной радиочувствительности.

Принято считать, что нижняя граница «гипертермического диапазона» температур – 40-41*, когда при относительно продолжительном воздействии, не превышающем продолжительность клеточного цикла (порядка нескольких часов) наблюдается тепловая радиосенсибилизация. При переходе к температурам 42-43* для многих клеток млекопитающих наблюдается ускорение тепловой гибели клеток при повышении температуры всего на 1 градус С.

3) В отличие от действия ионизирующей радиации при нагревании снижение концентрации кислорода в тканях не приводит к ослаблению повреждающего и радиосенсибилизирующего эффекта. Таким образом, ГТ может позволить преодолеть радиорезистентность гипоксических опухолевых клеток.

4) Для ГТ наблюдается другая зависимость чувствительности от стадии клеточного цикла, чем та, которая характерна для действия ионизирующей радиации. Так, наибольшей радиорезистентностью отличается период синтеза ДНК – а при нагревании он как раз более чувствителен! Поэтому ГТ выступает как идеальный адъювант, сглаживающий колебания в выживаемости клеток опухоли в зависимости от стадии цикла.

Следует отметить, что наряду с радиосенсибилизирующим действием ГТ повышает противоопухолевый эффект многих химиопрепаратов. В некоторых случаях гипертермическое усиление эффекта химиопрепаратов эквивалентно повышению их концентрации в опухоли в несколько раз.

Различают два вида ГТ: общую и локальную. Наибольшую историю имеет аппаратура для проведения сеансов общей ГТ, которая реализовывалась путем нагревания всего тела (кроме головы) больного (в условиях наркоза) водой, расплавленным парафином, инфракрасными лампами. В таких условиях можно повысить температуру тела, но лишь до 41-41,5* максимум. При этом лучевое лечение практически никогда не проводится, чаще подобные сеансы комбинируют с химиотерапией, с паллиативной целью, например, у больных с множественными метастатическими поражениями. Локальная же ГТ, при которой нагревается лишь участок тела с опухолью, значительно легче переносится больным и, главное, это воздействие практически всегда сочетается с облучением. Все установки для локальной ГТ включают в себя 4 обязательных компонента: генератор теплового излучения, аппликаторы для подведения энергии к ткани, термометрическая система для регистрации температуры в тканях, компьютерная система.

Кроме вышеперечисленных методов физической радиомодификации, применяются также и следующие: воздействие магнитным полем (наиболее часто с целью радиомодификации

применяется вихревое магнитное поле), световыми волнами видимого спектра, лазером, пониженными температурами, озоном и др.

2. Методы химической радиомодификации.

Говоря о химической радиомодификации, мы имеем в виду использование каких-либо химических веществ в комбинации с облучением для усиления поражаемости опухолевых клеток. Подобные комбинации известны уже довольно давно, и одними из первых в практической радиотерапии начали применяться химические радиосенсибилизаторы гипоксических клеток.

- электронакцепторные вещества.

Впервые подобные препараты были обнаружены Adams и Cooke в 1969 году; учёные показали, что некоторые соединения способны выполнять роль кислорода и усиливать степень радиационного поражения. Они также показали, что степень эффекта определяется сродством соединения к электронам. Предположили, что радиосенсибилизаторы попадают в опухоли с током крови и, в отличие от кислорода, который быстро метаболизируется в клетках опухоли, способны к дальнейшей диффузии. Таким образом, они достигают гипоксических клеток, в которых и проявляют свой эффект.

В настоящее время считают, что ЭАС в некотором роде имитируют действие кислорода, который принимает активное участие в первичных процессах радиационного повреждения клеток. M.Stratford (1982) предложено несколько вариантов механизма радиосенсибилизации. К примеру, модель прямого действия ЭАС на гипоксические клетки, когда сенсибилизатор выступает как ловушка электронов, возникающих в результате ионизации макромолекул мишеней. Захватывая электроны, сенсибилизатор препятствует процессам нейтрализации, увеличивая тем самым количество радикалов в молекулах.

Первые клинические исследования радиосенсибилизаторов были выполнены на опухолях мозга с применением метронидазола. Вслед за

ними в конце 1970 гг. наступил период активных исследований всех возможностей мизонидазола. Однако в большинстве исследований не удалось продемонстрировать существенного увеличения эффективности радиационного воздействия, хотя для некоторых групп больных был получен положительный эффект. Наиболее вероятное объяснение тому – низкие дозы препарата по причине наличия нейро-и гепатотоксического эффектов. Поэтому упорно проводился поиск более перспективных в плане эффективности сенсбилизации и снижения токсичности препаратов. В настоящее время таковыми считаются этанидазол, пимонидазол, ниморазол и доранидазол, а также саназол, исследования с которым проводятся в испытаниях III фазы.

- препараты, позволяющие повысить содержание гемоглобина крови – эритропоэтины

Хорошо известно, что содержание гемоглобина в крови служит важным прогностическим признаком результатов лучевой терапии некоторых опухолей, особенно плоскоклеточного рака. У больных с низким уровнем гемоглобина отмечен низкий уровень локорегионарного контроля над опухолью и вероятности выживания. Хотя хорошо документированные причинно-следственные взаимоотношения между содержанием гемоглобина, степенью оксигенации опухоли и её реакцией на облучение не установлены, тем не менее, вероятно, что таковые все-таки существуют. Один из способов относительно быстро увеличить содержание гемоглобина заключается в назначении эритропоэтина. В отличие от переливания крови при этом содержание кислорода постепенно увеличивается со временем. Правда, клинические испытания с эритропоэтинами на фоне лучевой терапии не принесли каких-либо впечатляющих результатов, возможно, это дело будущих исследований.

- терапевтические агенты, воздействующие на степень васкуляризации опухоли

Кровоснабжение опухоли является одним из основных факторов, определяющих развитие гипоксии. Сосудистая система опухоли развивается из сосудов здоровых тканей в процессе ангиогенеза. Он же играет важную роль в росте опухоли. Однако сосудистая система опухоли носит примитивный характер и организована хаотично. Часто она не соответствует потребности опухоли в кислороде, что и приводит к развитию гипоксии. Эта несовершенная сосудистая система представляет собой мишень для терапевтических воздействий, и в настоящее время распространены два подхода.

Первый, и наиболее популярный, состоит в использовании препаратов, предотвращающих ангиогенез (антитела против фактора роста эндотелия сосудов – анти-VEGF – к которым относится бевацизумаб, ингибиторы протеолиза, ингибиторы функции эндотелия и др.), а второй включает терапевтические мероприятия, которые специфически разрушают уже существующую систему сосудов. Хотя препараты обоих типов проявляют противоопухолевое действие при изолированном применении, при совместном использовании с облучением наблюдалось существенное увеличение их эффективности.

- совместное применение лучевой и химиотерапии

В настоящее время именно химиолучевое лечение – это стандарт лечения больных с опухолями таких локализаций, как голова и шея, шейка матки, прямая кишка, пищевод, лёгкое. Совместное применение этих двух методов приводит к существенному увеличению общей выживаемости в тех случаях, когда лучевая терапия оказывается эффективной. Является ли повышение эффективности и проявление побочных эффектов следствием простой аддитивности двух эффективных терапевтических процедур или же между ними происходит более сложное взаимодействие на молекулярном уровне?

Итак, во взаимодействии между лучевой и химиотерапией прослеживаются следующие факторы:

- фактор последовательности – это понятие применяется для описания применения лучевой и химиотерапии для воздействия на опухоли, расположенные в разных анатомических отделах. Например, комплексное лечение рака молочной железы, когда хирургия и лучевая терапия направлены на локо-регионарный контроль, а адъювантная химиотерапия – на борьбу с микрометастазами. Если при подобной последовательности действительно отмечается улучшение результатов лечения, то оптимальным является такой путь применения лучевой и химиотерапии, когда они рассредоточены во времени, во избежание проявления побочных эффектов.

- фактор независимой гибели клеток и «совмещенной» токсичности

В данном случае при использовании двух эффективных терапевтических методов, даже в отсутствие взаимодействия между ними, реакция опухоли (гибель клеток) будет проявляться сильнее, чем для каждого метода в отдельности. Это иллюстрируется лечением болезни Ходжкина: при проведении химиотерапии и последующего облучения в дозе 36-40 Гр в среднем удается достичь долговременный лечебный эффект.

- фактор взаимодействия на клеточном и молекулярном уровнях – именно ему уделяется наибольшее внимание ученых и клиницистов. При взаимодействии лучевой и химиотерапии на клеточном и молекулярном уровнях суммарный эффект становится больше, чем сумма эффектов каждого из использованных методов. Считается, что наиболее вероятные механизмы этого взаимодействия следующие:

1) *увеличение повреждений ДНК/хромосом и их репарация.* Показано, что некоторые распространённые препараты ингибируют репарацию радиационных повреждений ДНК и/или хромосом (цисплатин, блеомицин, доксорубицин и др.)

2) *синхронизация клеточного цикла.* Подавляющее большинство химиотерапевтических агентов представляют собой ингибиторы

клеточного деления и поэтому проявляют активность в пролиферирующих клетках. Вследствие такой избирательной токсичности, связанной с фазами клеточного цикла, выжившие опухолевые клетки оказываются синхронизированными. Если облучение приходится на момент, когда эти синхронизированные клетки достигли наиболее радиочувствительной фазы (G2 – митоз), то может наблюдаться сильное потенцирование радиационного эффекта. Однако применять такой синхронизирующий эффект в клинических условиях практически невозможно.

3) *усиление апоптоза*. Многие химиотерапевтические агенты (например, антиметаболиты) способны запускать один или несколько процессов, приводящих к апоптозу, запрограммированной интерфазной гибели клеток. Если такие препараты применять совместно с облучением клеток независимо от фазы цикла, это может способствовать их включению в ДНК и запуску апоптоза.

4) *реоксигенация*. В ряде экспериментов было показано, что спустя несколько часов после введения таксола величина парциального давления кислорода в опухоли увеличивалась. Подобная реоксигенация опухоли, прогрессирующая со временем, сопровождалась увеличением её радиочувствительности по сравнению с контролем.

5) *ингибирование клеточной пролиферации*. Есть предположение, что механизм взаимодействия между препаратами и лучевой терапией заключается в ингибировании клеточной пролиферации, которое происходит в интервале между фракциями. Такое взаимодействие гораздо менее чувствительно к величине интервала между введением препарата и облучением, при условии, что препарат вводят в определённый момент времени, лучше всего ближе к концу курса облучения, когда запущен процесс репопуляции опухолевых клеток.

Одновременное назначение лучевой и химиотерапии приводит к усилению ранних токсических эффектов в здоровых тканях за счёт ингибирования пролиферации стволовых клеток или клеток-

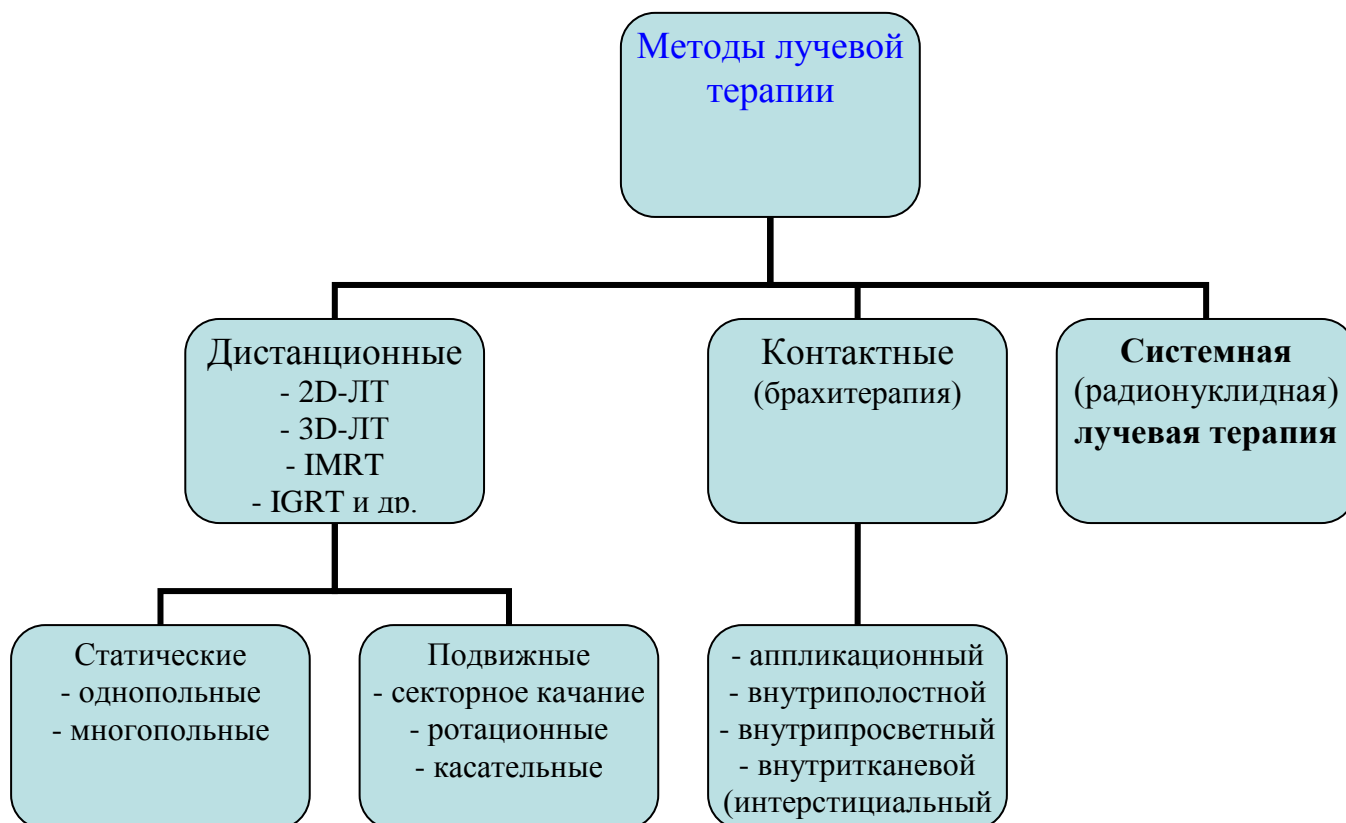
предшественников. Поздние токсические эффекты также увеличиваются, причем, при ингибировании репарации ДНК и за счёт специфического механизма токсичности лекарств для наиболее чувствительных тканей (например, доксорубин для сердца при облучении грудной клетки). Но, тем не менее, химиолучевое лечение прочно вошло в практику врача-радиотерапевта и является стандартом лечения многих злокачественных опухолей.

Контрольные вопросы:

1. Что такое радиомодификация?
2. Дайте классификацию методов радиомодификации.
3. В чем состоит сущность метода гипертермии?
4. Сущность и эффективность метода гипоксиреадитерапии.
5. Механизмы взаимодействия ионизирующего излучения и лекарственных препаратов.
6. В чем состоит логика и основная проблема химиолучевого лечения?

Классификация методов лучевой терапии.

Существующие методы облучения больных разделяют на следующие группы:

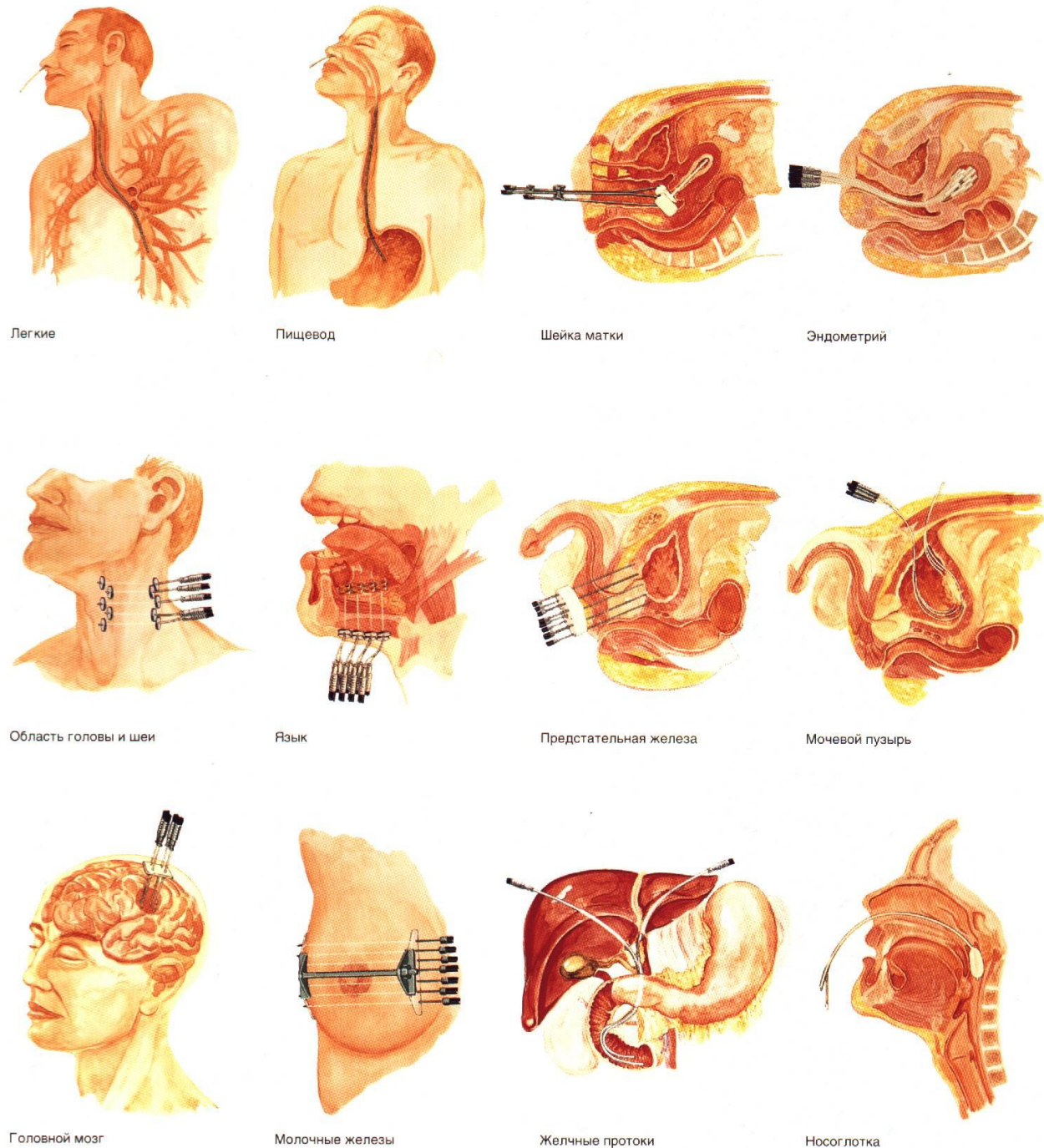


Дистанционное облучение означает, что источник излучения находится на расстоянии от больного.

При **контактных методах** источник излучения прилежит к патологическому очагу и непосредственно контактирует с ним. Это осуществляется путем размещения радиоактивных источников на поверхности облучаемого участка (аппликационный метод), введения их в полость органа (внутриполостной и внутрипросветный методы) или непосредственно в ткань опухоли.

Рис. 4. Разновидности брахитерапии.

БРАХИТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ



Внутриполостная брахитерапия предполагает размещение источника, помещённого в специальные эндостаты, в естественных полостях организма

(матка, прямая кишка, полость рта, носо- и ротоглотка и т.д.).

При внутритканевой брахитерапии источник ионизирующего излучения располагают непосредственно в тканях организма с помощью направляющих игл (интрастатов).

При аппликационной брахитерапии источник размещают непосредственно на коже или слизистых пациента с помощью поверхностных аппликаторов.

К сожалению, в нашей стране внутриволостную лучевую терапию в комплексном лечении злокачественных опухолей, кроме гинекологического рака, используют ограниченно: при раке пищевода и прямой кишки - редко, трахеи и бронхов - практически никогда. Вместе с тем социальный заказ на сочетанное лучевое лечение опухолей трахеи и бронхов чрезвычайно широк.

Клинические ситуации многообразны: состояние после пневмонэктомии и наличие опухоли в бронхах оставшегося легкого; несколько зон поражения в бронхах, что влечет за собой необходимость проведения дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) значительных объемов легочной ткани; рецидив в культе бронха после комбинированного лечения, рецидив рака трахеи после хирургического и комбинированного лечения и многие другие.

Требуют дифференцированного подхода к планированию и проведению лучевой терапии пациенты, у которых выполнена паллиативная операция с наличием опухоли по линии резекции бронха. В случаях, когда отсутствуют внутригрудные метастазы на всю локорегионарную зону достаточно подведение СОД до 40-46 Гр, а на культю бронха - до 70 Гр, что при ДЛТ чревато развитием лучевых повреждений. В описанных и некоторых других ситуациях обеспечить стойкий локальный эффект с минимальным повреждением нормальных тканей при использовании стандартных методик дистанционного облучения невозможно, в связи с чем результаты лечения вряд ли могут удовлетворить клиницистов.

Учитывая низкую толерантность органов грудной полости, при раке трахеи и бронхов, СОД при наружном облучении, как правило, не превышает 60 Гр, что при высоко- и умеренно-дифференцированном плоскоклеточном, аденогенном и аденокистозном раках не обеспечивает стойкого локального контроля и в большинстве случаев позволяет достичь лишь паллиативного эффекта. Вместе с тем при осложненном течении местно-распространенного опухолевого процесса (стеноз бронха и/или пневмонит, обусловленный выраженном стенозом трахеи и крупных бронхов, а также кровотечение из опухоли) в ряде случаев препятствуют реализации ДЛТ.

С этих позиций представляет особый интерес метод внутрисосудистой лучевой терапии. Градиент дозы позволяет сочетать ВПЛТ и наружное дистанционное облучение. Таким способом можно значительно увеличить подводимую непосредственно к опухоли дозу ионизирующего излучения без повреждения окружающих нормальных тканей.

Системная, или радионуклидная, терапия может быть охарактеризована как селективная доставка дозы ионизирующего излучения к определённому органу-мишени. При этом воздействие на окружающие здоровые ткани и, соответственно, возможные поздние осложнения весьма и весьма ограничены. Лечение может быть как системным, так и локо-региональным, и в первом случае оно объединяет в себе преимущества селективности (как дистанционная лучевая терапия или брахитерапия) с системностью (как химиотерапия). Доказанная эффективность метода и минимальная токсичность делает его в ряде случаев незаменимым; в целом лечение хорошо переносится больными, а многочисленные исследования уже показали, что радионуклидная терапия несёт низкий риск развития лейкемии и вторичных опухолей, нежели химиотерапия либо наружное облучение.

История применения радионуклидной терапии как разновидности терапевтической ядерной медицины насчитывает вот уже более 70 лет. Фосфор-32 впервые был использован с лечебной целью у больных с

костными метастазами в 1936 году, стронций-89 – в 1942. Радионуклиды могут использоваться и в составе тумороспецифических радиофармпрепаратов для лечения метастазов опухолей конкретных локализаций (например, рака щитовидной железы) либо первичных костных опухолей, в частности, остеосаркомы. Но наиболее распространённый вариант – применение остеотропных радиофармпрепаратов для воздействия на костные метастатические очаги, о чём и пойдёт речь ниже.

В идеале оптимальный в терапевтическом отношении радионуклид должен соответствовать следующим требованиям:

- обладать селективным захватом и пролонгированным удержанием в метастатическом очаге по сравнению с нормальной тканью;
- быстрым клиренсом из мягких тканей и нормальной кости;
- возможностью визуализации процесса распределения в организме с использованием традиционной сцинтиграфии;
- простотой процесса производства;
- радиохимической стабильностью;
- простотой транспортировки;
- адекватной стоимостью;
- низкой токсичностью;
- радиационной безопасностью.

Возможно, в настоящее время нет ни одного радиофармпрепарата, идеально соответствующего вышеуказанным требованиям, но, тем не менее, достаточно большой спектр радиоактивных изотопов применяется, и весьма успешно, с паллиативной целью – просто к выбору того или иного радионуклида желательно подходить творчески.

Остеотропные радионуклиды, их биофизические характеристики и клиническая эффективность

В таблице перечислены наиболее популярные и доступные для применения в системной лучевой терапии костных метастазов радиофармпрепараты, а также их физические характеристики. «Старина» фосфор-32, используемый в виде ортофосфата, и не менее проверенный временем стронций-89-хлорид являются чистыми бета-эмиттерами с относительно долгим периодом полураспада. Рений-186 гидроксиэтилендифосфонат (HEDP), рений-188 HEDP и самарий-153 этилендиаминтетраметилефосфонат (EDTMP) имеют значительно более короткие периоды полураспада, а также гамма-излучение в своём спектре, что позволяет обеспечить сцинтиграфическую визуализацию распределения радиофармпрепарата после его введения в организм больного. Максимальный пробег бета-частиц этих изотопов исчисляется миллиметрами, тогда как олово-117m в составе ДТРА (диэтилентриаминпентауксусной кислоты) и радий-223-фосфат, испуская поток электронов и альфа-частиц соответственно, обладают минимальным пробегом в тканях.

Таблица 4.

Остеотропные радиофармпрепараты и их физические характеристики

Радионуклид	Химическая форма	Период полураспада	Максимальная энергия	Максимальный пробег	Гамма-эмиссия
P-32	ортофосфат	14,3 дня	β 1,7 МэВ	8,5 мм	нет
Sr-89	хлорид	50,5 дней	β 1,4 МэВ	7 мм	нет
Re-186	HEDP	3,7 дней	β 1,07 МэВ	5 мм	137 кэВ
Re-188	HEDP	16,9 ч	β 2,1 МэВ	10 мм	155 кэВ
Sm-153	EDTMP	1,9 дней	β 0,81 МэВ	4 мм	103 кэВ
Sn-117m	ДТРА	13,6 дней	e 0,16 МэВ	0,3 мм	159 кэВ

Ra-223	фосфат	11,4 дня	α 5,78 МэВ	<10 нм	154 кэВ
--------	--------	----------	-------------------	--------	------------

Выбор радиофармпрепарата может определяться многими факторами, и прежде всего – клинической ситуацией, в частности, распространённостью метастатического процесса, размером очагов поражения в костях, состоянием костномозгового кровотока, о котором косвенно можно судить по анализам периферической крови; не будем забывать и о доступности тех или иных РФП. Например, пациенты с ограниченным количеством костных метастазов с умеренным болевым синдромом и достаточным резервом костномозгового кровотока могут быть успешно пролечены с использованием хлорида стронция-89 или ортофосфата фосфора-32. В другой ситуации, пациентам с распространённым метастатическим процессом, сниженной функцией костного мозга и/или крайней необходимостью максимально быстрого развития противоболевого эффекта вследствие выраженности болевого синдрома – им более предпочтительны Re-186-HEDP или Sm-153-EDTMP. В рекомендованных дозах все вышеуказанные радиофармпрепараты (может быть, за исключением миелотоксичного фосфора-32) могут быть использованы без высокого риска развития нежелательных побочных эффектов.

Интересно, что дозиметрические исследования после введения некоторых из обозначенных агентов показали весьма благоприятное распределение поглощённой дозы ионизирующего излучения между патологическим очагом, нормальной костью и костным мозгом (см. табл. 4), то есть костный метастатический очаг после одной инъекции радиофармпрепарата получает дозу, адекватную таковой после курса дистанционного облучения, тогда как нормальная кость и кровотоковая ткань облучаются в разы меньше! Это ли не величайшее преимущество радионуклидной лучевой терапии!

Таблица 5.

Распределение поглощённой дозы излучения в костном
метастатическом очаге, нормальной кости и костном мозге

Радионуклид	Активность	Доза в очаге	Доза в нормальной кости	Доза в костном мозге
Sr-89	150 МБк	35 Гр	2,6 Гр	1,7 Гр
Re-186-НEDP	1295 МБк	40 Гр	1,8 Гр	1,7 Гр
Sm-153-EDTMP	2590 МБк	87 Гр	17,5 Гр	4 Гр

Основным показанием к радионуклидной терапии являются рефрактерные боли вследствие наличия костных метастазов преимущественно остеобластического или смешанного типа рака предстательной железы и молочной железы, а также других опухолей в случае регистрации на сцинтиграмме выраженного захвата вокруг очага метастазирования. Как правило, причиной неэффективности лечения является неадекватный отбор пациентов; остеосцинтиграфия позволяет определить показания к радионуклидной терапии более точно.

Итак, суть применения остеотропных радионуклидов – в селективном подведении дозы ионизирующего излучения к очагам усиленной остеобластической активности с одновременным воздействием как на болезненные, так и на асимптоматические костные метастазы. Основной мишенью в костном метастазе для радиофармпрепарата является кристалл гидроксиапатита (Са-ОН-апатит), с которым он и образует комплекс. В настоящее время существует два основных химических класса терапевтических остеотропных радиофармпрепаратов – катионоактивные (аналоги кальция) и анионоактивные (фосфонаты). К первым относятся хлорид стронция-89 и хлорид радия-223, ко вторым – все остальные известные остеотропные радиофармпрепараты.

К настоящему моменту опубликовано огромное количество исследований, оценивающих эффективность различных остеотропных радиофармпрепаратов в паллиативном лечении больных с метастазами в кости. Однако результаты варьируются в весьма широких пределах, прежде всего по причине отсутствия идентичности при отборе пациентов, а также избранных параметров оценки. Как правило, наилучшие результаты лечения наблюдались у больных с множественными костными очагами остеобластического типа и выраженным болевым синдромом, но без явных механических нарушений (патологический перелом, компрессия спинного мозга). В целом же, положительный эффект данного вида паллиативного лечения был отмечен приблизительно у 75% больных, а у четверти всех пролеченных пациентов развивался полный противоболевой эффект. Временная вспышка болевого синдрома после введения РФП зарегистрирована примерно у половины больных; зачастую она является положительным прогностическим фактором, предвестником развития более выраженного противоболевого эффекта, хотя не все авторы поддерживают эту мысль. Наиболее часто встречаемое осложнение лечения – миелосупрессия, развивающаяся, как правило, на 2-6 неделе лечения, однако частота встречаемости и выраженность этого осложнения напрямую зависит от выбора радионуклида. Так, если при использовании фосфора-32 миелосупрессия наблюдается у большинства пациентов (вплоть до панцитопении), то применение олова-117m или радия-223, эмиттеров электронов и альфа-частиц с коротким и ультракоротким пробегом в тканях, приводит к развитию минимальной миелосупрессии у небольшого количества больных.

В таблице 6 приведены сводные данные в отношении эффективности лечения радиоактивными изотопами.

Таблица 6.

Эффективность радионуклидной лучевой терапии
(по данным литературы)

Радионуклид	Общий ответ	Полный ответ	Проявление эффекта	Продолжительность эффекта
Фосфор-32	50-87%	20%	5-14 дней	2-4 месяца
Стронций-89	49-90%	10-22%	2-4 недели	3-6 месяцев
Рений-186	50-92%	20%	2-7 дней	2-4 месяца
Рений-188	64-77%	22-26%	2-7 дней	2-6 месяца
Самарий-153	65-80%	Не установлено	2-7 дней	2-4 месяца
Олово-117m	60-83%	30%	2 дня - 4 недели	Не установлено

Один из первых радионуклидов, что прочно вошёл в повседневную практику лечения опухолевых (и неопухолевых) заболеваний человека – радиоактивный йод-131. Миллионы пациентов со злокачественными и доброкачественными опухолями щитовидной железы получали лечение этим радионуклидом на протяжении пятидесяти с лишним лет, и по сей день больным высокодифференцированным раком щитовидной железы в большинстве случаев показан данный вид терапии, хотя к назначению йода-131 в настоящее время подходят гораздо более осторожно, нежели ранее. Но для начала постараемся определить масштабы проблемы и, соответственно, постичь действительную актуальность данного вопроса.

Первые результаты использования радиоактивного йода для лечения больных метастатическим раком щитовидной железы были опубликованы

ещё в 1948 году Seidlin et al. Тогда препарат йода-131 был назначен больному с клиническими проявлениями гипертиреозидизма несмотря на выполненную тотальную тиреоидэктомию по поводу рака щитовидной железы. Диагностическое сканирование после проведённого лечения выявило накопление препарата в лёгочных метастазах. Вслед за этим сообщением последовало множество других, подтверждающих тот факт, что метастазы рака щитовидной железы способны накапливать радиоактивный йод.

Несколько исследовательских групп в США и Европе начали оценку безопасности и эффективности данного подхода – радионуклидной терапии йодом-131 в послеоперационном периоде – в начале 1950-х годов прошлого века. Эти первопроходцы обнаружили следующую закономерность: усиленный захват йода наблюдается при повышении уровня сывороточного тиреотропного гормона (ТТГ), что в свою очередь отмечалось при отмене назначения гормонов щитовидной железы таким пациентам. Попытки введения экзогенного бычьего ТТГ не увенчались успехом вследствие выраженности аллергических реакций и появления блокирующих антител, которые значительно снижали эффективность последующих курсов лечения.

К началу 1960-х годов стало ясно, что радиоактивный йод-131 способен разрушать метастазы рака щитовидной железы и даже увеличивать продолжительность жизни таких больных. Однако осложнения радионуклидной терапии йодом-131, включающие, прежде всего, угнетение функции костного мозга, подавление функции гонад, реактивное воспаление слюнных желёз и даже, в редких случаях, развитие лейкемии, заставили более настороженно относиться к назначению данного вида лечения.

Но в 1970-х годах концепция использования радиоактивного йода-131 с целью абляции оставшейся после радикальной операции части щитовидной железы стала весьма популярной. Увидел свет целый ряд публикаций, подтверждающих эффективность такого подхода. Так, исследование Mazzaferrì et al. стимулировало более широкое применение йода-131 для радиоабляции остатка щитовидной железы и эрадикации микроскопических

очагов опухоли, не определяемых доступными диагностическими методами. Nau et al. зарегистрировали неуклонное увеличение использования йода-131 в терапии рака щитовидной железы в клинике Мейо в 1970-х годах, связанное с упрощением и большей доступностью процесса приготовления радиофармпрепарата. Schlumberger et al. показали, что радиоактивный йод-131 способен успешно ликвидировать микронодулярные очаги в лёгких, особенно у молодых пациентов с изначальным диагнозом высокодифференцированной аденокарциномы щитовидной железы, но в то же время относительно неэффективен при наличии крупных метастатических поражений, особенно в костях.

Применение йода-131 до сих пор считается одной из основ в лечении рака щитовидной железы, однако подходы к назначению этого препарата претерпели определённые изменения за прошедшие 50 лет. Возрастающая настороженность, связанная с возможными ранними и отсроченными осложнениями подобного лечения, а также крайне низкая эффективность при генерализованном метастатическом раке привели к большей предусмотрительности и даже некоему консерватизму в использовании радиоактивного йода-131. В сожалении, большое количество агрессивных опухолей щитовидной железы (недифференцированный или медуллярный рак) не чувствительны к воздействию радиоактивным йодом-131, поэтому для повышения эффективности их лечения необходим поиск альтернативных подходов.

Пока же радиоактивный йод применяется по нескольким показаниям, которые и будут перечислены ниже.

1) Йод-131 для абляции остатка щитовидной железы.

Применение радиоактивного йода-131 в раннем послеоперационном периоде насчитывает почти полувековую историю. Основной целью абляции является разрушение всех микроскопических опухолевых очагов, а также

оставшейся нормальной ткани щитовидной железы после хирургической тиреоидэктомии. Согласно теоретическим предпосылкам, если ликвидировать все нормальные клетки щитовидной железы, единственным источником продукции тиреоглобулина останутся опухолевые клетки, что позволит сделать сывороточный тиреоглобулин более специфическим опухолевым маркером. Кроме того, если нормальная ткань щитовидной железы разрушена полностью, зарегистрированное обычными методами удержание радиоактивного йода в области шеи может служить явным признаком резидуальной опухоли щитовидной железы. Наконец, если микрометастатические отсеки высокодифференцированного рака щитовидной железы действительно уничтожены, можно ожидать снижение риска локального рецидива и, возможно, увеличение общей выживаемости. В настоящее время данные умозаключения вызывают большое количество споров, поскольку имеется явный недостаток исследований, способных подтвердить либо опровергнуть их. Тем не менее, методика абляции остатка щитовидной железы широко принята в США и Европе и, более того, поддерживается несколькими научными медицинскими сообществами, хотя её применение должно быть основано на оценке риска локального рецидива.

До проведения абляции, как правило, необходимо воздержание от гормонотерапии тироксином после тотальной тиреоидэктомии в течение 4-6 недель для увеличения уровня эндогенного тиреотропного гормона, что стимулировало бы захват радиоактивного йода-131 клетками щитовидной железы. Во многих центрах, где данный вид лечения традиционен, считается, что пациент готов к процедуре абляции, если уровень ТТГ достигает 25-30 мЕ/л. Существует множество вариаций стандартного протокола лечения, например, с использованием трийодтиронина или низких доз тироксина (2/3 стандартной замещающей дозы) для минимизации симптомов гипотиреоза и в то же время возможности увеличения продукции тиреотропного гормона до уровня 25 мЕ/л.

Учёные Memorial Sloan-Kettering предполагают, что процедура абляции остатка щитовидной железы может быть успешно отвергнута в плане лечения пациентов с высокодифференцированной солитарной аденокарциномой щитовидной железы менее 1,5 см в наибольшем измерении без вовлечения регионарных лимфоузлов, претерпевших полную резекцию опухоли. Наоборот, больным с опухолью размером более 1,5 см либо пациентам с очагом любого размера и явным поражением лимфоузлов, экстрагитреоидальным распространением или мультицентрическим ростом, а также при условии неполной резекции, проведение послеоперационной абляции показано без сомнений. Впоследствии крайне желательно всем этим пациентам провести сканирование всего тела для исключения возможных, не диагностированных ранее, отдалённых метастазов.

2) Радиоактивный йод-131 при локорегиональных рецидивах

Рецидивы в локорегиональных лимфатических узлах, как правило, обнаруживаются при физикальном обследовании пациентов или при ультразвуковой сонографии, они выявляются у 15-20% всех больных высокодифференцированным раком щитовидной железы. При положительном результате тонкоигольной пункционной биопсии увеличенных лимфоузлов методом выбора представляется хирургическая резекция. Однако при раннем обнаружении подозрительных мелких лимфоузлов или каких-либо других малых образований, скажем, весьма чувствительным методом ультразвукового доплеровского исследования, возможно также применение радиоактивного йода. Учёные Института Густава Русси показали, что малые метастазы в лимфатических узлах (менее 1 см в диаметре) могут быть благополучно излечены одним радиоактивным йодом-131, и лишь в том случае, если патологический захват йода во время диагностического исследования или патологические признаки, выявляемые при ультразвуковом исследовании области шеи, не уходят после 2-3 курсов

лечения, стоит рассмотреть вопрос о хирургическом иссечении. Крупные метастазы в лимфоузлах шеи (более 1 см), как правило, лишь частично отвечают на лечение радиоактивным йодом, а посему операция должна быть предложена, прежде всего, как терапия первой линии.

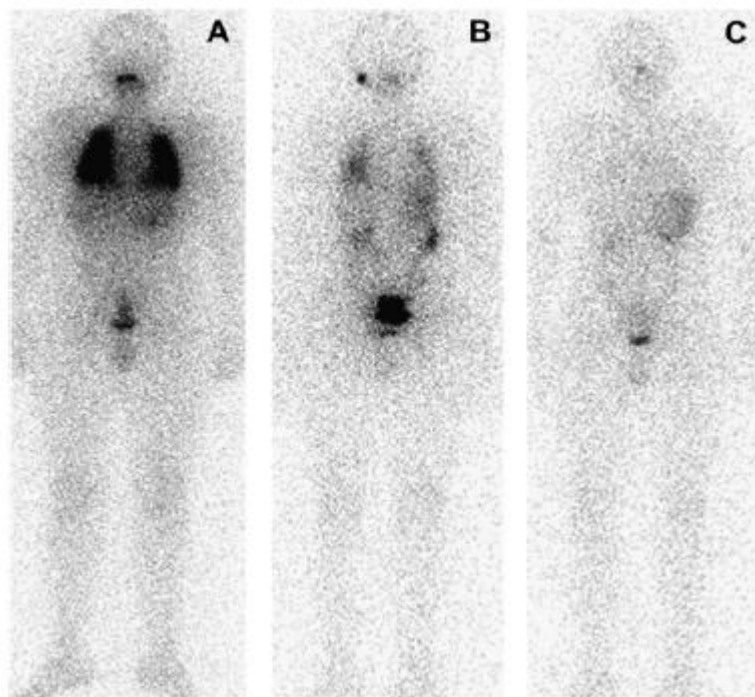
3) Радиоактивный йод-131 в лечении отдалённых метастазов

Наиболее часто данный вид опухоли метастазирует в лёгкие и кости, и происходит это, как правило, гематогенным путём. Терапия йодом-131 применялась в лечении отдалённых метастазов высокодифференцированного рака щитовидной железы в течение 50 лет и более. Стандартной процедурой, предшествующей лечению, является отказ от использования гормонов щитовидной железы с целью поднятия уровня ТТГ. И опять-таки нет очевидных данных, что более высокие уровни ТТГ (свыше 25-30 мЕд/л) обеспечивают лучшие результаты радионуклидной терапии. Назначаемые дозы препарата могут быть определены либо эмпирическим путём (как правило, от 3.7 до 11.1 ГБк), либо в соответствии с дозиметрическими исследованиями.

Schlumberger et al. в ретроспективном анализе результатов лечения 394 больных с отдалёнными метастазами рака щитовидной железы, которые были пролечены с помощью радиоактивного йода-131, показали, что у 46% пациентов определялось полное отсутствие захвата радиофармпрепарата после проведённого лечения; у них же зарегистрированы наилучшие показатели выживаемости. Факторами, определяющими лучший ответ на лечение, явились молодой возраст и малый размер очагов, особенно в случае диффузных микроскопических очагов в лёгких. Эти данные были подтверждены последующими исследованиями.

Рис. 5 Пример успешного лечения множественных метастазов рака щитовидной железы в лёгких методом повторных введений радиоактивного йода 131: А) сцинтиграфия до начала лечения: диффузный захват йода-131 вследствие диффузного поражения лёгких; В) сцинтиграфия после двух

введений йода-131, указывающая на уменьшение захвата радиоактивного йода-131; С) после трех введений радиофармпрепарата: отсутствие захвата йода, означающее полный эффект лечения



Контрольные вопросы:

1. Дайте определение дистанционной и контактной лучевой терапии.
2. В лечении опухолей каких локализаций применяется внутрисполостной метод? Внутрисполостная лучевая терапия? Интерстициальное облучение?
3. В чем сущность системной лучевой терапии?
4. В чем основные преимущества системной лучевой терапии по сравнению с дистанционным облучением?
5. Каковы основные показания к применению радиоактивного йода-131?

Структура курса лучевой терапии: предлучевой и лучевой период.

Любое и, в частности, лучевое лечение может быть начато только после всестороннего обследования больного. Получение подробной диагностической информации позволяет решить вопрос о возможности и целесообразности лучевой терапии и составить план лечения. В идеале вся программа будущего лечения больного, первичного или пациента с рецидивом заболевания, обговаривается на консилиуме в составе мультидисциплинарной команды врачей, в которую входят: хирург, радиотерапевт, химиотерапевт, при необходимости – врачи смежных специальностей (диагносты, анестезиологи и др.)

Лучевая терапия может быть успешной лишь при облучении всей опухоли в необходимой дозе и в оптимальные сроки. Это главное условие эффективного лечения. Если в опухоли сохранятся жизнеспособные клетки, то через некоторое время они могут обусловить возникновение рецидива или метастазов. На успех лечения существенно влияет и степень распространения опухолевого процесса к началу облучения. Чем больше опухоль, тем хуже результаты лечения при прочих равных условиях.

При общем выраженном истощении больного, а также наличии выраженной сопутствующей патологии лучевая терапия ничего, кроме вреда, не принесёт. Сопутствующие воспалительные процессы осложняют проведение курса облучения. Все это подчеркивает необходимость строго определения показаний и противопоказаний к лучевой терапии.

Основные цели, которые преследуют врачи, проводя лучевое лечение, состоят в следующем.

Радикальное лечение предусматривает полное уничтожение опухолевых элементов, как в первичном очаге, так и в зонах возможного

метастазирования. При этом к опухолевому очагу, как правило, подводятся максимально возможные дозы (с учетом чувствительности окружающих тканей), а для обработки зон регионарного метастазирования – несколько меньшие (46-50 Гр).

Паллиативное лечение направлено на продление жизни больного и улучшение качества его жизни, нормализацию его состояния за счет задержки дальнейшего роста опухоли на тот или иной срок. Данное лечение преследует цель снять тяжелые клинические симптомы, обусловленные локализацией опухоли и формой её распространения (например, устранение компрессии спинного мозга при метастазах в позвоночник, болей при метастатическом поражении костей, уменьшение проявлений синдрома сдавления верхней полой вены при наличии опухоли средостения, прекращение кровоточивости из язв опухолевого характера и т.д.)

Но уничтожение всех элементов опухоли и восстановление нарушенных функций организма редко достижимы при применении одного метода лечения. Поэтому современное лечение злокачественных опухолей является, как правило, комбинированным (в сочетании с операцией или химиотерапией) или комплексным (использование 3 и более методов специального лечения). **Применение лучевой терапии на предоперационном этапе** направлено на уменьшение размеров опухоли, перевод нерезектабельной опухоли в операбельное состояние, девитализацию опухолевых клеток и предупреждение их рассеивания в операционной ране. При этом доза должна быть достаточной для того, чтобы вызвать гибель большей части клеток опухоли и тем самым предотвратить диссеминацию их во время операции, но и не вызывать заметных изменений в нормальных тканях, приводящих к нарушению процессов заживления послеоперационных ран и увеличению послеоперационной смертности.

Задачи **послеоперационной лучевой терапии** – 1) «стерилизация» операционного поля от рассеянных в процессе оперативного вмешательства злокачественных клеток и их комплексов; 2) воздействие на зоны

субклинического распространения опухоли либо на остаточную опухоль, определяемую визуально или микроскопически. Теоретически, с учетом механизма действия ионизирующего излучения на нормальные и опухолевые ткани проведение послеоперационного облучения представляется менее целесообразным, чем предоперационного. Это связано с тем, что наличие воспалительных явлений в зоне выполнения оперативного вмешательства, нарушение крово-и лимфоснабжения приводят к задержке поступления кислорода к опухолевым клеткам. Одновременно радиочувствительность нормальных тканей в состоянии регенерации повышается (а именно их в большом объёме необходимо включать в мишень для послеоперационного облучения, так как нужно воздействовать на ложе опухоли, послеоперационный рубец и зоны регионарного метастазирования). Все это приводит к заметному уменьшению радиотерапевтического интервала. К тому же существует потенциальная опасность активного роста диссеминированных опухолевых клеток в случаях отсрочки начала облучения из-за нарушения процессов заживления послеоперационной раны.

Однако, несмотря на вышеизложенное, есть и несомненные достоинства послеоперационной лучевой терапии:

- выбор объёма и методики облучения проводят на основе данных, полученных во время операции и после тщательного морфологического изучения удалённых тканей;

- отсутствуют факторы, оказывающие явное отрицательное влияние на заживление послеоперационной раны.

Для сохранения нормальных тканей наиболее часто в послеоперационном периоде используется методика традиционного фракционирования, по 1,8-2 Гр за сеанс до суммарной дозы 50-60 Гр, хотя в ряде ситуаций прибегают и к более интенсивным режимам фракционирования.

Существует вариант **интраоперационного облучения**, когда сразу после удаления опухоли проводится однократное облучение её ложа

рентгеновским излучением либо электронным пучком. При этом виде лучевого воздействия имеется реальная возможность добиться минимального облучения нормальных тканей и максимального – опухоли и зон регионарного метастазирования.

Из противопоказаний к лучевой терапии принято выделять абсолютные и относительные. Сконцентрируем внимание на **абсолютных противопоказаниях**, ибо они практически всегда однозначно свидетельствуют о невозможности проведения лучевой терапии в данный момент времени. К ним относятся:

- истощённое состояние больного (кахексия)
- наличие острого воспалительного процесса
- активный туберкулёз легких
- беременность
- показатели периферической крови: гемоглобин ниже 90 г/л, лейкоциты ниже $3,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты ниже 100×10^9 /л
- любые соматические заболевания в стадии декомпенсации
- перенесённый инфаркт миокарда или инфаркт мозга в первые 6 месяцев.

Присоставлении плана лучевой терапии используют три набора правил: общие правила лучевого лечения, специальные и особые правила. **Общие правила** постулируют принципы лучевого лечения всех больных злокачественной опухолью. Они в конечном итоге сводятся к требованию равномерного облучения опухоли и зон регионарного метастазирования в дозе, необходимой для полной резорбции опухолевых элементов, при условии минимального воздействия на окружающие нормальные ткани.

Специальные правила отражают современные принципы лучевого лечения данного заболевания; как правило, они содержатся в виде рекомендаций в мировых или национальных руководствах (например,

рекомендации Европейского общества медицинских онкологов по лечению рака легкого и т.д.)

Особые правила определяют наиболее рациональную тактику лечения конкретного пациента. Они предписывают составлять план лечения на основе всех сведений о пациенте, полученных до начала лечения. Если, например, решается вопрос о выборе суммарной дозы и интервалах между фракциями, то они выбираются с учетом не только морфологии опухоли, но и её локализации, стадии, темпов роста, наличия предшествующего облучения, состояния окружающих тканей, состояния больного и т.д.

Таким образом, при проведении лучевой терапии принимают во внимание физические, биологические и клинические факторы и прежде всего такие, как полный клинический диагноз, данные о радиотерапевтическом интервале, картину распределения поглощённой энергии излучения в теле больного при разных условиях облучения, возможность и целесообразность комбинации лучевых и нелучевых методов воздействия.

Курс лучевой терапии делят на три периода: предлучевой, лучевой и постлучевой.

1. Предлучевой период включает всестороннюю подготовку больного к облучению. Её следует начинать с психологической подготовки, разъяснить пациенту необходимость данного метода воздействия, его эффективность, возможные изменения самочувствия и некоторые лучевые осложнения. Нужно рассказать об особенностях режима питания и поведении. Беседа с больным – это важный компонент лечения, должный вселить в него чувство надежды и уверенность в правильном выборе.

В дальнейшем пациенту – при необходимости – назначаются витамины, санация облучаемых поверхностей и полостей, коррекция показателей крови и устранение воспалительного процесса при его наличии, рекомендуется более обильное питье и полноценный отдых.

Техническая предлучевая подготовка – комплекс мероприятий, предшествующих проведению облучения злокачественных опухолей. Когда установлен диагноз злокачественной опухоли у больного, получены все основные данные относительно распространённости первичного очага и наличия отдалённых метастазов (то есть, завершён диагностический процесс), и консилиум специалистов определил показания к проведению лучевой терапии - начинать лечение возможно лишь после качественной предлучевой подготовки. Она включает следующие взаимосвязанные последовательные этапы:

- 1) описание будущего лечения
- 2) выбор положения и метода иммобилизации больного
- 3) визуализация опухоли и определение облучаемых объёмов

Основная задача лучевой терапии – максимально сконцентрировать дозу ионизирующего излучения на опухоли, не затрагивая, по возможности, окружающие здоровые ткани и критические органы, повреждение которых может привести к необратимым процессам. Для этого необходимо максимально точно визуализировать опухоль, используя все возможные методы для этого (УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ (ПЭТ/КТ), ОФЭКТ, а также - осмотр при хирургической ревизии). Золотым стандартом визуализации вполне оправданно можно считать метод компьютерной томографии.

Важно: визуализация опухоли на предлучевом этапе должна быть произведена в условиях, абсолютно схожих с процессом будущего лечения (т.е. положение тела – неизменяемое, наполнение мочевого пузыря – одинаковое, дыхание – одинаковой интенсивности)

- 4) получение топометрических данных об анатомии органов в объеме, подлежащем облучению (клиническая топометрия)

По своей сути, клиническая топометрия – это система определения параметров мишени:

- линейных размеров
- площади
- объёма
- формы
- местоположения патологического очага
- синтопия с критическими структурами и здоровой тканью.

Её основная задача – объединить все данные об опухоли, полученные разными диагностическими методами, и представить их в виде топографо-анатомической карты в масштабе 1:1 для формирования полей облучения и разработки программы облучения с помощью различных компьютерных программ. Ещё в 60-е годы прошлого века были созданы первые симуляторы – рентгеновские установки, позволяющие провести предлучевую подготовку и симулировать будущий процесс облучения. Термин «симуляция» означает следующее: «заглянуть» в тело пациента так, как это сделает входящий пучок ионизирующего излучения. При этом возможно 2 пути:

1. «Взгляд» на симуляторе с использованием низкодозных Ro-лучей или КТ и последующая установка коллиматоров в соответствии с контурами опухоли (применяются рентгеновские или КТ-симуляторы). Это более простой, но более грубый вариант предлучевой подготовки (рис.1)
2. Виртуальная симуляция (проводится с применением современных компьютерных томографов и соответствующего программного обеспечения, позволяющего в короткие сроки создать множество изображений опухоли в разных проекциях и определить облучаемые объёмы с учётом индивидуальных особенностей (размеров, формы, распространённости и т.д.) (рис.6).

Рис.6. Пример рентгеновской симуляции при раке пищевода.

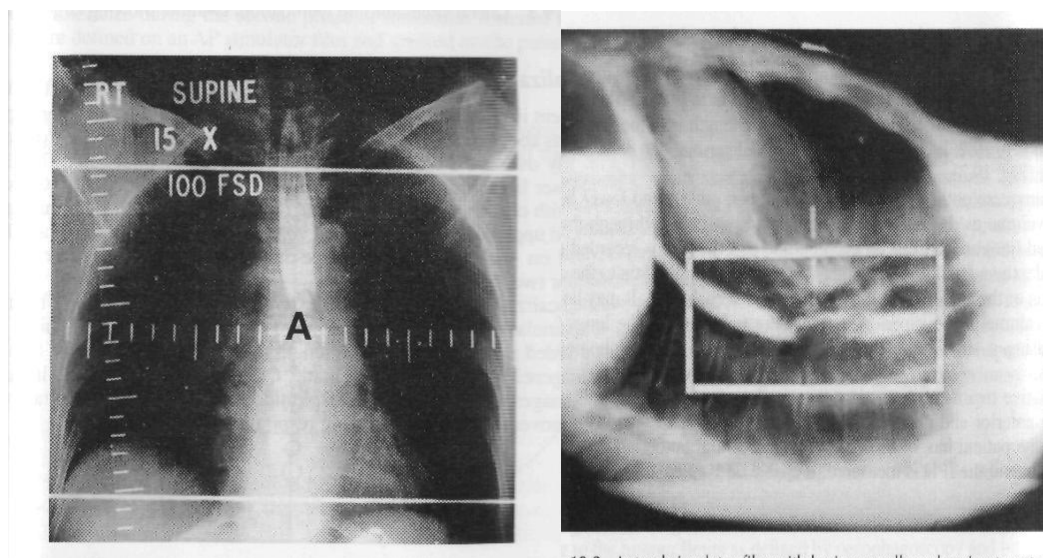


Рис.7. Пример виртуальной симуляции при раке лёгкого.



При составлении клинического задания на дозиметрическое планирование на основании клинического и топометрического обследований больного должны быть установлены: радикальный объем мишени, поглощенная доза, уровни лучевых нагрузок на окружающие здоровые органы и ткани, максимальные ограничения дозы в критических органах, предполагаемый временной режим облучения. С учетом возможностей радиационно-технического (аппаратурного) оснащения

отделения лучевой терапии и накопленного клинического опыта лечения опухолей различной локализации выбирают:

1. Вид излучения (аппарат для лучевой терапии)
2. Метод облучения (однополюсный или многополюсный, статический или подвижный, с открытыми полями или с применением формирующих устройств)
3. Суммарную дозу
4. Разовую очаговую дозу (режим фракционирования)
5. Радиомодификатор

Различают несколько режимов фракционирования дозы:

- 1) традиционный режим – облучение в разовой дозе 1,8-2,2 Гр 1 раз в сутки 5 дней в неделю
- 2) режим гипофракционирования (а) режим укрупнённого фракционирования с РОД – 3-5 Гр, 6 дней в неделю 4-10 фракций на курс; б) режим крупного фракционирования с РОД – 6-10 Гр, 1-3 фракции)
- 3) режим гиперфракционирования: облучение 2-3 раза в сутки, разовая доза за один сеанс может быть различна, например, 1,2 Гр, интервал – не менее 6 часов.

Другие режимы применяются реже. На этапе дозиметрического планирования с учетом данных топометрической карты и клинические задания инженер-физик проводит оценку дозного распределения с использованием вычислительной техники. Полученное в виде совокупности изолиний (изодоз) дозное распределение служит для определения таких параметров облучения, как разовая поглощенная доза, время облучения, размер поля облучения, расположение точки центрации осей пучков излучения и их направлений.

Раньше, при ручном расчете для получения суммарных дозных распределений использовали единичные карты изодоз, построенные с учетом различных физико-технических параметров пучков излучения для однородной тканеэквивалентной среды и условий облучения, содержащихся, как правило, в специальных атласах. Необходимые уточнения дозных распределений, связанные с неоднородностью облучаемого объема, наклонным падением пучка излучения и др., производили с помощью соответствующих формул, таблиц и графиков. Это был крайне трудоёмкий процесс. Наиболее перспективно в настоящее время использование специальных систем дозиметрического планирования, включающих компьютерный блок, устройства ввода и вывода данных, комплексное программное обеспечение различных методов лучевого лечения. Ввод всех необходимых для расчета данных (медицинских, физико-технических, дозиметрических) осуществляется через терминал (алфавитно-цифровой дисплей) и планшет-кодировщик. Расчет-суммацию производит компьютер в соответствии с выбранной программой облучения. Рассчитанное дозное поле после вывода на графический дисплей принимается врачом или, при неудовлетворительном решении, возвращается на перерасчет (система работает в диалоговом режиме, обеспечивающем выбор наиболее приемлемого дозного поля), затем с помощью печатающего устройства суммарное дозное распределение в графической форме (изодозные линии) наносится на топометрическую карту. Необходимым документом является также напечатанный протокол, содержащий все параметры облучения конкретного больного на выбранной терапевтической установке.

Технологическое обеспечение процедуры облучения включает тщательную укладку больного в соответствии с проведенной разметкой полей облучения и обозначением других ориентиров на коже больного; подробное описание всех технических параметров пучка излучения и перемещений головки аппарата и терапевтического стола с целью наиболее точного

наведения пучка на мишень; подбор готовых принадлежностей, формирующих поле облучения; изготовление шаблонов и по ним индивидуальных фигурных защитных блоков; разработку при необходимости способов устройств фиксации больного в процессе облучения.

На последнем этапе предлучевой подготовки проводят визуальный рентгенографический контроль соотношения геометрических параметров терапевтического пучка излучения и мишени. При контактных методах облучения, когда последовательно вводят в полость или внедряют в ткани неактивные эндостаты или интрастаты и источники излучения, обязательной частью предлучевой подготовки является рентгенографический контроль. Помимо этого, при первых сеансах облучения выполняют контрольные измерения подводимых доз либо непосредственно у больного, либо на специальных моделях — фантомах, имитирующих тело человека или отдельные его части. Необходим также периодический дозиметрический контроль радиационных параметров терапевтических пучков излучения.

2. Лучевой период. В течение лучевого периода, когда пациент непосредственно получает сеансы облучения, необходимо ежедневно следить за общим состоянием больного, состоянием его кожных покровов, особенно в области поля облучения, состоянием слизистых, периферической крови; проводить профилактику лучевых осложнений (мазевые аппликации на коже, полоскание полости рта, глотки растворами метилурацила, антисептиков, метилурациловые свечи вагинально или ректально и т.д.)

Во время самого сеанса облучения крайне важно обеспечить неподвижность пациента во избежание смещений (для этого есть целый ряд приспособлений для иммобилизации) и точность наводки пучка ионизирующего излучения на мишень. Кроме того, необходим визуальный и слуховой контакт с пациентом во время сеанса.

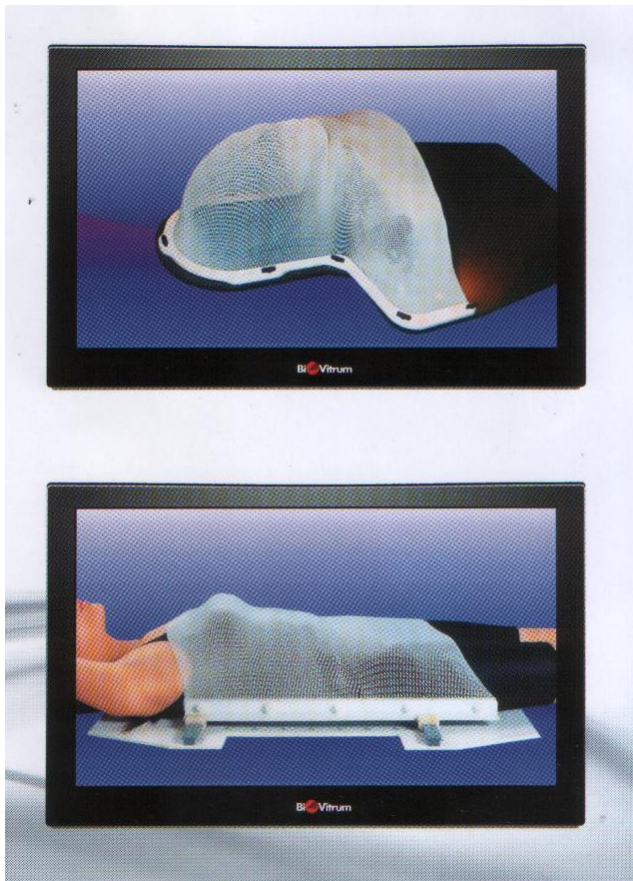


Рис.8. Фиксирующие приспособления

Следует также учитывать, что органы человека (а значит, и опухоль) смещаются (причиной тому может быть уменьшение размера, изменение веса больного, наполнение соседних органов, проблемы укладки больного под аппарат). Поэтому крайне желателен ежедневный контроль за положением опухоли. В том случае, если зафиксировано смещение, необходима коррекция. Современные аппараты для лучевой терапии позволяют провести текущий контроль положения опухоли непосредственно перед сеансом облучения, затратив на это, а также на коррекцию, буквально считанные минуты. В результате точность наведения пучка излучения на опухоль значительно повышается.

Контрольные вопросы:

1. Каковы основные показания к лучевой терапии?
2. Перечислите абсолютные противопоказания к лучевой терапии.
3. Какие цели преследует предоперационная лучевая терапия?
4. Назовите основные составляющие предлучевого периода.
5. Что такое клиническая топометрия?
6. Что подразумевает планирование лучевой терапии?
7. Какие основные условия нужно соблюдать во время лучевого периода?

Глава 7

Постлучевой период. Классификация лучевых осложнений, борьба с ними.

Лучевая терапия вызывает **ранние и поздние** осложнения. Ранние осложнения возникают во время или на протяжении 3 месяцев после облучения из-за нарушения регенерации быстро обновляющихся тканей, а также функциональных нарушений в микроциркуляторном русле. Они разрешаются самостоятельно и обычно не препятствуют проведению лучевой терапии в запланированном объеме. Ранние осложнения бывают **общими и местными**. Облучение живота и таза сопровождается желудочно-кишечными нарушениями: тошнотой, рвотой, дисфагией, поносом. Выраженное угнетение кроветворения с лейкопенией, тромбоцитопенией и анемией обычно наблюдается лишь при облучении значительного объема костного мозга, но небольшое угнетение функции костного мозга встречается достаточно часто. Сердечно-сосудистая система также реагирует на облучение: нередки перепады артериального давления, тахикардия; со

стороны нервной системы возможны различные реакции – утомляемость, сонливость или бессонница, раздражительность или апатия.

Местные реакции наблюдаются в области полей облучения, со стороны кожи (радиоэпидермиты) или слизистых (радиоэпителииты). Различают 4 степени местных лучевых реакций (см. таблицу 7).

Таблица 7. Классификация ранних лучевых осложнений со стороны кожи и слизистых.

Лучевые реакции				
орган	I	II	III	IV
Кожа	Эритема	Сухой эпидермит	Влажный эпидермит	Некроз
Слизистые	Гиперемия	Серозно-геморрагический отёк (катаральный эпителиит)	Эрозивно-десквамативный эпителиит	Язвенный эпителиит, кровотечение, некроз

Развитие лучевых реакций I степени на коже и слизистых встречается у подавляющего числа больных, особенно при проведении длительных курсов облучения. Их проявление подразумевает более активные действия врача по предотвращению усугубления степени их выраженности. При появлении кожной эритемы в зоне облучения необходимо смазывать эту область метилурациловой или актовегиновой мазью 2-3 раза в день, исключить трение и травматизацию сдавливающей одеждой и т.д. При необходимости назначаются антибиотики, десенсибилизирующие препараты, инфузионная терапия. При развитии реакции со стороны слизистых тактика действий будет определяться локализацией данных осложнений. Так, при

облучении **области головы и шеи** воспаляются слизистые полости рта, носоглотки, ротоглотки; возникает болезненность при глотании, жевании пищи, местно – краснота и эрозии на слизистых. Чтобы избежать этого, нужно рекомендовать больному регулярно ухаживать за полостью рта, полоскать растворами метилурацила, отварами ромашки или шалфея 3-4 раза в день, принимать любое растительное масло (оливковое, облепиховое в смеси с любым растительным в соотношении 1:3) по 1 чайной ложке 3-4 раза в день до еды. Важно: **бросить курить**, так как курение усиливает лучевую реакцию на слизистых полости рта, гортани и глотки! Нельзя употреблять сухую, острую, слишком сладкую и горячую пищу; в течение дня можно понемногу принимать прохладные неалкогольные напитки либо леденцы без сахара или жевательную резинку, чтобы вызвать слюноотделение, предотвращающее сухость полости рта.

При облучении **грудной клетки** (опухоли лёгкого, пищевода, молочной железы, лимфомы средостения) часто развиваются эзофагиты (воспаление слизистой пищевода) с характерной клиникой изжоги, боли по ходу пищевода при глотании пищи. Для устранения этих явлений нужно избегать горячей, острой, солёной пищи, желательно принимать растительное масло, при необходимости – спазмолитики, средства, защищающие слизистую (альмогель, фосфалюгель и др.)

При облучении **органов брюшной полости и малого таза** (опухоли матки, мочевого пузыря, простаты, прямой кишки, забрюшинных и внутрибрюшинных лимфоузлов и т.д.) наиболее часто возникает воспаление слизистой мочевого пузыря и кишечника. Для предотвращения этого желательно ежедневно употреблять травяные настои (урологические сборы), либо канефрон, препараты из группы пробиотиков и эубиотиков (хилак-форте, линекс, бифиформ и др.), а также применять метилурациловые свечи ректально. Выраженные явления лучевого цистита, ректита, колита могут потребовать более серьёзного лечения, с назначением антибактериальных препаратов и инфузионной терапии.

Если на облучение реагирует кроветворная система, что чаще всего проявляется в снижении уровня лейкоцитов крови по данным последнего анализа крови, то, как правило, назначение небольшой дозы преднизолона (20-30 мг в сутки) коротким курсом полностью ликвидирует эту проблему.

Необходимо успокоить пациента, что все осложнения лучевой терапии, возникающие во время лечения, значительно уменьшатся после его окончания. Если ранние осложнения становятся слишком тяжелыми, курс лучевой терапии можно на время прервать для восстановления нормальных тканей и проведения лечения.

Поздние осложнения возникают по истечении 3 месяцев после окончания лечения, чаще всего - через много месяцев или лет после завершения лучевой терапии. Именно ими определяется максимальная доза облучения. Частота поздних осложнений возрастает по мере приближения к предельным дозам, переносимым нормальными тканями. Поздние осложнения не разрешаются сами по себе, наоборот, они склонны со временем прогрессировать. Их развитие никак не связано с наличием и тяжестью ранних осложнений лучевой терапии. Патогенез, как полагают, связан с разрушением эндотелия или исчерпанием запаса стволовых клеток в здоровых тканях, а также с органическими повреждениями сосудов микроциркуляторного русла.

Продолжительность восстановительного периода в нормальных тканях зависит от числа сохранившихся стволовых клеток. Кроме того, скорость восстановления и тяжесть побочных эффектов лучевой терапии зависит от объема облученных тканей. Если в облученных тканях не осталось стволовых клеток, а замещения за счет окружающих тканей не происходит, лучевые повреждения будут сохраняться долго. Поздние лучевые осложнения никак не зависят от ранних и возникают, несмотря на

восстановление после острого поражения. К поздним лучевым повреждениям относятся:

- Кожа: пигментация, атрофия, алопеция, телеангиэктазии, лучевая язва, индуративный отёк, вторичная опухоль
- Слизистые: атрофия, телеангиэктазии, изъязвление
- Лёгкие: пневмониты, пневмофиброзы
- Сердце: перикардиты, миокардиты
- Глаза: язвы роговицы, катаракта, глаукома, отслойка сетчатки, слепота

Лучевая терапия оказывает мутагенное, канцерогенное и тератогенное действие. Она сопряжена с повышенным риском вторичных лейкозов и солидных опухолей. Сроки их возникновения наиболее полно прослежены у больных лимфогранулематозом, достигших после лучевой терапии длительной ремиссии. Вторичные лейкозы возникают уже в первые несколько лет, однако средний срок возникновения вторичных солидных опухолей превышает десятилетие. Риск вторичных опухолей у больных лимфогранулематозом зависит от суммарной дозы облучения, применения других методов лечения, возраста и пола. У женщин он выше за счет вторичного рака молочной железы, возникающего после облучения

Лучевая терапия: осложнения со стороны ЦНС

Считается, что ЦНС обладает относительно низкой радиочувствительностью. При облучении головного мозга в режиме классического фракционирования (по 1,8-2 Гр/сут) острые реакции развиваются редко.

Чаще всего наблюдаются подострые реакции ЦНС на лучевую терапию. К ним относится симптом Лермитта - внезапное ощущение удара

током при сгибании шеи. Считается, что этот симптом связан с обратимой демиелинизацией спинного мозга после массивного облучения. Он появляется через 1-3 мес после завершения лучевой терапии опухолей спинного мозга. Риск его развития зависит от вида лучевой терапии; после облучения мантиевидного поля (вариант лучевой терапии, применяемый при лимфогранулематозе) он может достигать 15%. После облучения головы могут наблюдаться легкая энцефалопатия и очаговые неврологические симптомы. Облучение головного мозга усугубляет побочное действие химиопрепаратов, возможно, за счет повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера. Считается, что подострые реакции на облучение головы связаны с нарушением пролиферации олигодендроцитов, а возможно, и с действием облучения на микроциркуляторное русло. Клинические и рентгенологические проявления подострых лучевых реакций могут симулировать прогрессирование опухоли и тем самым затруднять диагностику и лечение.

Поздние осложнения лучевой терапии обычно начинают проявляться через 6-36 месяцев после облучения. Их риск и тяжесть зависят от общей дозы и объема облученных тканей. Описаны случаи лейкоэнцефалопатии (некроза белого вещества головного мозга), развивающейся через 4-12 мес после облучения мозга в сочетании с приемом метотрексата. Ее проявления - деменция и дизартрия ; иногда в дальнейшем присоединяются эпилептические припадки и атаксия . Возможен летальный исход.

Облучение спинного мозга иногда вызывает лучевую миелопатию. Она проявляется прогрессирующей слабостью в ногах, нарушением функций тазовых органов и потерей чувствительности ниже места поражения. Со временем развивается вялый паралич. Симптомы могут появляться через 6 месяцев после облучения, но чаще - через 1-2 года.

Лучевая терапия: осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы

Возможно, что облучение большого объема ткани сердца высокими дозами ускоряет развитие ишемической болезни сердца. Однако ИБС - это полиэтиологическая болезнь, и поэтому роль ионизирующего излучения в ее развитии оценить трудно.

Облучение сердца может привести к острому перикардиту. Он проявляется болью в груди и лихорадкой, иногда обнаруживают перикардальный выпот. Симптомы появляются через несколько месяцев после облучения и обычно проходят самостоятельно. Чаще всего при лучевом поражении сердца появляется бессимптомный перикардальный выпот, который обнаруживают при рентгенологическом исследовании грудной клетки или ЭхоКГ.

Лучевой констриктивный перикардит обычно развивается после облучения большого объема ткани сердца в дозе более 40 Гр. Риск констриктивного перикардита значительно увеличивается при дозе облучения сердца больше 50 Гр.

Хроническое лучевое поражение сердца может развиваться через 6 месяцев, а иногда через несколько лет после облучения сердца. Клинические проявления (одышка, боль в груди, набухание шейных вен, плевральный выпот, парадоксальный пульс) - следствие перикардита и фиброза всех оболочек сердца (перикарда, миокарда и эндокарда).

Лучевая терапия: осложнения со стороны легких

Лучевой пневмонит возникает через 3-6 нед после облучения большого участка легкого в дозе выше 25 Гр. Он протекает в две стадии. На ранней стадии могут наблюдаться одышка, кашель и лихорадка. Одышка

возникает относительно редко. Иногда лучевой пневмонит протекает бессимптомно и выявляется только при рентгенологическом исследовании грудной клетки. На рентгенограмме обнаруживают затемнение, соответствующее границам поля облучения.

Отличить лучевой пневмонит от поражения легких иной этиологии можно при помощи КТ. Риск лучевого пневмонита можно снизить при рациональном планировании курса лучевой терапии и уменьшении общей дозы облучения. Облучение большого объема легочной ткани высокими дозами может привести к развитию пневмосклероза и дыхательной недостаточности. Одышка и кашель могут быть изнуряющими.

Глюкокортикоиды оказывают быстрый эффект на ранней стадии лучевого пневмонита, особенно при гипоксемии, но практически бесполезны при развитии пневмосклероза. Снижать их дозу следует очень осторожно, чтобы избежать обострения пневмонита (такое обострение иногда бывает смертельным). Профилактическое назначение глюкокортикоидов вряд ли целесообразно. Также назначаются антибиотики, инфузионная терапия, радиопротекторы (актовегин), витамины группы А и Е.

Если пневмонит протекает не очень тяжело, ограничиваются симптоматическим лечением, включающим назначение бронходилататоров и ингаляций кислорода.

Лучевая терапия: осложнения со стороны ЖКТ

Немногочисленные исследования на людях показывают, что эпителий ЖКТ поражается на ранних стадиях лучевой терапии. В подслизистом слое расширяются капилляры, он становится отечным. Выздоровление наступает через несколько недель после окончания лучевой терапии при условии, что сохранилось достаточное количество стволовых клеток.

Отделы ЖКТ различаются по радиочувствительности. Облучение часто вызывает боль в эпигастрии, потерю аппетита, тошноту и рвоту, напоминающие острый гастрит. Фракционированное облучение по достижении суммарной дозы 15-20 Гр часто приводит к снижению кислотности желудочного содержимого. Чувствительность желудка к облучению повышается при внутривенном введении противоопухолевых препаратов, например фторурацила.

Стволовые клетки кишечного эпителия расположены в криптах. Вновь образованные клетки по мере дифференцировки перемещаются вверх по стенке крипты. Эпителий тонкой кишки полностью обновляется за 3-6 суток - то есть быстрее, чем любая другая ткань. Мертвые клетки обнаруживаются в слизи через 12-24 ч после первого сеанса облучения. Благодаря высокой способности эпителия к регенерации обычный курс лучевой терапии редко вызывает полную гибель эпителия, хотя могут наблюдаться отдельные эрозии. Через 2-3 нед после облучения гистологическая картина становится практически нормальной.

Острый лучевой энтерит проявляется тошнотой, рвотой, поносом и болью в животе. Понос связан с нарушением всасывания и дисбактериозом. Тяжесть поражения зависит от дозы и объема облученных тканей. Хронический лучевой энтерит проявляется поносом, болью в животе, тошнотой, рвотой, нарушением всасывания, иногда возникает кишечная непроходимость. Кроме того, при хроническом лучевом энтерите возможны образование спаек, перфорация кишки, формирование кишечных свищей и стеноз облученной части кишки.

Большая часть симптомов хронического лучевого энтерита появляется в срок от 6 месяцев до 5 лет после завершения лучевой терапии.

Консервативное лечение обычно устраняет симптомы лучевого энтерита. Помогает бесшлаковая или элементная диета. Если консервативное лечение безуспешно, нередко приходится прибегать к операции.

Лучевая терапия: осложнения со стороны мочевого пузыря

Симптомы лучевого цистита обычно появляются через 3-6 недель после начала лучевой терапии и исчезают через 3-4 недели после ее окончания. Обычно больные жалуются на частое болезненное мочеиспускание. При цистоскопии обнаруживают диффузные изменения слизистой, напоминающие острый цистит, а иногда - эрозии и язвы. В отсутствие инфекции проводят симптоматическое лечение. Острый лучевой цистит протекает тяжелее на фоне лечения противоопухолевыми препаратами, например циклофосфамидом.

Поздние проявления лучевого поражения мочевого пузыря при высоких дозах облучения - интерстициальный фиброз, телеангиэктазии и изъязвление. Расширенные сосуды легко разрываются, приводя к безболевым гематурии. Эти изменения часто принимают за рецидив или прогрессирование опухоли.

Дозы, превышающие 60 Гр, могут вызвать сморщивание мочевого пузыря.

Лучевая терапия: осложнения, половые железы

Сперматогонии типа В чрезвычайно чувствительны к ионизирующему излучению. Сперматогонии типа А в целом более устойчивы, хотя их радиочувствительность значительно изменяется в течение их длительного клеточного цикла. Клетки Сертоли и клетки Лейдига менее чувствительны к облучению, чем сперматогонии. Облучение яичек в

дозе даже 0,75 Гр вызывает повышение концентрации фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в крови.

Для повреждения сперматогониев типа В достаточно 0,1 Гр. Доза, вызывающая постоянное бесплодие у здорового мужчины при однократном воздействии, точно не установлена; считается, что она составляет 6-10 Гр. После фракционированного облучения дозами по 0,8-1 Гр число сперматозоидов обычно нормализуется через 9-18 месяцев.

Чувствительность яичников к ионизирующему излучению зависит от возраста. Разовая доза 3-4 Гр вызывает аменорею практически у всех женщин старше 40 лет. Оогенез у молодых женщин намного устойчивее к действию ионизирующего излучения, чем сперматогенез у мужчин.

Лучевые осложнения: особенности у детей.

Успехи в лечении опухолей у детей в последние годы и длительный период наблюдения за влиянием лечения на рост и развитие выявили некоторые особенности.

Отдаленный эффект радиации на развитие скелетной и мышечной ткани у детей существенно отличается от таковых у взрослых и проявляется более заметно. В то же время репаративные способности некоторых органов и тканей у детей могут быть большими, чем у взрослых.
КОЖА.

До использования источников мегавольтной терапии лучевые реакции со стороны кожи и подкожной клетчатки существенно ограничивали возможности применения высоких доз облучения и влияли на качество последующей жизни. В последние годы с применением линейных ускорителей удается значительно снизить нагрузки на кожу и подкожную клетчатку, и реакции со стороны кожи в виде эпидермита или эритемы довольно редки, т.к. доза на кожу редко превышает 30-35 Гр. Однако не

следует забывать, что некоторые химиопрепараты, используемые в сочетании с облучением могут усиливать побочные действия радиации.

ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ ТКАНИ.

Пролиферирующие клетки костного мозга очень чувствительны к действию радиации и могут поражаться при очень незначительных дозах (0,5 Гр и меньше). Из зрелых клеток наиболее чувствительны лимфоциты, в то время как гранулоциты, тромбоциты и эритроциты довольно резистентны. Изменения со стороны периферической крови зависят от объема костного мозга, попадающего в зону облучения. Распределение костного мозга у детей значительно отличается от взрослых. Наибольшее снижение активности костного мозга наблюдается при облучении протяженными полями при лимфогранулематозе, где дозы свыше 40 Гр могут приводить к длительным стойким нарушениям гемопоэза. Рис выраженной гематологической токсичности также возрастает при сочетании лучевой терапии с полихимиотерапией.

СЕЛЕЗЕНКА.

Облучение селезенки при лимфогранулематозе или нефробластоме в дозе превышающей 40Гр приводит к гипоспленизму и может способствовать развитию таких тяжелых осложнений как пневмококковый сепсис.

РАСТУЩИЕ КОСТИ.

Ростковые зоны костей, в особенности эпифизы, очень чувствительны к радиационному воздействию. Даже доза 10 Гр может привести к значительному угнетению роста костей у маленьких детей, а доза 30-40 Гр вызывает серьезные нарушения развития скелетной системы.

ПОЗВОНОЧНИК.

Наибольшие изменения со стороны позвоночника, выражающиеся в угнетении его роста, наблюдаются после облучения через протяженные поля при лимфогранулематозе и опухоли Вильмса. Задержка роста может наблюдаться при дозе на позвоночник более 20 Гр и зависит от возраста детей. Облучение части позвоночника (например, при опухоли Вильмса)

может приводить к диспропорциональному его развитию.

ГРУДНАЯ КЛЕТКА.

Использование мантийных полей при лимфогранулематозе или широких полей при тотальном облучении легких вызывает характерную деформацию грудной клетки (укорочение ключиц, грудного отдела позвоночника, диспропорциональное развитие ребер), выраженность которой зависит от дозы облучения и возраста ребенка во время лечения.

ГОЛОВКИ БЕДРЕННЫХ КОСТЕЙ.

Головки бедер особенно чувствительны к поражающему действию радиации и химиопрепаратов. Асептические некрозы, природа которых до сих пор не ясна, давно известны как осложнения кортикостероидной терапии в сочетании с лучевой терапией. При облучении зон тазобедренных суставов не рекомендуется превышать дозу на головки бедер в 25 Гр, особенно у детей до 4 лет.

ДЛИННЫЕ ТРУБЧАТЫЕ КОСТИ.

При облучении трубчатых костей при саркоме Юинга наблюдается диспропорция в длине конечностей, их фрактуры, особенно если в зону облучения попадают эпифизы.

ЗУБЫ.

Нарушения роста зубов отмечаются при дозах свыше 24 Гр на область челюсти.

МЯГКИЕ ТКАНИ И МЫШЦЫ.

Чаще всего отмечается атрофия мускулатуры шеи при использовании высоких доз в лечении лимфогранулематоза. У детей, подвергавшихся облучению по поводу опухоли Вильмса, атрофия скелетной мускулатуры может усиливать развитие в последующем сколиоза.

ГЛАЗА.

Наиболее чувствительным к радиации является хрусталик, доза на него превышающая 10-12 Гр приводит к развитию катаракты. Сетчатка довольно резистентна к действию ионизирующего излучения, однако доза на сетчатку

свыше 50Гр может привести к поздней ретинопатии, проявляющейся через 1-3 года после лечения и схожей по симптоматике с диабетической ретинопатией. Более высокие дозы могут даже вызывать окклюзию центральной артерии сетчатки с острой потерей зрения. Радиационные поражения зрительного нерва и хиазмы наблюдаются при дозе свыше 50 Гр при проведении лучевой терапии опухолей мозга.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА.

При облучении средостения в дозе свыше 40Гр могут возникать радиационные поражения перикарда, миокарда, клапанов и проводящей системы сердца.

ЛЕГКИЕ.

Изменения со стороны легких могут проявляться через 2-6 месяцев в виде острого пульмонита или через 6 и более месяцев в виде пневмосклероза и зависят от объема облучаемой легочной ткани и дозы. При тотальном облучении легких толерантной считается доза до 10 Гр, при облучении средостения доза на прилегающую легочную ткань не должна превышать 30-35 Гр. Нарушения вентиляционной функции легких могут возникать также в результате деформации грудной клетки при мантийном облучении по поводу лимфогранулематоза.

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ.

Симптомы острого лучевого эзофагита при облучении шеи и средостения могут проявляться через 2-4 недели, при дозах, не превышающих 40 Гр эти симптомы купируются с применением симптоматической терапии, доза свыше 45 Гр может приводить к стриктуре пищевода. Усилению поражающего действия радиации на пищевод способствует сочетание лучевой терапии с доксорубицином. Радиационные гепатиты встречаются достаточно редко, т.к. в настоящее время доза при тотальном облучении печени не превышает 25 Гр, однако к тотальному облучению печени следует подходить очень осторожно с учетом сочетанного действия радиации и химиотерапии. Частота возникновения острых симптомов радиационного

энтерита зависит от объема облучения кишечника, дозы и сочетания облучения с химиопрепаратами, в частности с актиномицином Д.

ПОЧКИ.

При облучении живота превышение дозы на здоровую почку в 15 Гр может приводить к нефропатии. Применение химиопрепаратов, выводящихся через почки, может усиливать поражающий эффект радиации.

ЯИЧНИКИ.

Эффект радиотерапии на функцию яичников зависит как от дозы облучения, так и от возраста, в котором проводилась лучевая терапия. При облучении малого таза доза на яичники свыше 20 Гр в большинстве случаев приводит к стойкой дисфункции яичников. При необходимости использования более высоких доз на область таза, в частности при лечении лимфогранулематоза, возможно выполнение овариопексии.

ЯИЧКИ.

Большинство исследований указывает на очень высокую чувствительность яичек к радиации у взрослых. Гораздо меньше информации имеется об эффекте облучения яичек у детей. В основном это касается прямого облучению яичек при острых лейкозах, вызывающему снижению уровня тестостерона, олиго и аспермии, однако оценить влияние радиации при острых лейкозах трудно, т.к. эти больные получают интенсивную полихимиотерапию. Во всех остальных случаях при облучении области таза следует стремиться к максимально возможной защите яичек даже от рассеянного излучения с помощью специальных блоков.

МОЛОЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ.

Гипоплазия молочных желез отмечается уже при дозе 10 Гр, особенно если в зону облучения входят ареола и сосок, и является довольно частым осложнением при облучении грудной клетки у девочек в препубертатном периоде.

ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА.

Гипотиреозидизм, гиперпаратиреозидизм наблюдаются при облучении шеи при дозах свыше 20Гр и требуют дальнейшей коррекции. Облучение области гипофиза и гипоталамуса в дозах свыше 50 Гр также могут вызывать серьезные эндокринные нарушения.

В связи со значительными достижениями в лечении детей со злокачественными заболеваниями, большинство этих детей, излечившись от опухолей, пополнят взрослую популяцию. Поэтому в настоящее время серьезное внимание уделяется исследованию отдаленных последствий лечения и качеству жизни этих больных. Сегодня проводятся исследования, выявляющие связь между конкретными лечебными агентами и последствиями, возникающими вследствие их применения. Для этого в США создана специальная группа по изучению поздних осложнений противоопухолевого лечения (Late Effects Study Group). В наблюдении за излечившимися детьми должны принимать участие не только детские онкологи, но и специалисты других профилей (эндокринологи, хирурги-ортопеды, офтальмологи, невропатологи и другие).

Одним из наиболее важных и заметных осложнений лечения является задержка роста и развития ребенка, что может быть следствием прямого и непрямого воздействия лучевой терапии. Прямое воздействие радиации возникает при локальном облучении: укорочение роста при облучении тел позвонков (кранио-спинальное облучение при опухолях мозга), длинных трубчатых костей, при вовлечении в облучение зон роста. Задержка роста может быть следствием непрямого воздействия на растущие ткани через нарушение гормональной регуляции вследствие облучения гипоталамо-гипофизарной области (снижение продукции соматотропного гормона) и области щитовидной железы (снижение продукции тиреотропного гормона). Гипоталамическая дисфункция может также проявляться либо в ускоренном, либо замедленном половом развитии. Краниальное облучение в дозе 18 Гр у некоторых больных уже может вызывать гормональные дисфункции. Факторами, определяющими степень задержки роста, являются доза

облучения (зависимость прямо пропорциональна) и возраст ребенка в момент проведения лучевой терапии (зависимость обратно пропорциональна).

Задержка интеллектуального развития является следствием облучения головного мозга ребенка в высоких дозах, причем, чем моложе ребенок, тем серьезнее последствия облучения. Поэтому общепринятой практикой во всех центрах детской онкологии является наличие возрастных ограничений при необходимости краниального облучения: дети до 2-х с лейкомиями получают меньшие дозы ЛТ, а дети с опухолями головного мозга и младше 3-х лет не облучаются вообще.

Следствием локального облучения может быть асимметрия лица при облучении орбиты (при рабдомиосаркоме), асимметрия развития мягких тканей брюшной стенки и позвоночника при облучении половины живота при опухоли Вилмса, недоразвитие мягких тканей и костей плечевого пояса после облучения шеи высокими дозами при лимфогранулематозе, утолщение корней зубов и аномальное их развитие (вплоть до остановки роста) после облучения челюстей. Асептический некроз бедра может быть следствием облучения этой кости при саркоме Юинга.

Прямым следствием лучевой терапии может быть лучевая катаракта, часто возникающая после краниального облучения у детей младше 2-х лет (в силу анатомических особенностей у них труднее экранировать хрусталик). Лучевая катаракта также - типичное осложнение после тотального облучения тела.

Органические поражения ЦНС (лейкоэнцефалопатия с интракраниальными кальцификатами) могут возникать после повторных краниальных облучений в сочетании с интратекальными введениями метотрексата. Даже при отсутствии грубых органических поражений ЦНС у ряда больных могут возникать неврологические осложнения после краниального облучения (психологические последствия, трудности в учебе). В связи с этими возможными осложнениями в настоящее время наблюдается тенденция к избеганию краниального облучения и, замене его

интратекальными введениями цитостатиков. По-видимому, в недалеком будущем в краниальном облучении будет нуждаться не более 10% детей с Т-клеточными лейкозами из группы очень высокого риска.

Функция половых желез и фертильность - следующая проблема, возникающая у излеченных от злокачественной опухоли. Прямым следствием лучевой терапии может быть снижение фертильности или даже стерильность после облучения половых желез как у мальчиков (облучение яичек при рецидиве ОЛЛ) так и у девочек (облучение таза). Помимо ситуаций, возникающих после хирургического удаления половых желез (орхектомия, овариэктомия), последствий лучевой терапии, применение ряда химиотерапевтических агентов могут влечь за собой возникновение стерильности. Например, хорошо известно, что при лечении лимфогранулематоза с использованием схемы МОРР, куда входят мустарген и натулан, после 6 курсов химиотерапии у мальчиков в 100% случаев развивается стерильность. Главными "виновниками" возникновения стерильности считаются алкилирующие агенты и натулан (прокарбазин). В то же время применение натулана в лечении болезни Ходжкина у девочек не оказывает никакого отрицательного влияния на функцию яичников. Интересно, что проявление вторичных половых признаков у мальчиков не страдает, поскольку клетки Лейдига, ответственные за вторичные половые признаки, оказались химиорезистентными, а в ходе химиотерапии страдает, главным образом, герминогенный эпителий.

Аллопеция, возникающая после ЛТ, носит локальный характер, ограниченная полем облучения, и, как правило, обратима.

Контрольные вопросы:

1. Дайте классификацию лучевых осложнений.
2. Классифицируйте ранние местные лучевые осложнения по степени их выраженности. Как с ними бороться?

3. Каковы наиболее грозные поздние лучевые осложнения возможны со стороны кожи?

4. Перечислите возможные поздние лучевые повреждения внутренних органов.

Глава 8

Лучевая терапия неопухолевых заболеваний

Многолетний опыт показал достаточно высокую эффективность лучевой терапии при некоторых заболеваниях неопухолевой природы. В данной ситуации лучевое воздействие обладает отчетливым противовоспалительным, анальгезирующим и иногда антиспастическим эффектом.

Действие излучения вызывает рассасывание или отграничение воспалительного очага, способствует нормализации нарушенной функции вегетативной нервной системы, подавляет гиперпластические процессы. Но, несмотря на это, в настоящее время показания к облучению при неопухолевых процессах резко ограничены. Накопились наблюдения, свидетельствующие о возможности неблагоприятных отдалённых последствий облучения, особенно у больных в детском возрасте или при использовании сравнительно больших доз излучения. Например, у больных, облучавшихся ранее через большие входные поля, чаще развиваются лейкозы, чем в целом в человеческой популяции. Нельзя забывать и про повышение вероятности генетических повреждений у облученных лиц. С этими факторами можно не считаться, когда идет речь о борьбе со злокачественной опухолью, т.е. о жизни больного. Однако если идет речь о лечении неопухолевого процесса, их игнорировать нельзя, поэтому этот метод практически никогда не используется у детей, подростков и беременных женщин.

При лучевой терапии неопухолевых процессов обычно используют самые щадящие способы облучения и виды излучения (рентгеновское, электронный пучок, бета-аппликаторы), а разовые и суммарные дозы должны быть небольшими.

Лучевая терапия может быть весьма эффективна в лечении следующих неопухолевых заболеваний:

1.Неспецифические воспалительные заболевания. В подобных ситуациях облучение вызывает местное полнокровие тканей с повышением проницаемости капилляров, усиленную миграцию в ткани форменных элементов крови, а также распад лейкоцитов и особенно лимфоцитов с образованием биологически активных веществ. В начальной стадии воспалительного процесса облучением может привести к его полному прекращению. Это выражается в уменьшении болей, исчезновении отёчности и инфильтрации тканей, местной гипертермии. У некоторых больных при этом может иметь место вначале кратковременное обострение воспалительной реакции.

Облучение в фазе некроза и нагноения ведет к ускорению расплавления инфильтрата и отграничению гнойника от здоровых тканей. Распад происходит на небольшом протяжении, значительных дефектов и рубцов при этом не возникает. Облучение в стадии разрешения процесса приводит к более быстрой эпителизации раны.

Чем острее и диффузнее воспалительный процесс, чем раньше начато лечение, тем меньше должны быть дозы – это правило, подчерпнутое из накопленного клинического опыта. Иногда достаточно 1-2 облучений, чтобы добиться хорошего эффекта. Основные показания: фурункулы, карбункулы, гидраденит, панариций, рожистое воспаление, тромбофлебит, послеоперационные анастомозиты и т.д.

2.Дегенеративные заболевания костно-суставного аппарата, сопровождающиеся болевым синдромом. Основные показания – деформирующие остеоартрозы, остеохондроз, спондилёзы, перитендиниты,

бурситы, остеофиты пяточных костей, артриты и т.д. Лучевая терапия позволяет уменьшить или полностью снять болевой синдром, хотя и не сразу, а лишь к концу курса или даже через 4-6 недель после его окончания. В основе терапевтического эффекта лежит воздействие на элементы сопутствующего аллергического воспаления, уменьшение выработки тканевых медиаторов боли (гистамина, серотонина). Лучевая терапия, способная снять или уменьшить болевой синдром в области пораженного сустава или позвоночника, показана во всех случаях, когда медикаментозные средства, физиотерапия или бальнеологическое лечение оказались неэффективными либо заведомо не показаны. Терапевтический эффект при подобных заболеваниях проявляется обычно только к концу курса облучения либо даже спустя 4-6 недель после его окончания, что надо иметь в виду при оценке результатов лечения.

3. Некоторые неврологические заболевания. В основном, имеются в виду гиперпластические процессы нервной ткани, лечение которых преследует цель подавления роста клеточных элементов. Примером может служить сирингомиелия – хроническое, медленно прогрессирующее заболевание спинного мозга, связанное с разрастанием в его сером веществе глиальной ткани. Новообразованная ткань склонна к распаду, в результате чего появляются полости. В свою очередь, вследствие этого нарушается иннервация соответствующих уровню поражения тканей и органов, что выражается в расстройстве чувствительности, движений и трофики. Под влиянием облучения молодые глиальные клетки погибают, и прогрессирование болезни приостанавливается.

Иные задачи возникают при лечении функциональных и воспалительных заболеваний центральной нервной системы. Здесь благоприятный эффект лучевой терапии связан с тем, что излучение меняет функциональное состояние нервных центров и узлов, уменьшает в них уонцентрацию ацетилхолина, катехоламинов, секретина, снижает продукцию гормонов, ускоряя разрешение воспалительного процесса. Важное значение

имеет лучевая терапия постампутационного болевого синдрома. Лучевому воздействию подвергают культю конечности, соответствующие рефлексогенные зоны, а при наличии явлений симпаталгии – и узлы симпатической нервной системы.

Контрольные вопросы:

- 1. С какой целью применяют лучевую терапию при воспалительных процессах?*
- 2. Какие группы неопухолевых заболеваний можно лечить лучевым методом?*
- 3. Что необходимо помнить, назначая лучевую терапию неонкологическому больному?*

Список рекомендуемой литературы

1. Онкология / М.И. Давыдов, Ш.Х. Ганцев. – 2010. - 920 с.
2. Медицинская радиология и рентгенология / Л.Д.Линденбратен, И.П.Королюк. – 1993 г. – 560 с.
3. Онкология / В. И. Чиссов, С. Л. Дарьялова. – 2009. – 560 с.
4. Лучевая терапия злокачественных опухолей. Руководство для врачей / Е.С.Киселёва, Г.В.Голдобенко, С.В.Канаев и др. – М.:Медицина, 1996. – 464 с.
5. Основы клинической радиобиологии / М.С.Джойнер, О.Дж.ван дер Когель – 2013 – 600 с.
6. Клиническая радиобиология / С.П.Ярмоненко – 1992 -
7. Онкология. Справочник практического врача: Под редакцией И. В. Поддубной — 2009.- 768 с.
8. Проблемы медицинской психологии в онкологии и психосоматической медицине / Т. З. Биктимиров, О. П. Модников. – 1998. – 237 с.
9. Мечта о «волшебной пуле» или актуальные вопросы радионуклидной терапии / В.В. Родионов, Н.В. Деньгина. – 2009. – 128 с.
- 10.Справочник онколога / Н.Н. Трапезников. – 1996. – 89 с.
11. Медицинская радиология / Л.Д.Линденбратен, Ф.М.Лясс – 1979 – 392 с.
12. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями / В.И. Чиссов. – 1989. – 89 с.
13. Лучевая терапия в онкологии / Бойко А.В., Дарьялова С.Л. Черниченко А.В. – 2012 – 29 с.