

МЕТОДИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

1. Загальні дані щодо розмаїття методів ПТ

Протягом першого десятиліття 21-го століття на поле радіаційної онкології вийшло багато технологічних досягнень з індустрії електроніки, передової комп'ютерної технології та програмного забезпечення візуалізації. Хоча основні принципи, що лежать в основі радіобіології ПТ і не змінилися за 100 років, головні зусилля удосконалення лікувального застосування випромінювання розвивалися таким чином, щоб поліпшити загальні результати ПТ і звести до мінімуму сторонні ефекти. Хоча невеликий відсоток доброякісних захворювань лікуються ПТ, її головною метою залишається знищення злоякісних клітин в об'єкті пухлини з мінімізацією пошкодження здорових тканин. Понад двох третин усіх хворих на рак отримують ПТ на якомусь етапі лікування їх хвороби, тому важливо, щоб подальше поліпшення терапевтичної допомоги цим хворим через технологічні досягнення і нові знання продовжували бути реалізовані.

Як було показано в попередньому розділі, терапевтичний ефект променевого лікування онкологічних захворювань в першу чергу базується на відмінностях радіочутливості здорових тканин і клітин злоякісних пухлин. Здорові тканини більш толерантні до опромінення, оскільки мають здатність значною мірою відновлюватися після опромінення. Але ігнорувати можливе радіаційне ушкодження нормальних тканин під час ПТ, особливо найбільш життєво важливих органів, неприпустимо, оскільки ускладнення променевої терапії можуть бути настільки клінічно значимі, що стають чинником або нестерпного зниження якості життя, або смерті пацієнта.

З іншого боку, для отримання гарантовано повного знищення злоякісних клітин пухлини необхідно до неї підвести достатню терапевтичну дозу. Головним завданням для радіаційного онколога при плануванні лікування кожного конкретного хворого є забезпечення підведення до пухлини максимально можливої дози, що обов'язково перевищує її радіорезистентність, і одночасне зниження нижче порогових значень дози в

здорових тканинах. Злоякісні ж пухлини надто багатолікі за радіочутливістю і розміром, а розмаїття їх можливих локалізацій охоплює всі, без виключення, анатомічні осередки тіла. Тому в практиці радіаційної онкології надто часто виникає конфлікт між вказаними двома задачами. Цей серйозний виклик практики променевої терапії став стимулом для медичних фізиків разом з радіаційними онкологами пошуку шляхів розв'язання конфлікту за межами радіобіології в середовищі фізичних законів і технологічних досягнень. Як результат з плином часу радіаційна онкологія поступово збагачувалася новими все більш витонченими і довершеними способами і методиками променевої терапії, щоб ліквідувати існуючі прогалини в можливості радіаційного лікування злоякісних захворювань в усьому їх розмаїтті. IT-системи для променевої терапії, зокрема онкологічні інформаційні системи (ОІС), і системи планування лікування (СПЛ) продовжують розширюватися і розвиватися, щоб впоратися з досить значними обсягами інформації, необхідними для створення кращих моделей оптимізації лікування і переходу до більшої інтеграції всіх функцій процесу та забезпечення більш ефективної роботи.

Розвиток кожної з цих окремих областей є частиною загальної еволюції розуміння, технології і техніки. Тим не менш, синергічна експлуатація множини досягнень у радіобіології, зображеннях, таргетингу, формуванні дози і керівництві зображеннями забезпечує неперервний рух революції в клінічних стратегіях радіаційної онкології. Це вже дало позитивні клінічні результати в плані зниження токсичності променевої терапії та підвищення якості життя хворих, тоді як все більше число клінічних випробувань ведеться для оцінки впливу нових комбінованих підходів до процесу лікування на загальний результат. Ці події разом реально роблять індивідуалізоване лікування залежно від типу захворювання більш досяжним в контексті його більш складних і комплексних методів. Але триваюча швидка еволюція технологій призводить до континууму нових розробок і, разом з тим, нових проблем. Системи стають все більш автоматизованими, складними і критично залежними від програмного забезпечення. Їх потенційні точки відмови або обмеження

звичайних діапазонів клінічних експлуатаційних параметрів стають менш інтуїтивно зрозумілими. Таким чином, кожне з цих досягнень вводить свій власний потенціал проблем. Тому, щоб гарантувати безпеку і високу якість лікування, кожен несе необхідність ретельного систематичного прийняття, оцінки, клінічної реалізації та комплексного контролю якості (КЯ). Відповідний ресурс персоналу і подальше навчання необхідні для розвитку і безпечного впровадження будь-якої нової технології як пріоритети орієнтації їх зусиль.

2. Технологічні варіанти методів променевої терапії

Все розмаїття створених і наразі використовуваних методів і технологій променевої терапії можна класифікувати на три технологічні варіанти:

- *дистанційна, або зовнішня радіотерапія,*
- *брахітерапія і*
- *ядерно-медична, або радіоізотопна терапія (PIT).*

2.1. Дистанційна ПТ (ДПТ), або зовнішня радіотерапія (ЗРТ)

ДПТ здійснюється зовнішніми по відношенню до пацієнта джерелами іонізуючих випромінень, такими як ікс-променеві апарати, телегамматерапевтичні установки, лінійні прискорювачі, бетатрони і прискорювачі важких частинок.

Дистанційна радіотерапія за технологічними ознаками поділяється на такі методи:

- *поверхнева (короткодистанційна) ікс-терапія;*
- *ортовольтна (дальнодистанційна) ікс-терапія,*
- *телегамматерапія (дистанційна гамма-терапія),*
- *інтраопераційна радіотерапія (ІОПТ),*
- *дистанційна терапія важкими частинками,*
- *дистанційна мегавольтна ікс-терапія.*

В свою чергу, дистанційна мегавольтна ікс-терапія наразі розгалужилась на кілька технологічних варіантів:

- *традиційна дистанційна мегавольтна ікс-терапія,*
- *об'ємно модульована променева терапія (ОМПТ),*

- модульована за інтенсивністю променевої терапії (МІПТ),
- променевої терапії під контролем зображень (ПТКЗ),
- стереотаксична радіохірургія (СТРХ, Кібер-Ніж),
- стереотаксична променевої терапії тіла (СТПТТ),
- спіральна томотерапії (СТТ).

Близькофокусна (поверхнева) ікс-терапії

Для близькофокусної ікс-терапії зазвичай використовують фотонне випромінювання з енергією 70–100 кеВ, яке найліпше застосовувати для опромінення пухлин та різноманітних непухлинних уражень шкіри і слизових оболонок порожнини рота, піхви, шийки матки. При цьому можна отримати потрібну терапевтичну дозу опромінення в уражених тканинах з одночасним мінімальним опроміненням тканин, розташованих поза патологічним процесом. Саме тому такий режим опромінювання має також назву ***поверхнева ікс-терапії***. Крім того, опромінення проводиться при відстані між фокусом променевої трубки і шкірою чи слизовою оболонкою (відстань фокус–поверхня, ВФП) величиною 5–7 см, що додатково забезпечує швидкий спад дози з глибиною в тканині. Ця друга обставина фізико-технічної характеристики такого режиму опромінювання дала йому назву ***близькофокусна ікс-терапії***. Джерелами випромінювання для цього методу ПТ є ікс-терапевтичні апарати, конструктивна особливість яких дає можливість проведення опромінення з короткої відстані.

Ортовольтна (дальнодистанційна) ікс-терапії

Цей режим опромінювання з використанням анодної напруги на аноді трубки від 120 до 250 кВ зазвичай називають ***ортовольтна ікс-терапії***. Застосовується він за умови залягання патологічно змінених тканин (чи пухлини) на глибині до 50 мм. При такому режимі одночасно збільшують і ВФП до 30–50 см (іноді більше), тому існує й інша назва цьому варіанту ікс-терапії — ***дальнодистанційна ікс-терапії***. Застаріла назва — «глибока ікс-терапії» не повинна вживатися наразі, оскільки вона виникла за часів, коли

інших видів дистанційної радіотерапії (телегамма-терапії, терапії фотонами мегавольтної енергії лінійних прискорювачів) не існувало, і радіологи змушені були застосовувати ікс-терапію для лікування пухлин дійсно глибокої локалізації — 15–20 см чи навіть більше. Протягом багатьох років у відділеннях променевої терапії вони були найпотужнішими. Сьогодні ці апарати застосовують переважно для лікування широкого спектра незлоякісних захворювань: гнійних хірургічних гострих і хронічних процесів (флегмон, абсцесів, карбункулів, фурункулів), запальних захворювань кісток і суглобів, флебітів, панариціїв, гідраденітів. Здійснюють також профілактичне опромінення після диссекції келоїда чи саркоми м'яких підшкірних тканин для запобігання рецидиву та багато іншого.

Телегамматерапія (дистанційна гамма-терапія)

Дистанційна гамма-терапія проводиться на кобальтовому апараті (телегамматерапевтичний апарат), в якому як джерело випромінення використовують $Co-60$. Джерело встановлене в сталевій головці з внутрішнім захистом свинцем або ураном. Щоб доставити дозу пацієнту струмінь випромінення від джерела проходить через діафрагму, виготовлену із рухомих пакетів вольфрамових пластин, які забезпечують можливість формувати струмінь відповідно до форми і розміру опромінюваної мішені. Також можуть бути додатково використані формувальні свинцеві блоки. По суті такий апарат є великим захисним блоком з отвором з одного боку.

Активність джерел кобальта-60 в таких апаратах становить кілька тисяч кюрі. Постійний розпад радіонукліда в апараті зменшує його активність приблизно на 10 % за рік. Отже потрібно через 4–5 років роботи замінювати джерело. Перевага цього типу апаратів у відсутність складної електроніки, та те, що фактично єдиним необхідним обслуговуванням їх є періодична заміна радіокобальту. Таким чином, цей тип апаратів якнайкраще підходить для відділень з обмеженими фізичними і технічними ресурсами.

Оскільки енергія випромінення $Co-60$ відносно невисока (1,25 MeV), кобальтові апарати, зазвичай, використовують наразі для лікування відносно

неглибоких пухлин, наприклад, голови та шиї й інших дрібних пухлин і як ад'ювантна променева терапія після видалення м'якотканинних пухлин підшкірної клітковини на тубулі з метою профілактики рецидиву.

Варіанти мегавольтної дистанційної ікс-терапії

1) Традиційна дистанційна мегавольтна ікс-терапія

1953 року було введено в практику променевої терапії перший лінійний прискорювач (ЛП) з мегавольтним ікс-випроміненням в діапазоні 6–20 МеВ. Більш того, ЛП міг використовуватися і як джерело електронів високої енергії. Переваги ЛП перед традиційною на той час телегамматерапією і тим більш «глибокою ікс-терапією» дуже швидко були визнані в практиці радіаційної онкології. Як результат, вже в 1970-х роках МАГАТЕ в одному із своїх документів, стосовних заходів щодо оптимізації ПТ, рекомендувала провідним онкологічним установам замінювати телегамматерапевтичні апарати на лінійні прискорювачі, а демонтовані апарати для телегамматерапії передавати лікувальним закладам з обмеженими ресурсами. Лінійний прискорювач став дотепер універсальним апаратом для променевої терапії онкологічних захворювань майже усіх типів і локалізацій.

2) Дистанційна радіотерапія електронами високої енергії

Більш «привабливим» методом радіотерапії поверхневих пухлин та інших процесів перед іншими методами дистанційної ікс-терапії є опромінювання їх електронами високих енергій (6–20 МеВ), які генеруються лінійними прискорювачами. Зрозуміло, що такий вид радіотерапії технічно складніший від ікс-терапії і значно дорожчий, і відтак — менш доступний. Зважити необхідно й на більші витрати часу для проведення опромінювання електронами. Тому його використовують виключно для лікування пухлин з поверхневою чи неглибокою локалізацією, розташованих над радіочутливими анатомічними структурами (зокрема, поверхня грудної клітки після мастектомії з приводу раку груді) або кістками. Характерний крутий спад дози від електронів у глибині тканин забезпечує захист підлеглих тканин до опромінюваного об'єму за рахунок чисто фізичного ефекту.

3) Інтраопераційна променева терапія (ІОПТ)

Інтраопераційна променева терапія (ІОПТ) є опроміненням під час операції. Ця технологія променевої терапії використовує одну велику фракцію безпосереднього опромінення відкритої пухлини або ложа пухлини зразу по її видаленню. Здійснюється за допомогою різних методів, зокрема струменем електронів високої енергії зі спеціального змонтованого в операційній портативного міні-прискорювача або брахітерапії високої потужності дози. ІОПТ забезпечує інтенсивне лікування з метою повного гарантованого знищення пухлинних клітин. ІОПТ частково або повністю виключає опромінення чутливих структур, тим самим збільшуючи ефективну дозу на ложе пухлини без значного збільшення захворюваності нормальної тканини. Додавання ІОПТ до традиційних методів лікування покращує місцевий контроль, а також виживаність при багатьох типах первинних і рецидивних пухлин. За останні три десятиліття було досягнуто значного прогресу в технології клінічного застосування інтраопераційної променевої терапії як методу лікування пухлин черевної порожнини, малого тазу, голови і шиї та грудної клітки і грудей.

4) Модульована за інтенсивністю променева терапія (МІПТ)

Ця технологія підведення опромінення до мішені була розроблена і впроваджена 1994 р. Вона базується на керованій зміні інтенсивності струменя радіації під час опромінення так, що кожна ділянка поля може мати опромінення високого або низького рівня. Ця здатність модулювати дозу опромінення надає практично безмежні можливості для забезпечення індивідуального лікування кожного пацієнта. МІПТ забезпечується використанням багатостулкового коліматора (БСК) та програмного забезпечення управління ним під час опромінювання. МІПТ може надати ескалацію дози в об'ємі пухлини при зниженні дози в нормальних тканинах.

Планування лікування здійснюється таким чином, щоб визначити оптимальний розподіл інтенсивності струменя для кожної зони опромінення. Програмне забезпечення та комп'ютерна томографія використовуються в

процесі планування лікування для відтворення тривимірного зображення анатомії пацієнта, пухлини чи пухлинного ложа, щоб високоточно направити конформні струмені радіації. Форма струменя також може бути налаштована і за допомогою кількох спеціальних коліматорів. МПТТ призначається для лікування злоякісних пухлин простати, голови і шиї, мезотеліом, педіатричних, груді, легенів, параспінальних та гінекологічних, підшлункової залози, мозку, кісток, сарком м'яких тканин і метастатичних рецидивів. МПТТ може дати кращі результати, ніж традиційна ПТ і прості методи конформної ПТ за рахунок значного зниження дози опромінення органів ризику з відповідним зниженням в них токсичності.

МПТТ не є додатковою технологією ПТ, а являє собою нову парадигму, яка вимагає комплексного знання медичної радіологічної візуалізації (КТ, МРТ, ПЕТ), принципів контролю невизначеності положення анатомічних структур і мішені та руху внутрішніх органів (тобто, дихання, травлення), 3-вимірних розрахунків дози, комп'ютерної оптимізації планування лікування. Критичним компонентом планування МПТТ є забезпечення надійної відтворюваної іммобілізації пацієнта за допомогою індивідуальних пристроїв (пластикові вилки, утримувачі голови, ректальні балони тощо), щоб забезпечити щоденну точність позиціонування та зменшення зовнішнього руху під час лікування. Пацієнт одягається в легку мантию, щоб можна було відкрити тільки зону опромінення, і лежить на жорсткому столі в іммобілізаційному пристрої під час зображення. Позиціонування на столі може бути на спині або долілиць, залежно від площі опромінення. Пацієнта татуюють невеликими позначками, які будуть використані лазерами в процедурній, щоб забезпечити щоденну точність процедури. Інші процедури можуть включати внутрішні вливання, розміщення сечових катетерів або імплантованих координатних міток (наприклад, золотих зерен) в тканини-мішені під час цього процесу. Залежно від складності плану лікування, моделювання може тривати від 30 хвилин до 2 годин.

5) Об'ємно модульована променева терапія (ОМПТ)

ОМПТ була вперше введена в 2007 році як новий метод ПТ, який дозволяє синхронну зміну трьох параметрів під час опромінювання: швидкості обертання гентрі, формування струменя багатостулковою діафрагмою і дози. Пізніше метод ОМПТ був удосконалений з метою можливості опромінення мішені за один або два оберти, що скорочує час сеансу опромінювання.

Ще одна перевага ОМПТ становить можливість доставляти лікування на звичайних лінійних прискорювачах, які налаштовані на цю можливість. В даний час існує кілька систем ОМПТ під різними назвами (Швидка дуга, Varian; смарт-дуга, Phillips; Elekta VMAT, Elekta).

6) Променева терапія під контролем зображень (ПТКЗ)

Хоча МПТ є потужним інструментом для лікування раку, його загальна ефективність може бути обмежена рухом органів або помилок у позиціюванні пацієнта. Наведення променевої терапії зображеннями є технологічним досягненням останніх років, яке дозволило включити четвертий вимір у планування лікування пацієнта — руховий.

Променева терапія під контролем зображень забезпечує точний моніторинг мішені в режимі реального часу, що дозволяє автоматично корегувати підведення струменя. На основі інформаційної підтримки зображеннями створена стратегія корекції рішень щодо геометричних непевностей. 4-вимірні методи лежать в основі стратегії боротьби з рухом органів. Створені поєднані методи дозиметрії *in vivo* і на фантомі для перевірки забезпечення точної доставки лікування.

Паралельно розвиваються методи доставки опромінення під супроводом зображення і для конкретних програм брахітерапії.

7) Стереотаксична радіохірургія (СТРХ, Кібер-Ніж)

Слово стереотаксис/стереотаксичний грецького походження: “*stereos*” означає три виміри, а “*taxis*” – впорядковане розташування або методика; радіохірургія означає поєднання ПТ та оперативної техніки для повного лікування хвороби із застосуванням тільки радіації. Тому, СТРХ є методом, який використовується для доставки 3-вимірної ПТ на область захворювання з

хірургічною точністю, тим самим позбавляючи опромінення навколишніх здорових тканин. Спочатку процедури СТРХ вимагали використання жорсткої механічного рами і були обмежені лікуванням поразок голови і шиї. Протягом багатьох років рама була засобом єдино для визначення координат лікування та просторових відстаней між координатами, що дозволяло планувати навігаційне лікування.

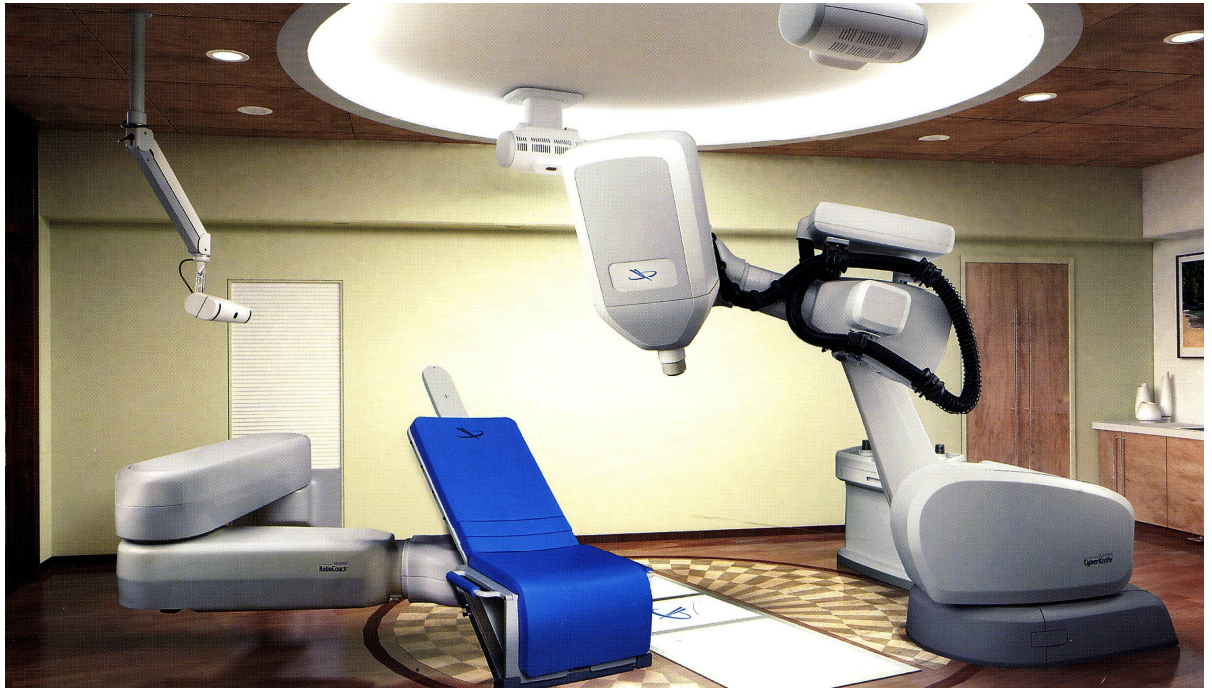


Рис. 1. Роботизована стереотаксична радіохірургічна система КіберНіж.

1987 р. компанія «Аккюрей» (США) розробила першу роботизовану стереотаксичну радіохірургічну систему КіберНіж, призначену для знищення пухлин у будь-якій частині тіла як альтернативу традиційній хірургії. Система КіберНіж є новим поколінням систем для радіохірургії і поєднує компактний ЛП, здатний необмежено (за шістьма ступенями свободи) рухатися у просторі відповідно до плану лікування із моніторингом положення пухлини в реальному часі. ЛП є джерелом гальмівного ікс-випромінення, яке руйнує пухлину. Система моніторингу забезпечує постійне виконання рентгенівських зображень для визначення положення пухлини та корекції позиції робота перед кожним виходом струменя. Така комбінація інтелектуальних технологій та робототехніки забезпечує високу клінічну точність проведення радіохірургії для знищення пухлин у будь-якій частині тіла. В цій технології використано кілька променевих трубок з передовою програмною візуалізацією. Система

автономно детектує рухи пацієнта і пухлини й корегує опромінення протягом сеансу лікування, що дозволяє підвести дозу до мішені з високою субміліметровою точністю. Ураження тулуба в межах або поблизу легенів, які рухаються з диханням, опромінюються з використанням пристрою Synchrony (Accuray). Інструмент дозволяє КіберНожу відстежувати дихальні рухи через складну систему, що моделює дихальні патерни пацієнта. Це удосконалення замінило інші методи відстежування дихання. Репери (рентгеноконтрастні маркери) розміщують до лікування. Synchrony виявляє ці маркери.

У традиційних радіотерапевтичних і радіохірургічних системах ЛП обмежений рухом тільки в двовимірній площині. ЛП системи КіберНіж не має обмежень рухів, тому дає необмежені можливості підводити опромінення до пухлини в будь-якій анатомічній ділянці тіла пацієнта під 1200 різними кутами, які найбільш підходять для максимального забезпечення щадності здорових тканин на шляху струменя променів і уникати опромінення тканин особливо радіочутливих життєво важливих органів.

Ще однією важливою особливістю системи КіберНіж є проведення опромінення неізоцентрично, що забезпечує можливість отримання максимально гомогенного розподілу дози в усьому об'ємі пухлини і запобігання напівтіней в її окрайках, гарантуючи знищення в них пухлинних клітин, істотно знижуючи ризик рецидиву злоякісного росту. Процедури на системі КіберНіж проводяться в амбулаторних умовах. Вона дає можливість лікувати пацієнтів, яких складно чи неможливо лікувати традиційними методами дистанційної ПТ, а також тих, яким за будь-яких протипоказань не може бути проведене хірургічне втручання чи хемотерапевтичне лікування. Тривалість лікування, зазвичай, від 1 до 5 днів з можливістю невідкладного повернення до повсякденної активності.

Метод радіохірургії характеризується точністю наведення струменя випромінення, різким спадом дози за межами мішені (відсутність напівтіні навколо мішені), конформністю і, як результат цих фізичних характеристик, підвищенням показників контролю пухлин. Технічні характеристики систем

радіохірургії дозволяють ширше використовувати гіпофракціонування курсу променевої терапії, що особливо важливо в лікуванні пухлин з високою проліферативною активністю. Онкологічні установи по всьому світу доповнюють або замінюють кобальтові машини роботизованими лінійними прискорювачами, що мають радіохірургічні можливості для всього тіла. КіберНіж розширив курс радіаційної онкології в курабельну методику лікування зі значними можливостями.

Для доброякісних уражень, зокрема, малих і середніх за розміром невриноном слухового нерва опромінення як за одну фракцію, так і фракціоноване були переважнішими перед хірургічною резекцією. Роль СТРХ як стандарта медичної допомоги в лікуванні пацієнтів з артеріо-венозними мальформаціями і первинними пухлинами головного мозку добре доведена. При метастазах в головний мозок СТРХ комбінується з опроміненням всього мозку. Найпоширенішими областями застосування системи є опромінення пухлин головного та спинного мозку, легенів, підшлункової залози, печінки та передміхурової залози.

Відбір пацієнтів визначається вкладом усіх фахівців-консультантів. Метою лікування можуть бути первинна радикальна терапія, ад'ювантне чи паліативне опромінення, а доза визначається розміром та гістологією ураження і прийнятим рішенням щодо мети лікування. Стандартний розмір призначених для лікування уражень ≤ 4 см. Однак, і більші осередки опромінюються, і рішення розглядати такі випадки є клінічною справою. Кандидатами, зазвичай, є пацієнти, які обирають цей варіант лікування або ті, що не мають хірургічних або хемотерапевтичних варіантів і ті, що раніше опромінювалися. Деякі черепно-мозкові ураження, які можна лікувати КіберНіжем: слухові невриноми, менингіоми, аденоми гіпофіза і первинні та метастатичні злоякісні ураження. Піддаються лікуванню також черепні аномалії і невралгія трійчастого нерва.

8) Спіральна томотерапія (СТТ)

Спіральна томотерапія (СТТ) є нещодавно розробленою технологією для ПТ, що характеризується розподілами доз вищої конформності ніж у інших

методів МПТ. Система становить собою лінійний прискорювач (ЛП) на енергію фотонів 6 MeV, встановлений на порталі спіральної КТ-системи. Колімацію струменя здійснює пневматичний багатостулковий коліматор (БСК), в якому кожна стулка має ширину 6,25 мм, і всі разом формують три обраної ширини струменя. У технології СТТ доза опромінення доставляється по спіралі за 51 імпульс на кожний оберт. Завдяки безперервному обертанню випромінювача і швидкій модуляції струменя протягом всієї його повної дугової подорожі, система СТТ дає більшу гнучкість, ніж звичайний ЛП з системою МПТ. Розробка спіральної томотерапії реалізувала передові методики спіральної МПТ в поєднанні їх з інтегрованими можливостями опромінювання під наведенням зображеннями.



Рис. 2. Апарат для спіральної томотерапії.

Дистанційна терапія важкими частинками

У 1960-х роках був розроблений терапевтичний циклотрон для прискорення протонів і альфа-частинок, на який покладалися радіаційними онкологами великі надії, пов'язані з надзвичайно привабливою з точки зору радіаційного лікування можливістю підведення великої дози в чітко обмеженому локальному об'ємі тканини без напівтіней навколо. Це так званий пік Брегга — осередок, в якому протони, частково втративши енергію на шляху до нього, швидко гальмуються, віддаючи максимальну енергію середовищу. Ентузіазм радіаційних онкологів і медичних фізиків був настільки значний, що

прогнозувалося до 2000 року відкриття у світі понад 200 центрів протонної терапії. Але при подальшому дослідженні з'ясувалося, що точно локалізувати пік Брегга саме в пухлині проблема надто складна через неоднорідність і непевність щільності тканин на шляху струменя протонів до пухлини. Ця обставина спричиняла локалізацію піка дози до пухлини або поза нею. Пропонувалося для розв'язання негадано виникшої проблеми розробити метод дозиметрії *in vivo*, що допоки не здійснено. Крім того, використання цього такого привабливого метода радіотерапії в уже відкритих центрах не довело його економічну ефективність.

2.2. Брахітерапія

Брахітерапія (БТ) здійснюється радіонуклідними джерелами в оболонці, які розміщують всередині пухлини (*інтерстиціальна брахітерапія*), поблизу пухлини в просвітках органів (*внутріпорожнинна брахітерапія*) або на поверхні шкіри чи слизової оболонки (*аплікаційна брахітерапія*).

Цей спосіб променевої терапії останнього часу отримує все більш широке визнання і застосування, що пов'язане з успіхом радіаційних технологій (нові радіонукліди з необхідними фізичними властивостями, легкість їх одержання в потрібних кількостях, автоматизація проведення процедури в сполученні з новими прийомами обліку розподілу дози в тканинах пацієнта.

В світі дві провідні фірми "Гамма-мед" та "Нуклетрон" випускають сучасні апарати для брахітерапії зі спеціальними планувальними системами до них.

Акцент на імплантації для лікування радіоактивних зерен при різних локалізаціях пухлин дає можливість більш вибірково використовувати програми щадного лікування зі скороченням кількості ускладнень. Виникли можливості акцентуватися на збільшенні дози на мішені для поліпшення місцевого контролю пухлини з одночасним зменшенням опромінення за рахунок більш точного розподілу доз опромінення.

Брахітерапія забезпечує приписані дози для лікування повного обсягу пухлини із швидким спадом дози опромінення в сусідніх нормальних тканинах.

Може бути використана брахітерапія високої або низької потужності дози для лікування низки злоякісних пухлин, зокрема гінекологічних, грудної залози, легені, стравоходу, голови і шиї, головного мозку, простати, стравоходу, хоріоїдальної меланоми.

Може бути використана як первинне лікування або в поєднанні з дистанційною променевою терапією. При опроміненні пухлини невеликого об'єму ускладнення зведені до мінімуму і функції органа зберігаються.

Брахітерапія найчастіше виконується з використанням таких радіонуклідів, як стронцій-90, цезій-137, іридій-192, йод-125, паладій-103 і золото-198. Останні досягнення в галузі ультразвукової візуалізації вдосконалили методи брахітерапії, дозволяючи цьому методу лікування бути безпечним і високоефективним

Інтерстиціальна брахітерапія здійснюється імплантацією радіоактивних джерел в об'єм пухлини. Це забезпечує високу інтенсивність випромінення в об'ємі мішені. Інтерстиціальні імпланти можуть бути постійними або тимчасовими. Радіонукліди, використовувані в постійних імплантах, зазвичай мають відносно короткий період напіврозпаду (дні) і низьку енергію випромінення і, отже, постачають значну частину дози протягом короткого терміну або в обмеженому об'ємі тканини. Радіонукліди, використовувані в тимчасових імплантах, мають довгий період напіврозпаду (місяці, кілька років) і високу енергію випромінення (часто > 100 кеВ) і видаляються через кілька днів. Форма джерел, використовуваних для імплантів має вигляд насіння, голки, дроту чи стрічки. Імпланти у вигляді насінин індивідуально імплантують за допомогою спеціальних ін'єкційних «пістолетів».

Інтерстиціальні імпланти можуть бути розміщені шляхом безпосередньої імплантації радіоактивних джерел («передзавантаження» = **preloading**) або з використанням метода «післязавантаження» (**afterloading**).

Метод післязавантаження здійснюється в два етапи. Спочатку в пухлину вставляються порожнисті сталеві голки. Наступним етапом в середині голок розміщують кінці пластикових трубочок, після чого голки видаляють,

залишаючи пластикові трубочки в пухлині. Після перевірки задовільності встановлення кінців трубочок, спеціальною стрічкою радіоактивні джерела вздовж просвітку пластмасових трубочок подаються до їх кінців і закріплюються там спеціальними металевими скріпками. Цим методом оберігається персонал від опромінення.

Внутрішньопорожнинна брахітерапія найчастіше використовується в гінекологічній онкології для лікування злоякісних пухлин тіла і шийки матки та піхви. Спеціальні порожнисті аплікатори (*кольпостати*) вводяться в канал матки і вагінальні склепіння. Після рентгенологічного контролю правильного розміщення кольпостатів, вводяться афтелодингові аплікатори з радіоактивним джерелом. Сеанс опромінювання, зазвичай, недовгий.

Аплікаційна брахітерапія. Брахітерапія, звичайно, не обмежується лікуванням гінекологічних захворювань. Поверхневі аплікатори можуть бути використані для ефективного лікування запальних захворювань очей і різноманітних хвороб шкіри.

Для лікування шкірних хвороб використовують зазвичай радіонуклід стронція-90 в спеціальних герметичних гнучких пласткових аплікаторах, які щільно фіксують на проблемній ділянці шкіри. Призначена доза опромінення обчислюється розрахунковим способом за спеціальними формулами.

Особливо дієвою є аплікаційна бета-терапія радіонуклідом фосфору-32 вірусних виразкових запалень рогівки ока і кон'юнктивітів. Аплікатори для бета-терапії ока виготовляються з металу сферичної форми, на внутрішню поверхню яких наноситься тонкий шар радіонукліда і герметично запаковується. Після знеболення рогівки стерильний аплікатор притуляється до поверхні рогівки і утримується розрахований час. Сеанс триває зазвичай хвилину чи дві.



Рис. 3. Універсальний апарат для брахітерапії високої потужності дози «Гамма Мед».

Брахітерапія високої потужності дози (БТ ВПД). Методи брахітерапії, описані вище, забезпечують потужність підведення дози в об'єм пухлини на рівні 0,35–0,8 Гр/год, або близько 8,4–19,2 Гр/день. Брахітерапія з таким темпом опромінювання визначається як звичайна брахітерапія, або **брахітерапія низької потужності дози**. Використання для брахітерапії джерел високої активності, які дають потужність дози в мішені 1 Гр/хв відома як **брахітерапія високої потужності дози**. Оскільки такий рівень потужності дози майже на 2 порядки вище, ніж звичайної брахітерапії, очевидною перевагою брахітерапії високої потужності дози є скорочення часу як сеансу, так і повного курсу лікування. Час сеансу скорочується до хвилин замість годин. Крім того, ще однією істотною перевагою становиться забезпечення більшої біологічної ефектності опромінення пухлини, і отже підвищення виживності пацієнта.

Джерела високої активності вимагають проводити брахітерапію методом дистанційного афтелодингу з програмуванням часу утримання радіоактивних джерел.

3.2. Радіоізотопна терапія (РІТ)

Радіоізотопна терапія (РІТ) є системною радіотерапією, яку здійснюють введенням радіонуклідів в організм перорально, внутрівнено чи прямою ін'єкцією в порожнини чи органи пацієнта.

Системна терапія радіоактивними ізотопами є формою цілеспрямованої терапії. Спрямування може бути через хімічні властивості ізотопу, наприклад, як радіоактивний йод-131, який специфічно засвоюється щитоподібною залозою краще, ніж іншими органами тіла, що використовується для лікування раку щитоподібною залози і тиротоксикозу. Спрямувати також можна шляхом приєднання радіоізотопу до іншої молекули або антитіла, щоб направити його в тканину-мішень. Прикладами є метайодобензилгуанідин (МІБГ) для лікування нейробластоми, гормональний лютецій-177 та ітрій-90 для лікування нейроендокринних пухлин (пептидорецепторна радіонуклідна терапія). Іншим прикладом може бути введення радіоактивних полімерних мікросфер в печінкову артерію з метою радіоеMBOLІЗАЦІЇ пухлини або метастаза в печінці.

Основним використанням системної радіоізотопної терапії є лікування кісткових метастазів раку. Ізотопи, які зазвичай використовуються в лікуванні кісткових метастазів є стронцій-89 і самарій-153. Для лікування справжньої поліцитемії застосовують внутрівненне введення розчину хімічної сполуки фосфору-32 – ортофосфату натрію.

Лімфоми вважаються хемочутливими і радіочутливими. Пацієнтів з фолікулярними лімфомами, які звертаються в ранніх стадіях захворювання, можна вилікувати дистанційною ПТ. Однак, тільки невелика кількість пацієнтів діагностується, коли дистанційна ПТ дає куративний ефект. Отже, систематичне введення специфічних антитіл, які несуть радіонуклід з курабельною активністю є варіантом для пацієнтів з лімфомами в поширеній стадії.

Успішне застосування радіоімунотерапії при гематологічних захворюваннях привело до розвитку використання радіоактивно мічених продуктів при радіочутливих солідних пухлинах. Використання мічених

моноклональних антитіл може бути клінічно успішним в лікуванні низки солідних пухлин, зокрема метастатичного раку товстої кишки, раку яєчників, злоякісних гліом, раку простати, гепатоцелюлярної карциноми, поширеного недрібноклітинного раку легені, злоякісних новоутворень травного тракту, підшлункової та грудної залоз.

3. Клінічні варіанти променевої терапії

За клінічним призначенням виділяють такі варіанти променевої терапії:

- *радикальна (лікувальна) променева терапія,*
- *паліативна променева терапія,*
- *сальваж-радіотерапія (рятівна променева терапія),*
- *профілактична променева терапія,*
- *ад'ювантна променева терапія,*
- *неоад'ювантна променева терапія,*
- *одночасна хемопроменева терапія,*
- *променева терапія невідкладних станів,*
- *напівтотальне і тотальне опромінення (НТО, ТО).*

Радикальна (лікувальна) променева терапія

Радикальна променева терапія призначається як основний метод лікування з або без хемотерапії для лікування раку з метоювилікування. За даними літератури радикальна ПТ наразі надається у переважній більшості випадків онкологічних захворювань (понад 50 %). Можливість провести радикальне променеве лікування в першу чергу залежить від стадії захворювання на час діагностики. Іншим істотно обмежувальним чинником може стати відсутність відповідних технологічних ресурсів променевої терапії. Такі ситуації вимагають пошуку серед альтернативних способів лікування найбільш пріоритетного для конкретного клінічного випадку або скерування пацієнта до компетентного закладу.

Рішення щодо призначення радикальної ПТ онкологічного захворювання приймається мультидисциплінарним консіліумом лікарів після всестороннього

обстеження хворого, гістологічного підтвердження діагнозу, впевненості у відсутності віддалених метастазів і встановлення стадії захворювання. Крім того, визначається також найбільш курабельний метод променевої терапії індивідуально для кожного пацієнта.

Паліативна променева терапія

Цей варіант надання медичної допомоги використовують для знеболення чи зменшення страждання онкологічного хворого, коли виліковність хвороби більше не є можливою. Залежно від анатомічної локалізації неконтрольоване зростання первинної чи метастатичної пухлини може спричиняти численні тяжкі наслідки, такі як крововиливи, кістковий чи вісцеральний біль, паралічі, асфіксія тощо. Роль радіотерапії в полегшенні таких станів досить добре визнана.

Профілактична променева терапія

Застосовується для опромінення регіону високого ризику наявності безсимптомних метастазів із діагностованої пухлини з характерним метастазуванням в певний орган. Класичним прикладом обґрунтованого профілактичного застосування променевої терапії є опромінення головного мозку (ОГМ) у хворих з поширеним дрібноклітинним раком легені (ПДКРЛ), яке призводить до значного зменшення метастазів мозку і подовження виживаності. До негативних наслідків такого опромінення відноситься в тому і втрата волосся. Вплив на глобальний стан здоров'я, а також на когнітивні функції більш обмежений.

Концепція профілактичного опромінення голови хворим на дрібноклітинний рак легені має свої витоки із порівняння поведінки цієї хвороби з педіатричною лейкемією, хворобою, яка по суті має системний характер, широко поширений зокрема і в головний мозок на момент постановки діагнозу і вишукану радіочутливість з високою частотою повної відповіді.

Наявність метастазів раку грудної залози у головний мозок дає поганий прогноз виживання з гіршою якістю життя. Профілактичне застосування ОГМ в

таких випадках пропонується як засіб усунення субклінічних уражень ЦНС, запобігання внутрічерепним рецидивам і збільшення загальної виживаності.

Ад'ювантна променева терапія

Призначають після головного курсу лікування (операції або хемотерапії), щоб поліпшити місцевий контроль. Необхідність обов'язкового призначення післяопераційного опромінення ділянки видаленої пухлини в першу чергу виникає, коли патоморфологічне дослідження виявляє позитивні, тобто такі, що вміщують пухлинні клітини, краї хірургічно видалених тканин. Крім того, в післяопераційному періоді призначається опромінення регіонарних лімфовузлів у разі встановлення їх метастатичної інвазії.

Неоад'ювантна променева терапія

Призначають перед стандартним лікуванням, зазвичай, операцією у пацієнтів з місцевою хворобою для поліпшення шансу на успішну резекцію. Доопераційне опромінювання здатне поширені неоперабельні пухлини зробити операбельними. В інших випадках воно істотно зменшує ризик місцевих рецидивів пухлини, а також дозволяє проводити органозберігальне хірургічне лікування. Його ефективність пов'язана зі знищенням в першу чергу добре аерованих клітин крайок пухлини і тих, що почали периневральну і лімфатичну інвазію в тканини оточення, тобто знищення локальних мікрометастазів. Зазвичай, курс передопераційної ПТ короткий, наприклад, 5 фракцій по 5 Гр. Вказується не тільки на поліпшення клінічних результатів від неоад'ювантної ПТ, але й на кінечні загальні економічні вигоди.

Одночасна хемопроменева терапія(ОХПТ)

Одночасна хемопроменева терапія (ОХПТ) визначається як одноmodalний, тобто окремішний самостійний метод лікування певних онкологічних захворювань у випадках, коли клінічні і економічні результати такого лікування перевершують результати однієї ПТ чи послідовних ПТ і ХТ незалежно від їх послідовності. Радіобіологічною основою такого методу є сенсibilізація клітин пухлини до радіації менш токсичними дозами

цитотоксичного хемотерапевтичного засобу. Тому цей метод лікування називається також *індуктивна хемопроменева терапія*. Для радикального лікування місцево-поширеного, неметастатичного плоскоклітинного раку голови і шиї ОХПТ є стандартом. Вона сприяє збереженню функціонального стану органа і поліпшенню локорегіонарного контролю пухлини порівняно з однією ПТ.

Передопераційна ОХПТ значно покращує результат лікування хворих на поширений неоперабельний рак стравоходу, і тому ця стратегія стала опцією стандартного лікування. Об'єктом для істотного поліпшення результатів лікування за допомогою ОХПТ є нерезектабельний місцевопоширений недрібноклітинний рак легені. І нещодавно опубліковане повідомлення, що ОХПТ стала стандартом лікування стійких до ПТ і ХТ нововиявлених гліобластом.

Проблемами для подальшого розширення застосування в радіаційній онкології ОХПТ є необхідність пошуку найкращих графіків проведення ХТ і ПТ та вибір хемотерапевтичних засобів, що давали б найвищий синергічний ефект.

Сальваж-радіотерапія (рятівна променева терапія)

Хворі із солітарними метастазами в деяких випадках можуть жити роками, а видалення метастазу дає потенційну вигоду. Так, пацієнти з метастатичним раком простати чи грудної залози можуть пережити п'ятирічний термін і навіть більший. Зменшення маси пухлини теоретично може покращити прогноз. Отже, ПТ, спрямована на солітарний пухлинний вузол, не тільки видаляє інвазивні пухлинні клони, а в ряді випадків відстроковує токсичну хемотерапію чи гормонотерапію.

Променева терапія невідкладних станів

Приблизно 3% всіх курсів ПТ призначаються за екстреними показаннями. Проблеми, що виникають за пухлинної інфільтрації ЦНС або середостіння, вимагають відносно швидкого радіотерапевтичного втручання. До станів, за

яких необхідне застосування радіотерапії задля зупинки прогресування неврологічних розладів, належать компресія спинного мозку, проростання пухлини в оболонки мозку та метастази в головний мозок. Прояви обструкції пухлинами верхньої чи нижньої порожнистих вен і компресії дихальних шляхів пухлиною середостіння також можуть бути ефективно не тільки послаблені, а й ліквідовані за допомогою радіотерапії.

Напівтотальне і тотальне опромінення (НТО, ТО)

Пацієнти з метастазами в кількох ділянках кісткової системи, серед яких найбільш болісними є метастази в ребра, плечовий пояс, шийно-грудний відділ хребта та череп, можуть піддаватись терапії великими переднім та заднім полями. За наявності кісткових поширених метастазів з больовим синдромом у поперековий відділ хребта, таз та нижні кінцівки може бути використано опромінювання нижньої половини тіла. Премедикацію зазвичай не проводять.

Тотальне опромінення є етапом підготовки хворих, яким призначена трансплантація кісткового мозку.

Як напівтотальне, так і тотальне опромінювання здійснюються виключно на лінійних прискорювачах.

4. Фракціонування променевої терапії

Фракціонування давно підтримується як провідне радіобіологічне правило лікування злоякісних пухлин традиційною ПТ. Перевагами фракціонування курсу терапії є:

- декомпресія стиснутих пухлиною кровоносних судин в міру зменшення її об'єму, що спричиняє покращення оксигенації клітин пухлини після опромінення при незмінності вмісту кисню у нормальних тканинах;
- зменшення з кожною фракцією відстаней для дифузії кисню в пухлині;
- скорочення абсолютної кількості клітин пухлини, що досягається першими фракціями за рахунок загибелі насамперед краще оксигенованих клітин;

- зростання кількості кисню на клітину, оскільки кількість наявного кисню залишається постійною, а чисельність клітин пухлини зменшується;
- використання різниці у здатності до відновлення клітин пухлини та нормальної тканини, тобто збільшення терапевтичного відношення;
- радіаційноіндукований перерозподіл клітин у межах клітинного циклу, що підвищує загальну радіочутливість швидкопроліферуючих пухлин;
- можливість зниження гострих ефектів разового опромінення;
- послаблення симптомів загальної радіаційної реакції пацієнта.

Фракціонування опромінення запобігає гострим реакціям завдяки компенсаторній проліферації епітелію шкіри чи слизової, яка прискорюється впродовж 2 або 3 тижнів після початку лікування. З іншого боку, розтягування курсу терапії дрібними щоденними фракціями, знижуючи ранні гострі реакції, не захищає від пізніх уражень нормальних тканин і дає можливість зростати швидкопроліферуючим пухлинам.

Отже, вибір оптимальної схеми фракціонування для різних пухлин бажано робити індивідуалізованим відповідно до клітинної кінетики та клінічних даних. Оптимальна загальна тривалість курсу терапії має обиратися з урахуванням часу подвоєння клітин пухлини та властивої їй радіочутливості. Короткий загальний час потрібен для пухлин зі швидкою проліферацією. При середній потенційній проліферації (періоді подвоєння близько 5 днів) та середній радіочутливості оптимальна тривалість курсу може становити від 2,5 до 4 тижнів. Пухлини з повільнішою проліферацією можуть опромінюватись протягом тривалішого загального часу.

«Стандартне фракціонування» радіотерапії, за яке прийнято 5 фракцій на тиждень, не має солідної біологічної бази і засноване на емпіризмі та зручності.

Пропонувалися інші схеми фракціонування. Різні пропоновані схеми фракціонування представлені в таблиці 4.1. Радіобіологічні принципи, які необхідно брати до уваги при виборі схеми фракціонування лікування з метою максималізації його радикальності при одночасному урахуванні толерантності нормальних клітин:

- подовжений час лікування сприяє швидкопроліферуючим клітинам;
- короткий проміжок між опромінюваннями може бути помітно сприятливішим для лікування пухлин, оскільки запобігає відновленню їх сублетальних ушкоджень.

Таблиця 1. Схеми фракціонування

Фракціонування	План
Звичайне (традиційне)	<p>Дні тижня</p> <p>1 2 3 4 5 6 7</p> <p>(2 Гр/день) × 5 дн.</p>
Гіперфракціонування	<p>1 2 3 4 5 6 7</p> <p>(1,15 Гр × 2/день) × 5 дн.</p>
Гіпофракціонування	<p>1 2 3 4 5 6 7</p> <p>(5 Гр/день) × 2 дн.</p>
Прискорене багаторазове денне	<p>1 2 3 4 5 6 7</p> <p>(2 Гр × 2/день) × 5 дн.</p>
Модифіковане прискорене	<p>1 2 3 4 5 6 7</p> <p>((2 Гр/день) × 5 дн.) 3-4 тижні</p> <p>+</p> <p>((2 Гр × 2/день) × 5 дн.) 2 тижні</p>
Розщеплений курс	<p>1 2 3 4 5 6 7</p> <p>((>2,5 Гр/день) × 5 дн.) 2 тижні</p> <p>+</p> <p>Перерва 2-3 тижні</p> <p>+</p> <p>((>2,5 Гр/день) × 5 дн.) 2 тижні</p>

Таким чином, теоретично **багаторазове денне фракціонування** може бути ефективнішим у випадках швидкозростаючих пухлин, тоді як фракціонування рідше, ніж щодня (1, 2 чи 3 фракції на тиждень) зі збільшенням сумарної дози, здатне давати кращий ефект при повільно зростаючих пухлинах.

Нормальні тканини у відношенні **ранніх реакцій** поведуться як активно проліферуючі клітини, а у відношенні **пізніх ушкоджень** — як повільно проліферуючі.

Деякі теорії припускають, що для максимального відновлення клітин нормальних тканин інтервал між фракціями має складати мінімум 4, а краще 6 чи навіть 8 годин.

При **прискореному фракціонуванні** кілька фракцій дають щоденно, що скорочує загальний час променевої терапії. При цьому має бути зменшено загальну дозу. Це особливо важливо за умов застосування модифікаторів відповіді гіпоксичних клітин.

При **гіперфракціонуванні** щодня використовують декілька фракцій, зменшених порівняно із застосовуваними при традиційному фракціонуванні, але загальна щоденна доза на 10—15% більша, ніж при стандартній схемі. Метою такого режиму розподілу курсової дози є зниження частоти пізніх променевих ушкоджень при одночасному можливіму підвищенні контролю пухлини. Радіобіологічною основою режиму гіперфракціонування є 2 феномени, які становлять підґрунтя його дієвості:

– більша асинхронність клітинного поділу в пухлині, ніж у популяції відносно повільнопроліферуючих нормальних клітин, виснаження яких призводить до пізніх радіаційних ушкоджень. Кожна фракція частково синхронізує поділ клітин пухлини, оскільки гинуть ті з них, які були опромінені у чутливій фазі циклу, а клоногенними стають клітини, що підпали під дію радіації у резистентній фазі. До моменту дії наступної фракції радіації асинхронність поділу клітин відновлюється і, таким чином, знову частина клітинної популяції пухлини зазнає опромінювання у фазі підвищеної чутливості;

– природна різниця у радіочутливості активно проліферуючих клітин (присутніх у більшості пухлин і деяких нормальних тканинах) і повільнопроліферуючих (які складають тканини, схильні до пізніх уражень). Повільнопроліферуючі клітини резистентні до дії доз, які складають фракції. З кожною фракцією відносна кількість резистентних клітин збільшується і ризик пізніх ускладнень зменшується.

Ефективність фракціонованого курсу терапії частково залежить від загибелі клітин від окремих фракцій, а також від швидкості відновлення між фракціями тих клітин, які залишались живими. Щоб досягти 50%-ного контролю пухлини, загальна доза радіації має бути збільшена, якщо

фракціонування продовжується за межі 4 тижнів, бо відновлення клітин, котрі вижили, відбувається на фоні покращення їх живлення вже після перших фракцій опромінювання. Розраховано, що загальна доза опромінення повина бути збільшена на 0,60 Гр для кожного дня перерви опромінювання.

Гіпофракціоноване опромінення, як доведено, має значні переваги в клінічному і економічному відношеннях, але стримується через виникнення гострих сторонніх ефектів з боку нормальних тканин, що оточують пухлину. Гіпофракціоноване опромінення (17 Гр за дві фракції) може застосовуватися як паліативне лікування для полегшення симптомів і збільшення виживаності, зокрема при поширеній формі недрібноклітинного рака легені.

Надію на більш широке використання гіпофракціонування надають новітні технології опромінювання, зокрема стереотаксична терапія. З'явилися повідомлення про вражаючі результати при радикальному опроміненні в три і навіть одну фракцію. Більш того, доведено, що результати однофракційного стереотаксичного опромінення можуть переважати результати опромінення з традиційним фракціонуванням.