

Г.Е. Труфанов, М.А. Асатурян,  
Г.М. Жаринов

---

# ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Том 2

Учебник  
для вузов



Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ГЛАВА 1. Краткая история развития лучевой терапии .....	7
ГЛАВА 2. Физические основы лучевой терапии .....	19
2.1. Фотонное и корпускулярное излучение .....	19
2.2. Клиническая дозиметрия .....	26
ГЛАВА 3. Радиобиологические основы лучевой терапии злокачественных опухолей и неопухолевых заболеваний .....	38
ГЛАВА 4. Методы лучевой терапии .....	47
ГЛАВА 5. Техническое обеспечение лучевой терапии .....	54
5.1. Аппараты для дистанционной лучевой терапии .....	54
5.1.1. Рентгенотерапевтические аппараты .....	54
5.1.2. Гамма-терапевтические аппараты .....	54
5.1.3. Ускорители частиц .....	55
5.2. Аппараты для контактной лучевой терапии .....	58
ГЛАВА 6. Планирование лучевой терапии .....	62
ГЛАВА 7. Лучевая терапия злокачественных опухолей .....	67
7.1. Лучевая терапия рака легкого .....	67
7.2. Злокачественные опухоли орофарингеальной зоны .....	72
7.3. Рак гортани .....	79
7.4. Рак пищевода .....	83
7.5. Рак молочной железы .....	87
7.6. Рак грудной железы мужчин .....	95
7.7. Рак щитовидной железы .....	95
7.8. Злокачественные опухоли кожи .....	100
7.9. Злокачественные опухоли мягких тканей .....	103
7.10. Рак прямой кишки .....	105
7.11. Рак предстательной железы .....	109
7.12. Рак мочевого пузыря .....	114
7.13. Лучевая терапия семином .....	119
7.14. Рак шейки матки .....	123
7.15. Рак тела матки .....	130
7.16. Злокачественные опухоли вульвы .....	133
7.17. Рак влагалища .....	137
7.18. Злокачественные опухоли костей .....	141
7.19. Лучевая терапия метастазов в кости .....	144
7.20. Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз) .....	144
7.21. Неходжинские лимфомы .....	148

Оглавление	5
7.22. Лучевая терапия опухолей головного мозга	150
7.23. Лучевая терапия опухолей спинного мозга	153
<b>ГЛАВА 8. Лучевые повреждения</b>	<b>155</b>
<b>ГЛАВА 9. Лучевая терапия неопухолевых заболеваний</b>	<b>168</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ</b>	<b>173</b>
<b>Список рекомендуемой литературы</b>	<b>186</b>



## Глава 1

### КРАТКАЯ ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Лучевая терапия — метод лечения больных с помощью ионизирующего излучения. Лучевая терапия применяется при злокачественных опухолях, а также при некоторых доброкачественных опухолях и неопухолевых заболеваниях.

В настоящее время в онкологической практике используют хирургический метод, химиотерапию, гормональное лечение, иммунотерапию, а также лучевую терапию. Эти пять вариантов лечения злокачественных опухолей применяют в различных сочетаниях, однако по рекомендациям ВОЗ практически у 80 % онкологических больных в комплексе этих методов включают лучевую терапию.

Лучевое лечение неопухолевых заболеваний проводят в тех случаях, когда лечение другими методами неэффективно, или в случаях, когда облучение имеет преимущества перед другими видами лечения.

Лучевая терапия злокачественных опухолей и неопухолевых заболеваний имеет принципиальные различия как в уровнях подводимых к патологическому очагу доз излучения, так и в механизмах воздействия и получаемых эффектах. Эти различия вызваны разными целями при лечении больных.

Цель облучения онкологических больных — уничтожение опухолевых клеток с помощью прямого и косвенного воздействия ионизирующего излучения, в том числе путем ухудшения трофических процессов в опухоли.

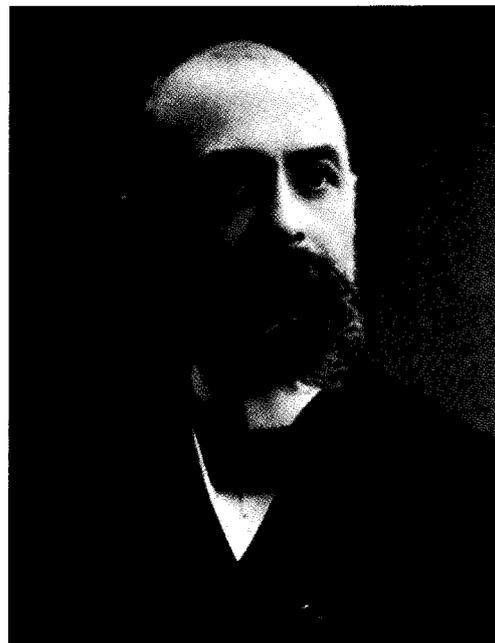
Целью облучения при лечении неопухолевых заболеваний является улучшение трофических процессов в патологическом очаге, что приводит к ликвидации воспаления, стимуляции вялотекущей эпителизации, улучшению нервно-мышечной проводимости и другим процессам.

В возникновении и развитии лучевой терапии имели значение открытия в области ядерной физики, радиобиологии, а также создание и совершенствование медицинской техники.

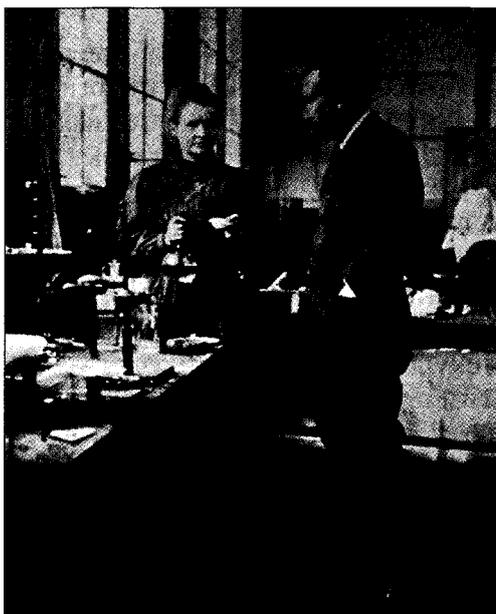
Основополагающими в области физики считаются открытие В. К. Рентгеном (рис. 1) X-лучей в 1895 г., открытие А. Беккерелем (рис. 2) в 1896 г. явлений естественной радиоактивности, а также открытие М. Склодовской и П. Кюри (рис. 3) радиоактивных свойств полония и радия в 1898 г. Супруги Кюри переработали 8 тонн смоляной урановой руды и выделили 1 г нового химического элемента, названного радием — «лучистым». Радиоактивность радия оказалась в миллион раз выше, чем у урана. В последующие 20 лет были открыты все другие естественные радиоактивные элементы.



**Рис. 1.** Вильгельм Конрад Рентген (1845—1923). Нобелевская премия по физике, 1901 год



**Рис. 2.** Антуан Анри Беккерель (1852—1908). Нобелевская премия по физике, 1903 год



**Рис. 3.** Мария Склодовская-Кюри (1867—1934). Нобелевская премия по физике, 1903 год. Нобелевская премия по химии, 1911 год. Пьер Кюри (1859—1906). Нобелевская премия по физике, 1903 год

Дальнейшие открытия физиков также лежат в основе современной лучевой терапии. В том же 1898 г. Э. Резерфорд обнаружил две составляющие излучения урана: менее проникающую, названную  $\alpha$ -излучением, и более проникающую, названную  $\beta$ -излучением. Третья составляющая урановой радиации, самая проникающая из всех, была открыта позже, в 1900 г., П. Виллардом и названа по аналогии с резерфордовским рядом  $\gamma$ -излучением. Э. Резерфорд и его сотрудники показали, что радиоактивность связана с распадом атомов (значительно позже стало ясно, что речь идет о распаде атомных ядер), сопровождающимся выбросом из них определенного типа излучений. В последующих исследованиях Резерфорда было показано, что  $\alpha$ -излучение представляет собой поток  $\alpha$ -частиц,

которые являются ядрами изотопа гелия  $^4\text{He}$ ,  $\beta$ -излучение состоит из электронов, а  $\gamma$ -излучение является потоком высокочастотных электромагнитных квантов, испускаемых атомными ядрами при переходе из возбужденных в более низколежащие состояния. Открытие в 1932 г. нейтрона принадлежит физикам Дж. Чедвику. В том же 1932 г. К. Андерсон открыл позитрон.

В 1934 г. супруги Жолио-Кюри впервые получили в лаборатории **искусственные радиоактивные изотопы**, которые с тех пор стали использовать в лучевой диагностике и лучевой терапии наряду с рентгеновскими лучами. Из общего числа (около 2000) известных ныне радиоактивных изотопов лишь около 300 — природные, а остальные получены искусственно в результате ядерных реакций. Между искусственной и естественной радиоактивностью нет принципиального различия.

Четвертый вид радиоактивности, открытый в СССР в 1940 г. молодыми физиками Г. Н. Флеровым и К. А. Петряком, связан со спонтанным делением ядер, при этом некоторые достаточно тяжелые ядра распадаются на два осколка с примерно равными массами.

В 1982 г. немецкие физики З. Хофман и др. с помощью самого мощного в мире ускорителя многозарядных ионов в Дармштадте открыли протонную радиоактивность.

Наконец, в 1984 г. независимые группы ученых в Англии и СССР — Х. Роуз, Г. Джонс и Д. В. Александров и др. — открыли кластерную радиоактивность некоторых тяжелых ядер, самопроизвольно испускающих кластеры: атомные ядра с атомной массой от 14 до 34.

Открытия конца XIX века вызвали небывалый интерес в среде ученых и медиков, которые немедленно стали экспериментировать с новым видом энергии. В этот период времени отсутствие знаний о природе лучей и их действии на живые организмы привело к появлению поражения кожи у людей, которые проводили эксперименты с длительным или частым облучением. Возникновение ожогов кожи у физиков-экспериментаторов навело ученых на мысль о наличии повреждающего действия рентгеновских лучей, а позднее и радия, а также на идею использования этого эффекта для уничтожения злокачественных опухолей. Следует учесть, что в то время лечение онкологических больных проводили без современных возможностей химио-, гормоно- и иммунотерапии. Кроме того, еще не достигли высокого уровня развития анестезиология и реанимация, отсутствовали антибиотики. В начале XX в. показатели пятилетней выживаемости онкологических больных всех стадий были менее 5%. Благодаря совершенствованию хирургической техники, анестезиологии и реаниматологии, появлению химиотерапии, гормональной и иммунотерапии, а также лучевого лечения к 60—70-м гг. XX в. показатели пятилетней выживаемости онкологических больных увеличились до 70%.

Одной из первых попыток рентгенотерапии рака считают работу доктора Дж. Джиллмана из Чикаго, к которому с сильными ожогами обратился физик Е. Груббе после опытов с X-лучами (Ярмоненко С. П., 2004). Увидев такое действие облучения, Джиллман направил к Груббе больную с неоперабельным раком молочной железы. Сеанс облучения был проведен 29 января 1896 г.

Имеется сообщение о начале проведения сеансов рентгенотерапии невуса у 5-летней девочки 24 ноября 1896 г. Л. Фройндом (L. Freund) в Вене.

Известно, что среди пострадавших от воздействия облучения на кожу оказался и Анри Беккерель, который по просьбе Пьера Кюри подготовил препарат радия для демонстрации его свойств на конференции и положил стеклянную трубочку с радием в карман жилета, где она находилась почти 6 часов. Спустя 10 дней на коже под карманом появилось покраснение, а еще через несколько дней образовалась язва.

Как и А. Беккерель, супруги Кюри получили ожоги кожи, после чего в совместной работе 1901 г. они не только описали патологическое влияние радия на кожу, но и высказали предположение об использовании радия для лечения опухолей. После того, как было признано значение радия для лечения злокачественных опухолей, резко поднялись цены на радиевые источники. Однако Кюри отказались патентовать процесс получения радия и использовать результаты своих исследований в любых коммерческих целях. Кюри выступали за свободный доступ к знаниям и считали понятия «коммерческая выгода» и «наука» несовместимыми.

В 1908 г. впервые начали лечить радием рак матки. В основу дальнейших методик внутриволостного лечения были положены разработки Cl. Regaud в Париже и Форселла в Стокгольме. Эмпирические схемы, предложенные этими исследователями, различались по количеству использованного радия и времени лечения, однако, как показали более поздние расчеты, определенные точки таза получали примерно одинаковые дозы. Кроме того, эффективность лечения также была равной.

Незадолго до начала Первой мировой войны Парижский университет и Пастеровский институт учредили Радиевый институт для исследований радиоактивности. М. Склодовская-Кюри была назначена директором отделения фундаментальных исследований и медицинского применения радиоактивности. С 1919 по 1935 г. в институте в Париже прошли лучевую терапию 8319 больных злокачественными опухолями.

Следует еще раз вспомнить нашего великого соотечественника А. С. Попова, который не только изобрел радио, сконструировал рентгенодиагностический аппарат, но и изучал излучение радия. В 1905 г. А. С. Поповым был издан перевод на русский язык научного труда М. Склодовской-Кюри «Радий и радиоактивные вещества».

В России в 1918 г. в Петрограде было основано первое в мире научно-исследовательское учреждение рентгенорадиологического профиля — Государственный рентгенологический, радиологический и раковый институт (ныне — Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт Росздрава). Основатель института — проф. М. И. Неменов (рис. 4), который в 1929 г. стал одновременно начальником организованной в Военно-медицинской академии кафедры рентгенологии и радиологии, был одним из первых радиологов мирового уровня. Под его руководством были выполнены основополагающие научные исследования, посвященные влиянию рентгеновских лучей на организм, заложены основы лучевой терапии злокачественных опухолей и неопухолевых заболеваний. О влиянии Рос-

сийской школы рентгенологов и радиологов свидетельствует хотя бы тот факт, что проф. М. И. Неменов являлся почетным членом итальянского, австрийского и других научных обществ рентгенологов и радиологов. В 1937 г. было издано первое в стране руководство по клиническому применению препаратов радия для лечебных целей.

В начале XX в. уже во всех развитых странах стали применять лучевую терапию у онкологических больных. С. Л. Дарьялова (2000) приводит примеры начала интраоперационной лучевой терапии, когда в 1909 г. С. Векс провел рентгеновское облучение больным с нерезектабельными опухолями желудка, а в нашей стране при нерадикальных операциях на лимфатических путях шеи в рану закладывали препараты радия — мезотория. Такой радиохирургический метод был применен В. М. Зыковым в Институте имени Морозовых Императорского Московского университета (ныне — МНИОИ имени П. А. Герцена). Этот институт был основан в 1903 г. и является не только первым в России, но и одним из старейших онкологических институтов в мире. В 1903 г. супруги Кюри подарили институту первые препараты радия. Для лечения больных применяли рентгено- и радиотерапию.

В 1906 г. заведующий «светолечебным» отделением института доктор медицины Д. Ф. Решетилло выпустил первое в нашей стране руководство по лучевой терапии «Лечение лучами Рентгена с предварительным изложением рентгенологии и рентгенодиагностики». Выступая на I Всероссийском съезде онкологов в апреле 1914 г., директор института В. М. Зыков сообщил о наличии в институте радиологического отделения и лаборатории для изучения влияния на ткани радиоактивных веществ.

В 1910 г. русский ученый Н. И. Кушталов опубликовал результаты первого в мире научного исследования о действии облучения на молочную железу — «О влиянии X-лучей на молочную железу кроликов и собак».

В 1901—1902 гг. американские врачи Pusey и Senn проводили однократные, а затем повторные облучения лимфатических узлов у нескольких больных лимфомами. Лучевая терапия до сих пор является одним из эффективных методов лечения лимфом, особенно лимфомы Ходжкина.

В 1901 г. Danlos прикладывал к поверхности опухолей соли радия, содержащиеся в запаянных стеклянных трубочках. Abbe в 1903 г. начал проводить активную внутритканевую терапию внедрением таких трубочек в ткань опухоли.



**Рис. 4.** Михаил Исаевич Неменов (1880 — 1950). Заслуженный деятель науки РСФСР, профессор

Затем стали применять стеклянные капилляры, содержащие радон. Позднее для поглощения  $\beta$ -излучения и использования только  $\gamma$ -излучения препараты с радоном или радием стали помещать в полые золотые или платиновые иглы и трубки. В середине XX в. в разных странах применяли свыше 200 разновидностей источников излучения различной конструкции и формы в зависимости от их назначения и условий использования. Их изготавливали в виде отрезков проволоки, помещаемых в металлические или нейлоновые трубки, игл, булавок, спиралей, шариков, гранул, цилиндров, жестких и гибких аппликаторов прямоугольной, круглой и сферической формы (вогнутых и выпуклых). Радионуклиды имели покрытие из золота или платины. В нашей стране в 50-х гг. прошлого века был налажен массовый выпуск источников излучения на основе радионуклида  $^{60}\text{Co}$  для дистанционной и контактной лучевой терапии, комплекты игл и аппликаторов для онкогинекологии, кожные  $\beta$ -аппликаторы на гибкой основе, офтальмологические аппликаторы ( $^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$ ) и др.

Все большее значение приобретала радионуклидная терапия открытыми источниками излучения в виде жидкостей и газов. В ткани, лимфатические сосуды, полости вводили коллоидные растворы  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{90}\text{Y}$ . В настоящее время во всем мире проводят системную, а также внутриопухолевую и внутрисосудистую радионуклидную терапию. Возможности радионуклидной терапии в настоящее время расширяются в связи с достижениями в области иммунологии и радиохимии, например в связи с использованием моноклональных антител, меченых радионуклидами, а также производством различных радиофармацевтических препаратов.

Одним из первых, кто применил лучевую терапию в легочной онкологии, был G. Scott, который в 1914 г. провел успешную рентгенотерапию периферической злокачественной опухоли, а J. D. Kernan с 1929 г. проводил эндоскопическую диатермическую обработку эндобронхиального компонента опухоли с внедрением в нее радиоактивных гранул.

Происходит накопление первых сведений о результатах лучевого лечения. Так, М. И. Неменов публикует результаты лечения 810 больных раком кожи, которым проводили лучевую терапию с 1919 по 1934 г.

В 1930 г. Р. Моогге впервые ввел в склеру глаза радон с целью локального разрушения хориоидальной меланомы. Позднее было предложено использовать пластинки с радиоактивным кобальтом, повторяющие по своей форме наружную кривизну глазного яблока, однако при облучении возникали серьезные осложнения со стороны глаза, поэтому были созданы другие, более щадящие рутениевые и стронциевые глазные аппликаторы.

Появление такой новой медицинской дисциплины, как лучевая терапия, привело к развитию новых отраслей науки и техники — радиобиологии, медицинской физики — и созданию высокотехнологичного оборудования.

В 1896 г. петербургский физиолог И. Р. Тарханов (Тарханишвили) (рис. 5) опубликовал результаты первых исследований лягушек и насекомых, облученных лучами Рентгена, и пришел к выводу о возможном влиянии рентгеновских лучей на жизненные функции.

В 1903 г. Г. Альберс-Шонберг продемонстрировал изменения семяродного эпителия и азооспермию у подопытных животных под влиянием облуче-

ния. Отечественный исследователь Е. С. Лондон начал в 1896 г. многолетние широкие исследования, результаты которых были опубликованы в 1911 г. в монографии «Радий в биологии и медицине». Эта книга, изданная на немецком языке, считается первым классическим трудом по радиобиологии.

В 1906 г. французские радиобиологи Ж. Бергонье и Л. Трибондо (J. Bergonie и L. Tribondeau) сформулировали фундаментальный закон (правило) клеточной радиочувствительности: ионизирующее излучение тем сильнее действует на клетки, чем интенсивнее они делятся и чем менее определённо выражены их морфология и функция, то есть чем менее они дифференцированы.

Наряду с этими исследованиями была открыта еще одна впечатляющая страница в радиобиологии. Речь идет об открытии в 1925—1927 гг. отечественными учеными Г. А. Надсоном и Г. С. Филипповым в экспериментах на дрожжевых клетках, а позднее в США Г. Мёллером (H.J. Muller) на дрозофилах эффекта лучевого мутагенеза, проявляющегося не только в повреждении генома, но и в образовании стойких, необратимых изменений, передающихся по наследству. В этих и других последующих многочисленных работах приведены факты высокой радиочувствительности делящихся клеток, клеточного ядра, молекулы ДНК.

Истоки современных понятий о фракционировании дозы зародились в работах H. Coutard и Cl. Regaud, которые в 1925 г. показали, что при лечении рентгеновскими лучами надо учитывать не только физические свойства излучения и суммарную дозу, но и величину дозы, подведенной в единицу времени, а также продолжительность срока лечения. При лечении рака шейки матки ими было предложено протяженно-фракционированное облучение.

Авторы при клинично-экспериментальном обосновании метода считали, что увеличение времени, необходимого для подведения суммарной дозы (протяженное облучение), и распределение дозы с перерывами (отдельными фракциями) позволяют облучать большими дозами с меньшими повреждениями здоровой, в частности соединительной, ткани.

Физики и радиобиологи пытались объяснить выраженность биологического эффекта облучения, несмотря на крайне малое при этом поглощение энергии. С. П. Ярмоненко (2004) называет 1922 год знаменательной датой в развитии радиобиологии в связи с появлением первой теории, которую высказал F. Dessauer о вероятности случайных попаданий порций энергии



**Рис. 5.** Иван Рамазович (Романович) Тарханов (Тархнишвили, Тархан-Моуравов) (1846—1908). Физиолог, профессор

излучения в мишени — жизненно важные структуры клеток. Принцип попадания и теория мишени были развиты различными учеными, в том числе знаменитым нашим соотечественником Н. В. Тимофеевым-Ресовским.

Дальнейшие достижения в области радиобиологии — изучение прямого и косвенного действия радиации — привели к исследованию процессов радиомодификации, то есть возможности целенаправленного изменения чувствительности тканей к облучению. Оказалось, что специальными химическими веществами можно изменить именно косвенное действие радиации, которое осуществляется продуктами радиолиза воды, свободными радикалами. В настоящее время в лучевой терапии существует целое направление — применение различных радиомодификаторов, которые, с одной стороны, позволили путем применения радиосенсибилизаторов повысить эффективность облучения злокачественных опухолей, а с другой — увеличить защиту здоровых тканей при применении радиопротекторов.

Таким образом, в основе лучевой терапии лежат радиобиологические представления о действии различных видов ионизирующего излучения на уровне клеток, тканей и организма, а также о возможностях целенаправленного изменения эффектов облучения с помощью применения специальных средств радиомодификации — фармацевтических препаратов, гипертермии, гипоксии, различных режимов фракционирования дозы и др.

Вполне естественно, что рентгенологи, лучевые терапевты и радиобиологи очень рано столкнулись с проблемой дозирования облучения. Так зародился важнейший раздел физики — дозиметрия.

**Дозиметрия** ионизирующих излучений — раздел прикладной ядерной физики, в котором рассматриваются свойства ионизирующих излучений, физические величины, характеризующие поле излучения и взаимодействие излучения с веществом (дозиметрические величины).

Сначала рентгенологи пытались ориентироваться на условные единицы биологических доз рентгеновских лучей. Например, стали использовать единицу кожно-эритемной дозы, НED (Hauterythemdosis). Регистрация кожных проявлений проводилась спустя несколько суток и недель после облучения. Дозиметрия как раздел физики, количественно оценивающий испускаемую (экспозиционную) и поглощенную энергию излучений, а также активность радиоактивных веществ, появилась значительно позднее. Невозможность количественно оценивать дозы облучения, а также отсутствие знаний о действии облучения привели к гибели первых рентгенологов от лучевой болезни, вызванной интенсивными облучениями. Знаменитый радиобиолог Е. С. Лондон и его сотрудник врач-хирург С. В. Гольдберг проводили экспериментальные исследования действия радия на себе, понимая необходимость срочной разработки клинической дозиметрии.

Кроме множества зарубежных и отечественных работ о лучевых дерматитах, образовании на коже лучевых язв, выпадении волос, в 1902 г. уже был описан первый случай лучевого рака кожи. Очень важными были результаты работ Е. С. Лондона в России, Г. Хейнеке в Германии, которые показали, что облучение не только воздействует на кожу, но и вызывает лучевое поражение внутренних органов и тканей и может привести также к гибели живых организмов.

В начале XX в. основными источниками излучения были радий и рентгеновские аппараты, поэтому проводилась дозиметрия фотонного ионизирующего излучения (рентгеновского и гамма-излучения). В дальнейшем возникла необходимость в дозиметрии потоков заряженных частиц, нейтронов, высокоэнергетического тормозного излучения, так как в 1942 г. появился первый ядерный реактор и были созданы ускорители заряженных частиц. В мире уже существовало большое число источников различных видов ионизирующих излучений, при этом предлагались разнообразные дозиметрические величины.

В 1925 г. начала действовать постоянная комиссия — Международная комиссия по радиологическим единицам. В то время применяли пастовый дозиметр. Детектором излучения являлась специальная паста из платиноцианида бария. Эту пасту накладывали на кожу больного на время облучения, а измерение дозы производили по изменению цвета пасты от бледно-зеленого до коричневого.

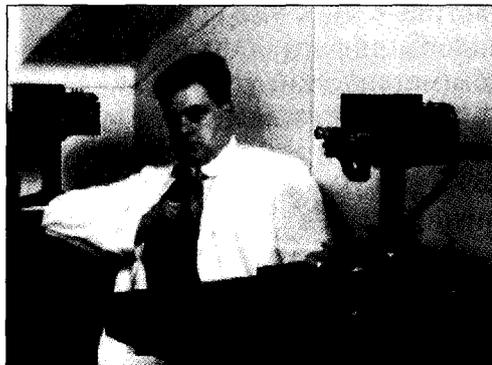
Затем были разработаны не химические, а физические дозиметры, в которых стали измерять ионизацию воздуха рентгеновыми и гамма-лучами. На Международном конгрессе в Лондоне в 1925 г. еще не удалось достигнуть соглашения в определении международной единицы дозы. Официально единица Рентген была принята в 1928 г. на Втором международном конгрессе в Стокгольме. В 1937 г. на Международном конгрессе в Чикаго были внесены некоторые изменения в определении единицы «Рентген», но суть понятия осталась прежней. В то время в рентгенах измеряли как ионизирующее излучение, выходящее из источника, так и поглощенную пациентом энергию. Эти понятия для излучений с большой энергией становились несовместимыми. Оказалось, что единица «Рентген» может быть использована только для измерения электромагнитного излучения и не может применяться для измерения дозы, создаваемой корпускулярным излучением. Кроме того, возникли трудности при измерении излучения с энергией более 3 МэВ. Поэтому в 1956 г. в Женеве была введена новая единица — «рад» (radiation absorbed dose). На этом заседании единицей экспозиционной дозы в воздухе назвали Рентген, а поглощенной дозы — рад.

В 1960 г. XI Генеральная конференция по мерам и весам приняла стандарт, который впервые получил название «Международная система единиц (СИ)». XXX сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения, состоявшаяся в 1974 г., рекомендовала принять систему СИ во всех областях медицины, включая практическое здравоохранение. В этой системе в разделе «Производные единицы» в 1975 г. была утверждена в качестве единицы измерения поглощенной дозы ионизирующего излучения Грей — Гр (Gray, Gy) в честь британского физика Луиса Гарольда Грея (Louis Harold Gray) (рис 6), а с 1979 г. единицей измерения эффективной и эквивалентной доз является Зиверт — Зв (Sievert, Sv) в честь шведского исследователя Рольфа Максимилиана Зиверта (Rolf Maximilian Sievert) (рис. 7).

Взаимодействие излучения со средой в эксперименте изучали на фантомах. Во многих исследованиях в качестве материала тканеэквивалентного



**Рис. 6.** Луис Гарольд Грэй (1905—1965).  
Английский физик (слева)



**Рис. 7.** Рольф Максимилиан Зиверт (1898—  
1966). Шведский физик

фантома применяли воду. В связи с трудностями работы ионизационных камер во влажной среде стали применять деревянные пластины, в отверстия которых вставляли ионизационные камеры. Дерево не было подходящим эквивалентом тела человека. Спирс (F. W. Spiers) в 1943 г. показал, что фантом должен содержать то же число электронов на 1 грамм, что и ткани человека, а также быть той же плотности для рентгеновских лучей. Он произвел фантом в виде пластин из смеси рисовой муки и бикарбоната натрия. В то же время были сконструированы маленькие ионизационные камеры, которые с помощью приспособлений стали передвигать дистанционно в водных фантомах. В настоящее время весь процесс планирования и проведения лучевой терапии основан на данных, полученных с помощью современных дозиметрических устройств. При этом необходимыми являются как дозиметрическое обеспечение характеристик ионизирующего излучения, так и клиническая дозиметрия. От разработок в области дозиметрии зависит гарантия качества лучевой терапии.

Первые рентгенотерапевтические аппараты были созданы на основе рентгенодиагностических установок. Впоследствии был предложен ряд усовершенствований рентгенотерапии для уменьшения количества осложнений и более выгодного распределения дозы (облучение через решетку, маятниковая конвергенция, ротационные методы и др.).

С целью получения излучения больших энергий, чем в рентгенотерапевтических аппаратах, в 1933 г. R. J. Van de Graaff создал генератор для медицинских целей с энергией 2 МэВ.

В 1932 г. E. O. Lawrence совместно с M. S. Livingstone впервые разработали циклотрон — циклический ускоритель, в котором многократное ускорение частиц происходило между двумя электродами (дуантами) по спирали с по-

35).

мощью магнитного поля (рис. 8). С помощью циклотрона удалось получить мощные пучки тяжелых заряженных частиц с большими энергиями.

Уже 1940 г. R. S. Stone и соавт. использовали при лечении злокачественных опухолей нейтронный пучок, который был получен при ударе разогнанных в циклотроне частиц о бериллиевую мишень. Медицинские пучки нейтронов выпускали наружу с помощью коллиматора из парафиновых пластинок.

Американский физик D. W. Kerst сконструировал в Иллинойском университете в 1940 г. первый бетатрон — индукционный ускоритель электронов. Он впервые успешно осуществил на практике давно уже возникшую идею об использовании явления электромагнитной индукции для ускорения электронов, что открывало путь к созданию

установок, в которых энергию электронов можно довести до чрезвычайно больших величин. Появление бетатрона открыло новую эпоху в развитии ядерной физики и лучевой терапии.

До 1951 г. при получении  $\gamma$ -излучения для лучевой терапии использовали радий. Активность чрезвычайно дорогого радия была невелика, источник обычно содержал 4—10 г препарата. Такие установки для лечения назывались телерадиевыми. В 50-х гг. прошлого столетия удалось начать изготовление высокоактивных источников  $^{60}\text{Co}$ . Первый источник объемом 5 см<sup>3</sup> и массой 40 г имел активность 1000 Кюри. Для получения такой энергии необходимо было бы использовать 1500 г радия. Трудно переоценить значение этого факта для проведения лучевой терапии во всем мире до настоящего времени. В дальнейшем гамма-терапевтические аппараты для дистанционной лучевой терапии были установлены во всех клиниках для лечения больных злокачественными опухолями.

Усовершенствование гамма-терапевтической техники привело к созданию аппаратов с возможностью конвергентно-ротационного облучения.

Изменилась методика проведения внутрисполостной терапии. В 1963 г. N. K. Henschke и соавт. предложили вводить в опухоль интрастаты, а потом в автоматизированном режиме помещать в них источники излучения. Этот способ стал называться методом afterloading, т. е. методом последующего введения. К числу основных преимуществ метода afterloading относятся: высокая степень комфортности и воспроизводимости лечения; обеспечение возможности формирования индивидуальных дозовых распределений принципиально любой формы и протяженности; возможность фракционирования дозы излучения. Важнейшим преимуществом является снижение дозы облучения персонала в 10—20 раз.

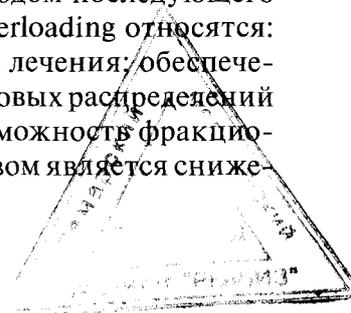


Рис. 8. Эрнест Орландо Лоуренс (1901—1958). Нобелевская премия по физике, 1939 год.

8—

ых  
ия  
жк-  
ом  
са,  
н-  
же  
ые  
н-  
ой  
т-  
с-  
и-  
ия

т-  
р-  
ий  
и-  
в-  
и-  
ти  
ие  
о-





**Рис. 9.** Венедикт Петрович Желепов (1913—1999). Член-корреспондент Российской Академии наук

В 1951 г. известный шведский нейрохирург, профессор L. Leksell, впервые предложил идею радиохирургической установки «Гамма-нож» (Leksell Gamma-Knife). Прогресс в области стереотаксического облучения и совершенствования ускорительной техники позволил профессору Стенфордского университета D. Adler в 1992 г. разработать систему «Кибер-нож» (Cyber-Knife).

В 1954 г. на ускорителе университета г. Упсала (Швеция) и в 1961 г. на Гарвардском циклотроне в Бостоне (США) в клинической практике начали применять протонную терапию. Первый в Советском Союзе медицинский протонный пучок с необходимыми для лучевой терапии параметрами был создан по предложению В. П. Желепова на фазотроне 680 МэВ в ЛЯП ОИЯИ

(Лаборатория ядерных проблем Объединенного института ядерных исследований) в 1967 г. (рис. 9).

В настоящее время для дистанционной радиотерапии созданы линейные ускорители, которые позволяют проводить не только конвенциональное облучение (conventional irradiation), но и конформное облучение (conformal irradiation), интенсивно модулированную радиотерапию (intensity-modulated radiation therapy — IMRT) и радиотерапию, корректируемую по изображениям (image guided radiation therapy — IGRT).

## Глава 2

# ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Ионизирующее излучение условно можно разделить на фотонное и корпускулярное. К фотонному излучению относят *электромагнитные колебания*, к корпускулярному — *поток частиц*. Понятия «электромагнитного», «квантового», «фотонного» излучения можно считать эквивалентными.

Тип взаимодействия фотонов с атомами вещества зависит от энергии фотонов. Для измерения энергии и массы микрочастиц используют внесистемную единицу энергии — *электронвольт*. 1 эВ — кинетическая энергия, которую приобретает частица, несущая один элементарный заряд, под действием разности потенциалов в 1В.  $1\text{эВ} = 1,6 \times 10^{19}$  Дж. Кратные единицы:  $1\text{кэВ} = 10^3$  эВ;  $1\text{МэВ} = 10^6$  эВ.

Согласно современным представлениям, заряженные частицы ( $\alpha$ -,  $\beta$ -частицы, протоны и др.) ионизируют вещество непосредственно, а нейтральные частицы (нейтроны) и электромагнитные волны (фотоны) являются косвенно ионизирующими. Поток нейтральных частиц и электромагнитных волн, взаимодействуя с веществом, вызывают образование заряженных частиц, которые и ионизируют среду.

### 2.1. ФОТОННОЕ И КОРПУСКУЛЯРНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ

**Электромагнитные излучения.** В лучевой терапии используют рентгеновское излучение рентгенотерапевтических аппаратов, гамма-излучение радионуклидов и тормозное (рентгеновское) излучение высоких энергий.

**Рентгеновское излучение** — фотонное излучение, состоящее из тормозного и (или) характеристического излучения.

**Тормозное излучение** — коротковолновое электромагнитное излучение, возникающее при изменении скорости (торможении) заряженных частиц при взаимодействии с атомами тормозящего вещества (анода). Длины волн тормозного рентгеновского излучения не зависят от атомного номера тормозящего вещества, а определяются только энергией ускоренных электронов. Спектр тормозного излучения непрерывный, с максимальной энергией фотонов, равной кинетической энергии тормозящихся частиц.

**Характеристическое излучение** возникает при изменении энергетического состояния атомов. При выбивании электрона из внутренней оболочки

атома электроном или фотоном атом переходит в возбужденное состояние, а освободившееся место занимает электрон из внешней оболочки. При этом атом возвращается в нормальное состояние и испускает квант характеристического рентгеновского излучения с энергией, равной разности энергий на соответствующих уровнях. Характеристическое излучение имеет линейный спектр с определенными для данного вещества длинами волн, которые, как и интенсивность линий характеристического спектра рентгеновского излучения, определяются атомным номером элемента  $Z$  и электронной структурой атома.

Интенсивность тормозного излучения обратно пропорциональна квадрату массы заряженной частицы и прямо пропорциональна квадрату атомного номера вещества, в поле которого происходит торможение заряженных частиц. Поэтому для увеличения выхода фотонов используют относительно легкие заряженные частицы — электроны и вещества с большим атомным номером (молибден, вольфрам, платину).

Источником рентгеновского излучения для целей лучевой терапии является рентгеновская трубка рентгенотерапевтических аппаратов, которые в зависимости от уровня генерируемой энергии делятся на близкофокусные и дистанционные. Рентгеновское излучение близкофокусных рентгенотерапевтических аппаратов генерируется при анодном напряжении менее 100 кВ, дистанционных — до 250 кВ.

**Тормозное излучение высокой энергии**, как и тормозное рентгеновское излучение, — это коротковолновое электромагнитное излучение, возникающее при изменении скорости (торможении) заряженных частиц при взаимодействии с атомами мишени. Этот вид излучения отличается от рентгеновского высокой энергией. Источниками тормозного излучения высокой энергии являются линейные ускорители электронов — ЛУЭ с энергией тормозного излучения от 6 до 20 МэВ, а также циклические ускорители — бетатроны. Для получения высокоэнергетического тормозного излучения используют торможение резко ускоренных электронов в вакуумных системах ускорителей.

**Гамма-излучение** — коротковолновое электромагнитное излучение, испускаемое возбужденными атомными ядрами при радиоактивных превращениях или ядерных реакциях, а также при аннигиляции частицы и античастицы (например, электрона и позитрона).

Источниками гамма-излучения являются радионуклиды. Каждый радионуклид испускает  $\gamma$ -кванты своей определенной энергии. Радионуклиды производят на ускорителях и в ядерных реакторах.

Под активностью радионуклидного источника понимают количество распадов атомов в единицу времени. Измерения производят в Беккерелях (Бк). 1 Бк — активность источника, в котором происходит 1 распад в секунду. Несистемная единица активности — Кюри (Ки). 1 Ки =  $3,7 \times 10^{10}$  Бк.

Источниками  $\gamma$ -излучения для дистанционной и внутрисполостной лучевой терапии являются  $^{60}\text{Co}$  и  $^{137}\text{Cs}$ . Наибольшее распространение получили препараты  $^{60}\text{Co}$  с энергией фотонов в среднем 1,25 МэВ (1,17 и 1,33 МэВ).

Для проведения внутрисполостной лучевой терапии применяют  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ .

При взаимодействии фотонного излучения с веществом происходят явления фотоэффекта, эффекта Комптона, процесс образования электрон-позитронных пар.

**Фотоэффект** состоит во взаимодействии гамма-кванта со связанным электроном атома (рис. 10). При фотоэлектрическом поглощении вся энергия падающего фотона поглощается атомом, из которого выбивается электрон. После вылета фотоэлектрона в атомной оболочке образуется вакансия. Переход менее связанных электронов на вакантные уровни сопровождается выделением энергии, которая может передаваться одному из электронов верхних оболочек атома, что приводит к его вылету из атома (эффект Оже), или трансформироваться в энергию характеристического рентгеновского излучения. Таким образом, при фотоэффекте часть энергии первичного гамма-кванта преобразуется в энергию электронов (фотоэлектроны и электроны Оже), а часть выделяется в виде характеристического излучения. Атом, потерявший электрон, превращается в положительный ион, а выбитый электрон — фотоэлектрон — в конце пробега теряет энергию, присоединяется к нейтральному атому и превращает его в отрицательно заряженный ион. Фотоэффект происходит при относительно малых энергиях — от 50 до 300 кэВ, которые используются при рентгенотерапии.

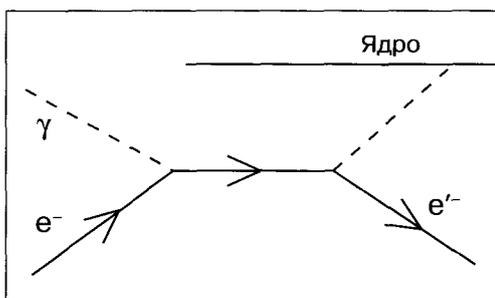


Рис. 10. Фотоэффект

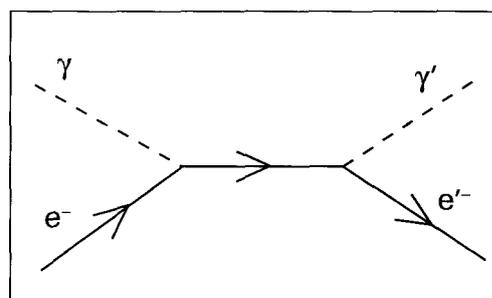
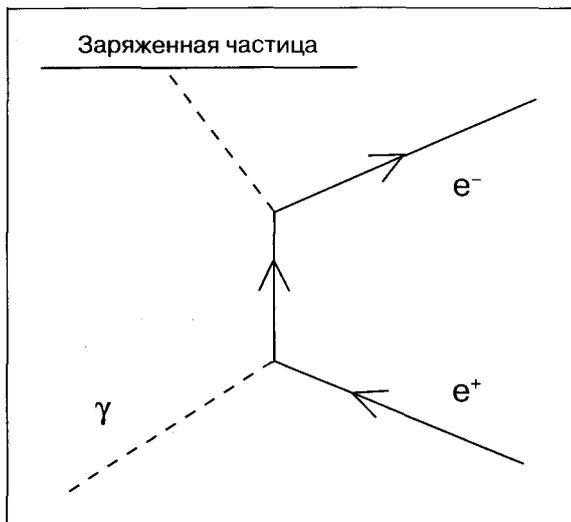


Рис. 11. Эффект Комптона

**Эффект Комптона (некогерентное рассеяние)** возникает при энергии фотона от 120 кэВ до 20 МэВ, то есть при всех видах ионизирующих излучений, применяемых при лучевой терапии. При эффекте Комптона падающий фотон в результате упругого столкновения с электронами теряет часть своей энергии и изменяет направление первоначального движения, а из атома выбивается электрон отдачи (комптоновский электрон), который производит дальнейшую ионизацию вещества (рис. 11).

**Образование электрон-позитронных пар** — процесс превращения энергии первичного фотона в кинетическую энергию электрона и позитрона и в энергию аннигиляционного излучения. Энергия кванта должна быть больше 1,02 МэВ (удвоенной энергии покоя электрона). Такое взаимодействие квантов с веществом происходит при облучении больных на высокоэнергетических линейных ускорителях пучком тормозного излучения высокой энергии. Фотон исчезает в кулоновском поле ядра (или электрона).



**Рис. 12.** Образование электрон-позитронных пар

При этом возникшей паре передается вся энергия падающего фотона за вычетом энергии покоя пары. Возникающие в процессе поглощения гамма-квантов электроны и позитроны теряют свою кинетическую энергию в результате ионизации молекул среды, а при встрече аннигилируют с испусканием двух фотонов с энергией 0,511 МэВ каждый (рис. 12).

В результате перечисленных выше процессов взаимодействия фотонного излучения с веществом возникает вторичное фотонное и корпускулярное излучение (электроны и позитроны). Ионизационная способность частиц значительно больше, чем фотонного излучения. При чередовании процессов образования электрон-позитронных пар, тормозного излучения в среде создается огромное число фотонов и заряженных частиц, так называемая **лави́на излучения**, которая с уменьшением энергии каждого вновь образующихся фотонов и частиц затухает.

Взаимодействие рентгеновского излучения с веществом сопровождается его ионизацией и определяется двумя основными эффектами — фотоэлектрическим поглощением и комптоновским рассеянием. При взаимодействии тормозного излучения высокой энергии с веществом происходит комптоновское рассеяние, а также образование пар ионов, так как энергия фотонов больше 1,02 МэВ.

Интенсивность фотонного излучения точечного источника изменяется в пространстве обратно пропорционально квадрату расстояния.

**Корпускулярное излучение** — потоки заряженных частиц: электронов, протонов, тяжелых ионов (например, ядер углерода) с энергиями в несколько сот МэВ, а также нейтральных частиц — нейтронов. Облучение с помощью потока частиц в настоящее время начали называть адронной терапией. К адронам (от греческого слова *hadros* — «тяжелый») относятся нуклоны, входящие в них протоны и нейтроны, а также  $\pi$ -мезоны и др. Источниками частиц являются ускорители и ядерные реакторы. В зависимости от максимальной энергии ускоряемых протонов условно ускорители делят на 5 уровней, причем ускорители 5-го уровня с  $E_p > 200$  МэВ (мезонные фабрики)

используются для производства отдельных радионуклидов. Как правило, производство этих радионуклидов на циклотронах другого уровня невозможно или неэффективно.

**Электронный пучок высокой энергии** генерируется такими же ускорителями электронов, как и при получении тормозного излучения. Используют пучки электронов с энергией от 6 до 20 МэВ. Электроны высокой энергии обладают большой проникающей способностью. Средняя длина свободного пробега таких электронов может достигать в тканях человеческого организма 10–20 см. Электронный пучок, поглощаясь в тканях, создает дозное поле, при котором максимум ионизации образуется вблизи поверхности тела. За пределами максимума ионизации происходит довольно быстрый спад дозы. На современных линейных ускорителях имеется возможность регулировать энергию пучка электронов, а соответственно, создавать требуемую дозу на необходимой глубине.

**Нейтрон** — частица, не имеющая заряда. Процессы взаимодействия нейтронов (нейтральных частиц) с веществом зависят от энергии нейтронов и атомного состава вещества. Основным эффектом действия тепловых (медленных) нейтронов с энергией 0,025 эВ на биологическую ткань происходит под действием протонов, образующихся в реакции (n, p) и теряющих всю свою энергию в месте рождения. Большая часть энергии медленных нейтронов расходуется на возбуждение и расщепление молекул тканей. Почти вся энергия быстрых нейтронов с энергией от 200 кэВ до 20 МэВ теряется в ткани при упругом взаимодействии. Дальнейшее выделение энергии происходит в результате ионизации среды протонами отдачи. Высокая линейная плотность энергии нейтронов препятствует репарации облученных опухолевых клеток.

Еще один вид воздействия нейтронами — нейтронозахватная терапия, которая является бинарным методом радиотерапии, соединяющим два компонента. Первый компонент — это стабильный изотоп бора  $^{10}\text{B}$ , который при введении в составе препарата может накапливаться в клетках определенных видов опухолей головного мозга и меланомах. Второй компонент — поток низкоэнергетических тепловых нейтронов. Образующиеся в результате захвата ядром  $^{10}\text{B}$  теплового нейтрона тяжелые высокоэнергетические заряженные частицы (бор распадается на атомы лития и  $\alpha$ -частицы) уничтожают только клетки, находящиеся в непосредственной близости к атомам бора, почти не поражая прилегающие нормальные клетки. Помимо бора, в нейтронозахватной терапии перспективно использование препаратов с гадолинием. Для глубокорасположенных опухолей перспективным является использование эпитепловых нейтронов в диапазоне энергий 1 эВ — 10 кэВ, которые обладают большой проникающей способностью и, замедляясь в ткани до тепловых энергий, позволяют осуществить нейтронозахватную терапию опухолей, расположенных на глубине до 10 см. Получение высоких потоков тепловых и эпитепловых нейтронов осуществляется с использованием ядерного реактора.

**Протон** — положительно заряженная частица. Используется метод облучения на «пике Брэгга», когда максимальная энергия заряженных частиц выделяется в конце пробега и локализуется в ограниченном объеме облуча-

емой опухоли. В результате образуется большой градиент доз на поверхности тела и в глубине облучаемого объекта, после чего происходит резкое затухание энергии. Меняя энергию пучка, можно изменять место его полной остановки в опухоли с большой точностью. Применяются пучки протонов с энергией 70—200 МэВ и техника многопольного облучения с разных направлений, при которой интегральная доза распределяется на большой площади поверхностных тканей. При облучении на синхротроне в ПИЯФ (Петербургский институт ядерной физики) используют фиксированную энергию выведенного протонного пучка — 1000 МэВ и применяют методику облучения напролет. Протоны такой высокой энергии легко проходят сквозь облучаемый объект, производя равномерную ионизацию вдоль своего пути. При этом происходит малое рассеяние протонов в веществе, поэтому сформированный на входе узкий с резкими границами пучок протонов остается практически таким же узким и в зоне облучения внутри объекта. В результате применения облучения напролет в сочетании с ротационной техникой облучения обеспечивается очень высокое отношение дозы в зоне облучения к дозе на поверхности объекта — порядка 200:1. Узкий протонный пучок с размерами на половине интенсивности в 5—6 мм используют для лечения различных заболеваний головного мозга, таких как артериовенозные мальформации головного мозга, аденомы гипофиза и др. Поражающий эффект **ионов углерода** оказывается в пике Брэгга выше чем у протонов в несколько раз. Происходят многократные двойные разрывы спирали ДНК атомов облучаемого объема, которые после этого уже не подлежат восстановлению.

**$\pi$ -Мезоны** — бесспиновые элементарные частицы с массой, величина которой занимает промежуточное место между массами электрона и протона.  $\pi$ -Мезоны с энергиями 25—100 МэВ проходят весь путь в ткани практически без ядерных взаимодействий, а в конце пробега захватываются ядрами атомов ткани. Акт поглощения  $\pi$ -мезона сопровождается вылетом из разрушенного ядра нейтронов, протонов,  $\alpha$ -частиц, ионов Li, Be и др. Активному внедрению в клиническую практику адронной терапии пока препятствует высокая стоимость технологического обеспечения процесса.

Преимуществами использования излучения высокой энергией для лечения злокачественных опухолей, находящихся на глубине, являются при увеличении энергии возрастание глубинной дозы и уменьшение поверхностной, более высокая проникающая способность с увеличением относительной глубинной дозы, меньшая разница между поглощенной дозой в костях и мягких тканях. При наличии линейного ускорителя или бетатрона отпадает необходимость захоронения радиоактивного источника, как при использовании радионуклидов.

При проведении брахитерапии, системной радионуклидной терапии используют  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -излучающие радионуклиды, а также источники, обладающие смешанным, например  $\gamma$ - и нейтронным (n), излучением.

**$\alpha$ -Излучение** — корпускулярное излучение, состоящее из ядер  ${}^4\text{He}$  (два протона и два нейтрона), испускаемых при радиоактивном распаде ядер или при ядерных реакциях, превращениях.  $\alpha$ -Частицы испускаются при радиоактивном распаде элементов тяжелее свинца или образуются в ядерных

реакциях.  $\alpha$ -Частицы обладают высокой ионизирующей способностью и малой проникающей способностью, несут два положительных заряда.

Радионуклид  $^{225}\text{Ac}$  с периодом полураспада 10,0 сут в соединении с моноклональными антителами применяют для радиоиммунотерапии опухолей. В перспективе — использование для этих целей радионуклида  $^{149}\text{Tb}$  с периодом полураспада 4,1 ч.  $\alpha$ -Излучатели начали использовать для облучения эндотелиальных клеток в коронарных артериях после проведения операций — аортокоронарного шунтирования.

**$\beta$ -Излучение** — корпускулярное излучение с непрерывным энергетическим спектром, состоящее из отрицательно или положительно заряженных электронов или позитронов ( $\beta^-$  или  $\beta^+$  частиц) и возникающее при радиоактивном  $\beta$ -распаде ядер или нестабильных частиц.  $\beta$ -Излучатели используются при лечении злокачественных опухолей, локализация которых позволяет обеспечить непосредственный контакт с этими препаратами.

Источниками  $\beta$ -излучения являются  $^{106}\text{Ru}$ ,  $\beta^-$ -излучатель с энергией 39,4 кэВ и периодом полураспада 375, 59 дня,  $^{106}\text{Rh}$ ,  $\beta^-$ -излучатель с энергией 3540,0 кэВ и периодом полураспада 29,8 с. Оба  $\beta$ -излучателя  $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$  входят в комплекты офтальмологических аппликаторов.

$\beta^-$ -Излучатель  $^{32}\text{P}$  с энергией 1,71 МэВ и периодом полураспада 14,2 дня используется в кожных аппликаторах для лечения поверхностных заболеваний. Радионуклид  $^{89}\text{Sr}$  является практически чистым  $\beta$ -излучателем с периодом полураспада 50,6 дня и средней энергией  $\beta$ -частиц 1,46 МэВ. Раствор  $^{89}\text{Sr}$  — хлорида используется для паллиативного лечения костных метастазов.

$^{153}\text{Sm}$  с энергиями  $\beta$ -излучения 203,229 и 268 кэВ и с энергиями  $\gamma$ -излучения 69,7 и 103 кэВ, периодом полураспада 46,2 ч входит в состав отечественного препарата самария-оксабифора, предназначенного для воздействия на метастазы в костях, а также применяемого у больных с выраженным болевым синдромом в суставах при ревматизме.

$^{90}\text{Y}$  с периодом полураспада 64,2 ч и максимальной энергией 2,27 МэВ используется для различных терапевтических целей, включая радиоиммунотерапию с мечеными антителами, лечение опухолей печени и ревматоидного артрита.

Радионуклид  $^{59}\text{Fe}$  в составе таблетированного радиофармацевтического препарата применяют в Российском научном центре рентгенорадиологии (Москва) для лечения больных раком молочной железы. Принцип действия препарата, по мнению авторов, заключается в распространении железа током крови, избирательном накоплении в клетках опухолевой ткани и воздействии на них  $\beta$ -излучением.  $^{67}\text{Cu}$  с периодом полураспада 2,6 сут соединяют с моноклональными антителами для радиоиммунной терапии опухолей.

$^{186}\text{Re}$  в составе препарата (рения сульфид) с периодом полураспада 3,8 сут используют для лечения болезней суставов, а баллонные катетеры с раствором перрената натрия применяют для проведения эндоваскулярной брахитерапии. Считается, что есть перспектива для применения  $\beta^+$ -излучателя  $^{48}\text{V}$  с периодом полураспада 16,9 сут для проведения внутрикоронарной брахитерапии с использованием артериального стента из сплава титана и никеля.

$^{131}\text{I}$  применяют в виде растворов для лечения заболеваний щитовидной железы.  $^{131}\text{I}$  распадается с испусканием сложного спектра  $\beta$ - и  $\gamma$ -излучения. Имеет период полураспада 8,06 дня.

К рентгеновским и Оже-электронным излучателям относят  $^{103}\text{Pd}$  с периодом полураспада 16,96 дней и  $^{111}\text{In}$  с периодом полураспада 2,8 сут.  $^{103}\text{Pd}$  в виде закрытого источника в титановой капсуле применяют при брахитерапии опухолей.  $^{111}\text{In}$  применяют при радиоиммунотерапии с использованием моноклональных антител.

$^{125}\text{I}$ , являющийся  $\gamma$ -излучателем (тип ядерного превращения — электронный захват с превращением йода в теллур и выделением  $\gamma$ -кванта), используют в виде закрытого микроисточника для брахитерапии. Период полураспада — 60,1 сут.

**Смешанное  $\gamma^+$ нейтронное излучение** свойственно  $^{252}\text{Cf}$  с периодом полураспада 2,64 года. Применяют для контактного облучения, причем с учетом нейтронной составляющей, при лечении высокорезистентных опухолей.

## 2.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ДОЗИМЕТРИЯ

**Клиническая дозиметрия** — раздел дозиметрии ионизирующего излучения, являющийся неотъемлемой частью лучевой терапии. Основная задача клинической дозиметрии состоит в выборе и обосновании средств облучения, обеспечивающих оптимальное пространственно-временное распределение поглощенной энергии излучения в теле облучаемого больного и количественное описание этого распределения.

Клиническая дозиметрия использует расчетные и экспериментальные методики. Расчетные методы основаны на уже известных физических законах взаимодействия различных видов излучения с веществом. С помощью экспериментальных методов моделируют лечебные ситуации с измерениями в тканеэквивалентных фантомах.

Задачами клинической дозиметрии являются:

- измерение радиационных характеристик терапевтических пучков излучения;
- измерение радиационных полей и поглощенных доз в фантомах;
- прямые измерения радиационных полей и поглощенных доз на больных;
- измерение радиационных полей рассеянного излучения в каньонах с терапевтическими установками (в целях радиационной безопасности пациентов и персонала);
- проведение абсолютной калибровки детекторов для клинической дозиметрии;
- проведение экспериментальных исследований новых терапевтических методик облучения.

Основными понятиями и величинами клинической дозиметрии являются поглощенная доза, дозное поле, дозиметрический фантом, мишень.

**Доза ионизирующего излучения:** 1) мера излучения, получаемого облучаемым объектом, поглощенная доза ионизирующего излучения;

2) количественная характеристика поля излучения — экспозиционная доза и керма.

**Поглощенная доза** — это основная дозиметрическая величина, которая равна отношению средней энергии, переданной ионизирующим излучением веществу в элементарном объеме, к массе вещества в этом объеме:

$$D = E/m,$$

где  $D$  — поглощенная доза,

$E$  — средняя энергия излучения,

$m$  — масса вещества в единице объема.

В качестве единицы поглощенной дозы излучения в СИ принят Грей (Гр) в честь английского ученого Грея (L. Н. Gray), известного своими трудами в области радиационной дозиметрии. 1 Гр равен поглощенной дозе ионизирующего излучения, при которой веществу массой в 1 кг передается энергия ионизирующего излучения, равная 1 Дж. В практике распространена также внесистемная единица поглощенной дозы — рад (radiation absorbed dose). **1 рад =  $10^{-2}$  Дж/кг = 100 эрг/г =  $10^{-2}$  Гр или 1 Гр = 100 рад.**

Поглощенная доза зависит от вида, интенсивности излучения, энергетического и качественного его состава, времени облучения, а также от состава вещества. Доза ионизирующего излучения тем больше, чем длительнее время излучения. Приращение дозы в единицу времени называется **мощностью дозы**, которая характеризует скорость накопления дозы ионизирующего излучения. Допускается использование различных специальных единиц (например, Гр/ч, Гр/мин, Гр/с и др.).

Доза фотонного излучения (рентгеновского и гамма-излучения) зависит от атомного номера элементов, входящих в состав вещества. При одинаковых условиях облучения в тяжелых веществах она, как правило, выше, чем в легких. Например, в одном и том же поле рентгеновского излучения поглощенная доза в костях больше, чем в мягких тканях.

В поле нейтронного излучения главным фактором, определяющим формирование поглощенной дозы, является ядерный состав вещества, а не атомный номер элементов, входящих в состав биологической ткани. Для мягких тканей поглощенная доза нейтронного излучения во многом определяется взаимодействием нейтронов с ядрами углерода, водорода, кислорода и азота. Поглощенная доза в биологическом веществе зависит от энергии нейтронов, так как нейтроны различной энергии избирательно взаимодействуют с ядрами вещества. При этом могут возникать заряженные частицы,  $\gamma$ -излучение, а также образовываться радиоактивные ядра, которые сами становятся источниками ионизирующего излучения.

Таким образом, поглощенная доза при облучении нейтронами формируется за счет энергии вторичных ионизирующих частиц различной природы, возникающих в результате взаимодействия нейтронов с веществом.

Поглощение энергии излучения вызывает процессы, приводящие к различным радиобиологическим эффектам. При конкретном виде излучения выход радиационно индуцированных эффектов определенным образом

связан с поглощенной энергией излучения, часто простой пропорциональной зависимостью. Это позволяет дозу излучения принимать в качестве количественной меры последствий облучения, в частности живого организма.

Разные виды ионизирующего излучения при одной и той же поглощенной дозе оказывают на ткани живого организма различный биологический эффект, что определяется их относительной биологической эффективностью — ОБЭ.

ОБЭ излучений зависит главным образом от различий в пространственном распределении актов ионизации, вызываемых корпускулярным и электромагнитным излучением в облучаемом веществе. Энергию, переданную заряженной частицей на единице длины ее пробега в веществе, называют **линейной передачей энергии (ЛПЭ)**. Различают редкоионизирующие (ЛПЭ < 10 кэВ/мкм) и плотноионизирующие (ЛПЭ > 10 кэВ/мкм) виды излучений.

Биологические эффекты, возникающие при разных видах ионизирующего излучения, принято сравнивать с аналогичными эффектами, возникающими в поле рентгеновского излучения с граничной энергией фотонов 200 кэВ, которое принимают за образцовое.

**Коэффициент ОБЭ** определяет отношение поглощенной дозы стандартного излучения, вызывающей определенный биологический эффект, к поглощенной дозе данного излучения, дающей тот же эффект.

$$\eta = D_R / D_x,$$

где  $D_x$  — доза данного вида излучения, для которого определяется ОБЭ,  
 $D_R$  — доза образцового рентгеновского излучения.

На основе данных об ОБЭ разные виды ионизирующего излучения характеризуются своим радиационным коэффициентом излучения.

**Взвешивающий радиационный коэффициент (радиационный коэффициент излучения)** — безразмерный коэффициент, на который должна быть умножена поглощенная доза излучения в органе или ткани для расчета **эквивалентной дозы** излучения, чтобы учесть эффективность различных видов излучений. Понятие эквивалентной дозы применяют, чтобы оценивать биологический эффект облучения независимо от вида излучения, что необходимо для целей противорадиационной защиты персонала, работающего с источниками ионизирующего излучения, а также пациентов при радиологических исследованиях и лечении.

**Эквивалентная доза** определяется как средняя величина поглощенной дозы в органе или ткани с учетом среднего взвешивающего радиационного коэффициента.

$$H = DW_R,$$

где  $H$  — эквивалентная поглощенная доза,  
 $W_R$  — взвешивающий радиационный коэффициент, установленный на данный момент нормами радиационной безопасности.

Единицей эквивалентной дозы в СИ является **Зиверт (Зв)** — по имени шведского ученого Зиверта (R. M. Sievert), первого председателя Международной комиссии по радиологической защите (МКРЗ). Если в последней формуле поглощенную дозу излучения ( $D$ ) выразить в Грехах, то эквивалентная доза будет выражена в Зивертах. 1 Зв равен эквивалентной дозе, при которой произведение поглощенной дозы ( $D$ ) в живой ткани стандартного состава на средний радиационный коэффициент ( $W_R$ ) равно 1 Дж/кг.

В практике распространена также внесистемная единица эквивалентной дозы — **бэр** (1 Зв = 100 бэр), если в той же формуле поглощенную дозу излучения выразить в радах.

**Взвешивающие коэффициенты для отдельных видов излучения при расчете эквивалентной дозы.**

Вид излучения и диапазон энергий	Радиационный коэффициент $W_R$
Фотоны всех энергий	1
Электроны и мюоны всех энергий	1
Нейтроны с энергией	
менее 10 кэВ	5
от 10 до 100 кэВ	10
от 100 кэВ до 2 МэВ	20
от 2 МэВ до 20 МэВ	10
более 20 МэВ	5
Протоны с энергией > 2 МэВ (кроме протонов отдачи)	5
$\alpha$ -частицы, осколки деления и другие тяжелые ядра	20

**Эффективная эквивалентная доза** — понятие, используемое для дозиметрической оценки облучения здоровых органов и тканей и вероятности появления отдаленных эффектов. Эта доза равна сумме произведений эквивалентной дозы в органе или ткани на соответственный весовой множитель (взвешивающий коэффициент) для наиболее важных органов человека:

$$E = \sum W_T \times H_T$$

где  $E$  — эффективная эквивалентная доза,

$H_T$  — эквивалентная доза в органе или ткани  $T$ ,

$W_T$  — взвешивающий коэффициент для органа или ткани  $T$ .

Единицей эффективной эквивалентной дозы в СИ является Зиверт (Зв).

Для дозиметрической характеристики поля фотонного ионизирующего излучения служит **экспозиционная доза**. Она является мерой ионизирующей способности фотонного излучения в воздухе. Единица экспозиционной дозы в СИ — **Кулон на килограмм (Кл/кг)**. Экспозиционная доза, равная 1 Кл/кг, означает, что заряженные частицы, освобожденные в 1 кг атмосферного воздуха при первичных актах поглощения и рассеяния фотонов,

образуют при полном использовании своего пробега в воздухе ионы с суммарным зарядом одного знака, равным 1 Кулону.

В практике часто применяют внесистемную единицу экспозиционной дозы **Рентген (Р)** — по имени немецкого физика Рентгена (W. K. Röntgen):  $1 \text{ Р} = 2,58 \times 10^{-4} \text{ Кл/кг}$ .

Экспозиционную дозу используют для характеристики поля только фотонного ионизирующего излучения в воздухе. Она дает представление о потенциальном уровне воздействия ионизирующего излучения на человека. При экспозиционной дозе 1 Р поглощенная доза в мягкой ткани в этом же радиационном поле равна приблизительно 1 рад.

Зная экспозиционную дозу, можно рассчитать поглощенную дозу и ее распределение в любом сложном объекте, помещенном в данное радиационное поле, в частности в теле человека. Это позволяет планировать и контролировать заданный режим облучения.

В настоящее время чаще в качестве дозиметрической величины, характеризующей поле излучения, применяют **керму (KERMA)** — аббревиатура выражения: Kinetic Energy Released in Material). Керма — это кинетическая энергия всех заряженных частиц, освобожденных ионизирующим излучением любого вида, в единице массы облучаемого вещества при первичных актах взаимодействия излучения с этим веществом. При определенных условиях керма равна поглощенной дозе излучения. Для фотонного излучения в воздухе она является энергетическим эквивалентом экспозиционной дозы. Размерность кермы такая же, как и поглощенной дозы, выражается в **Дж/кг**.

Таким образом, понятие «экспозиционная доза» необходимо для оценки уровня дозы, генерируемой источником излучения, а также контроля режима облучения. Понятие «поглощенная доза» применяется при планировании проведения лучевой терапии с целью достичь необходимого эффекта (табл. 2.1).

**Дозное поле** — это пространственное распределение поглощенной дозы (или ее мощности) в облучаемой части тела больного, тканеэквивалентной среде или дозиметрическом фантоме, моделирующем тело больного по физическим эффектам взаимодействия излучения с веществом, форме и размерам органов и тканей и их анатомическим взаимоотношениям. Информацию о дозном поле представляют в виде кривых, соединяющих точки одинаковых значений (абсолютных или относительных) поглощенной дозы. Такие кривые называют **изодозами**, а их семейства — картами изодоз. За условную единицу (или 100 %) можно принять поглощенную дозу в любой точке дозного поля, в частности максимальную поглощенную дозу, которая должна соответствовать подлежащей облучению мишени (то есть области, охватывающей клинически выявленную опухоль и предполагаемую зону ее распространения).

Физическая характеристика поля облучения характеризуется различными параметрами. Число частиц, проникших в среду, называют **флюенсом**. Сумма всех проникших частиц и рассеянных в данной среде частиц составляет **поток** ионизирующих частиц, а отношение потока к площади составляет **плотность потока**. Под **интенсивностью излучения**, или плотностью потока

Таблица 2.1. Основные радиационные величины и их единицы

Физическая величина	Единица, ее наименование, обозначение (международ., русское)		Соотношение между единицами
	СИ	внесистемная	
Активность нуклида в р/а источнике	Беккерель (Bq, Бк)	Кюри (Ci, Ки)	1 Бк = $2,7 \times 10^{-11}$ Ки 1 Ки = $3,7 \times 10^{10}$ Бк
Экспозиционная доза излучения	Кулон на кг (C/kg, Кл/кг)	Рентген (R, P)	1 К/кг = 3876 P 1 P = $2,58 \times 10^4$ Кл/кг
Мощность экспозиционной дозы	Ампер на кг (A/Kg, A/кг)	Рентген в секунду (R/s, P/c)	1 A/кг = 3876 P/c 1 P/c = $2,58 \times 10^{-4}$ A/кг
Поглощенная доза излучения	Грей (Gy, Гр)	рад (Rad, рад)	1 Гр = 100 рад 1 рад = 0,01 Гр
Мощность поглощенной дозы	Грей в секунду (Gy/s, Гр/с)	рад в секунду (rad/s, рад/с)	1 Гр/с = 100 рад/с 1 рад/с = 0,01 Гр/с
Интегральная доза излучения	Джоуль (J, Дж)	Рад · грамм (rad · g, рад · г)	1 Дж = $10^5$ рад · г 1 рад · г = $10^{-5}$ Дж
Эквивалентная доза излучения	Зиверт (Sv, Зв)	бэр (бэр)	1 Зв = 100 бэр 1 бэр = 0,01 Зв
Мощность эквивалентной дозы	Зиверт в секунду (Sv/s, Зв/с)	бэр в секунду (бэр/с)	1 Зв/с = 100 бэр/с 1 бэр/с = 0,01 Зв/с

энергии, понимают отношение потока энергии к площади объекта. Интенсивность излучения зависит от плотности потока частиц. Кроме **линейной передачи энергии (ЛПЭ)**, характеризующей средние энергетические потери частиц (фотонов), определяют линейную **плотность ионизации (ЛПИ)**, количество пар ионов на единицу длины пробега (трека) частицы или фотона.

Формирование дозного поля зависит от вида и источника излучения. При формировании дозного поля при фотонном излучении учитывают, что интенсивность фотонного излучения точечного источника падает в среде обратно пропорционально квадрату расстояния до источника. При дозиметрическом планировании используют понятие средней энергии ионизации, которая включает в себя энергию непосредственной ионизации и энергию возбуждения атомов, приводящую ко вторичному излучению, также вызывающему ионизацию. Для фотонного излучения средняя энергия ионизации равна средней энергии ионообразования электронов, освобожденных фотонами.

Дозное распределение пучка  $\gamma$ -излучения неравномерно. Участок 100 % изодозы имеет сравнительно небольшую ширину, и далее относительная величина дозы падает по кривой достаточно круто. Размер поля облучения определяется по ширине 50 % дозы. При формировании дозного поля тормозного излучения имеется крутой спад дозы на границе поля, определяемый малым размером фокусного пятна. Это приводит к тому, что ширина 100 % изодозы близка к ширине 50 % изодозы, которая определяет дозиметрическую величину размера поля облучения. Таким образом, в формировании дозного распределения при облучении пучком тормозного излучения имеются преимущества перед пучком  $\gamma$ -излучения, так как уменьшаются дозы облучения здоровых органов и тканей вблизи патологического очага (табл. 2.2).

Таблица 2.2. Глубина расположения 100 %, 80 % и 50 % изодоз при наиболее часто используемых энергиях излучения

Вид и энергия излучения	Глубина расположения процентно-глубинных доз (см)		
	100 %	80 %	50 %
Рентгеновское излучение 230 кВ (2 мм Cu)	0	3,0	6,8
$\gamma$ -Излучение $^{60}\text{Co}$ 1,25 МэВ	0,5	4,7	11,6
Фотоны 6 МВ	1,2	6,8	15,6
Фотоны 10 МВ	2,0	7,8	19,0
Электроны 6 МэВ	1,2	1,4	1,8
Электроны 10 МэВ	2,0	2,8	3,6

Примечание. Расстояние источник-поверхность для рентгенотерапевтического аппарата — 50 см; гамма-терапевтического — 80 см; линейных ускорителей — 100 см.

Из данных табл. 2.2 видно, что мегавольтное излучение в отличие от ортовольтного рентгеновского имеет максимум дозы не на поверхности кожи, глубина его возрастает с повышением энергии излучения (рис. 13). После достижения электронами максимума отмечается крутой градиент дозы, что позволяет снизить дозовую нагрузку на подлежащие здоровые ткани.

Протоны отличаются отсутствием рассеяния излучения в теле, возможностью торможения пучка на заданной глубине. При этом с глубиной проникновения линейная плотность энергии (ЛПЭ) возрастает, величина поглощенной дозы увеличивается, достигая максимума в конце пробега частиц,

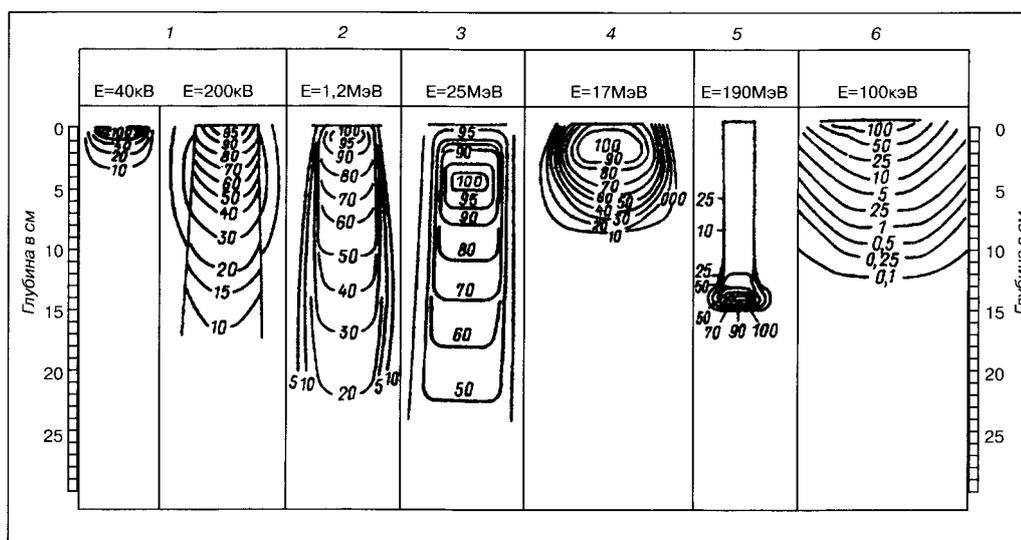


Рис. 13. Распределение энергии разных видов излучения в тканезквивалентном фантоме: 1 — при близкофокусной рентгенотерапии 40 кВ и глубокой рентгенотерапии 200 кВ; 2 — при гамма-терапии 1,25 МэВ; 3 — при тормозном излучении 25 МэВ; 4 — при облучении быстрыми электронами 17 МэВ; 5 — при облучении протонами 190 МэВ; 6 — при облучении медленными нейтронами 100 кэВ

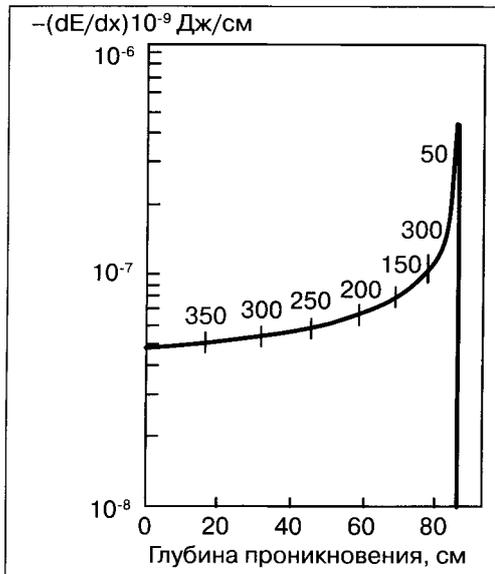


Рис. 14. Пик Брэгга

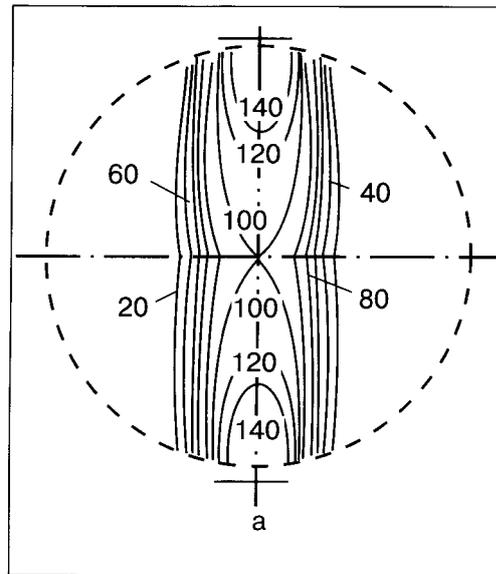


Рис. 15. Распределение дозы гамма-излучения с двух открытых параллельных противоположащих полей

так называемого пика Брэгга, где доза может быть намного больше, чем на входе пучка, с крутым градиентом дозы за волной пика Брэгга почти до 0 (рис. 14).

Часто при облучении применяются параллельные противоположащие поля (рис. 15, см. рис. 16 на цв. вклейке). При относительно центральном расположении очага доза с каждого поля обычно одинакова; если же зона расположения мишени эксцентрична, меняют соотношение доз в пользу ближнего к опухоли поля, например 2:1, 3:1 и т. п.

В тех случаях, когда дозу подводят с двух непараллельных полей, то чем меньше угол между их центральными осями, тем больше проводится выравнивание изодоз с помощью клиновидных фильтров, позволяющих гомогенизировать распределение дозы (см. рис. 17 на цв. вклейке). Для лечения глубоко расположенных опухолей обычно применяют трех- и четырехпольные методики облучения (рис. 18).

На линейном ускорителе электронов формируется прямоугольное радиационное поле тех или иных размеров при помощи металлических кол-

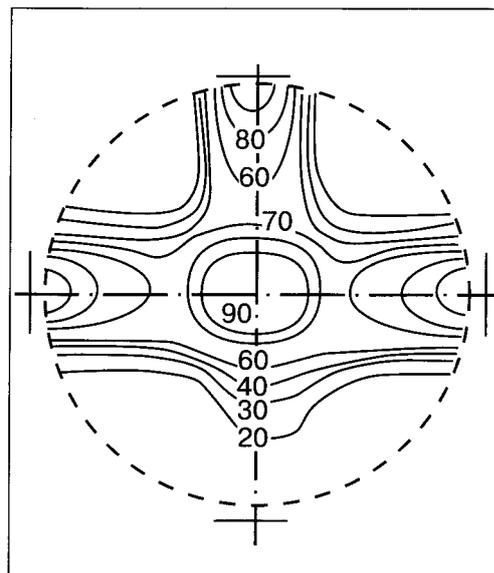


Рис. 18. Распределение дозы гамма-излучения с трех полей

лиматоров, встроенных в аппарат. Дополнительное формирование пучка достигается использованием комбинации этих коллиматоров и специальных блоков (набор свинцовых блоков или блоков из сплава Вуда различных форм и размеров), присоединенных к ЛУЭ после коллиматоров. Блоки перекрывают части прямоугольного поля вне объема мишени и защищают ткани за границами мишени, формируя таким образом поля сложной конфигурации.

Новейшие линейные ускорители позволяют осуществить контроль над позициями и перемещением формирующих поле многолепестковых коллиматоров. Типичные многолепестковые коллиматоры имеют от 20 до 80 лепестков или более, расположенных парами. Компьютерное управление положением большого количества узких, плотно прилегающих друг к другу лепестков дает возможность генерировать поле необходимой формы. Установив лепестки в требуемую позицию, получают поле, наиболее соответствующее форме опухоли. Регулировка поля проводится посредством изменений в компьютерном файле, содержащем установки для лепестков.

При планировании дозы учитывают, что максимальная доза 95—107 % дозы должна быть подведена к планируемому объему мишени, при этом  $\geq 95\%$  этого объема получает  $\geq 95\%$  от планируемой дозы. Другое необходимое условие — только 5 % объема органов риска могут получать  $\geq 60\%$  от планируемой дозы.

Обычно в линейных ускорителях имеется дозиметр, детектор которого вмонтирован в устройство формирования первичного пучка тормозного излучения, то есть осуществляется мониторинг подводимой дозы излучения. Монитор дозы часто градуируется по дозе в опорной точке, находящейся на глубине максимума ионизации.

Дозиметрическое обеспечение внутрисполостной  $\gamma$ -терапии источниками **высокой активности** рассчитано на индивидуальное формирование дозных распределений с учетом локализации, протяженности первичной опухоли, линейных размеров полости. При планировании могут быть использованы расчетные данные в виде атласа многоплоскостных изодозных распределений, прилагаемых к внутрисполостным  $\gamma$ -терапевтическим аппаратам, а также данные систем планирования для внутрисполостных аппаратов на базе персональных компьютеров.

Наличие системы компьютерного планирования контактной терапии позволяет проводить клинико-дозиметрический анализ для каждой конкретной ситуации с выбором дозного распределения, наиболее полно соответствующего форме и протяженности первичного очага, что позволяет снизить интенсивность лучевого воздействия на окружающие органы.

Перед использованием источников излучения для контактной лучевой терапии проводят предварительную дозиметрическую их аттестацию, для чего применяют клинические дозиметры и комплекты тканеэквивалентных фантомов.

Для фантомных измерений дозных полей используют клинические дозиметры с малогабаритными ионизационными камерами или другими (полупроводниковыми, термолюминесцентными) детекторами, анализаторы

дозного поля или изодозографы. Термолюминесцентные детекторы (ТЛД) используют также для контроля поглощенных доз у больных.

**Дозиметрические приборы.** Дозиметрические приборы могут служить для измерения доз одного вида излучения или смешанного излучения. Радиометрами измеряют активность или концентрацию радиоактивных веществ.

В детекторе дозиметрического прибора происходит поглощение энергии излучения, приводящее к возникновению радиационных эффектов, величина которых измеряется с помощью измерительных устройств. По отношению к измерительной аппаратуре детектор является датчиком сигналов. Показания дозиметрического прибора регистрируются выходным устройством (стрелочные приборы, самописцы, электромеханические счетчики, звуковые или световые сигнализаторы и т. п.).

По способу эксплуатации различают дозиметрические приборы стационарные, переносные (можно переносить только в выключенном состоянии) и носимые. Дозиметрический прибор для измерения дозы излучения, получаемой каждым человеком, находящимся в зоне облучения, называется индивидуальным дозиметром.

В зависимости от типа детектора различают ионизационные дозиметры, сцинтилляционные, люминесцентные, полупроводниковые, фотодозиметры и т. д.

**Ионизационная камера** — это прибор для исследования и регистрации ядерных частиц и излучений. Его действие основано на способности быстрых заряженных частиц вызывать ионизацию газа. Ионизационная камера представляет собой воздушный или газовый электрический конденсатор, к электродам которого приложена разность потенциалов. При попадании ионизирующих частиц в пространство между электродами там образуются электроны и ионы газа, которые, перемещаясь в электрическом поле, собираются на электродах и фиксируются регистрирующей аппаратурой. Различают **токовые** и **импульсные** ионизационные камеры. В токовых ионизационных камерах гальванометром измеряется сила тока, создаваемого электронами и ионами. Токовые ионизационные камеры дают сведения об общем количестве ионов, образовавшихся в течение 1 с. Они обычно используются для измерения интенсивности излучений и для дозиметрических измерений.

В импульсных ионизационных камерах регистрируются и измеряются импульсы напряжения, которые возникают на сопротивлении при протекании по нему ионизационного тока, вызванного прохождением каждой частицы.

В ионизационных камерах для исследования  $\gamma$ -излучений ионизация обусловлена вторичными электронами, выбитыми из атомов газа или стенок ионизационных камер. Чем больше объем ионизационных камер, тем больше ионов образуют вторичные электроны, поэтому для измерения  $\gamma$ -излучения малой интенсивности применяют ионизационные камеры большого объема.

Ионизационная камера может быть использована и для измерения нейтронов. В этом случае ионизация вызывается ядрами отдачи (обычно прото-

нами), создаваемыми быстрыми нейтронами, либо  $\alpha$ -частицами, протонами или  $\gamma$ -квантами, возникающими при захвате медленных нейтронов ядрами  $^{10}\text{B}$ ,  $^3\text{He}$ ,  $^{113}\text{Cd}$ . Эти вещества вводятся в газ или стенки ионизационных камер.

В ионизационных камерах состав газа и вещества стенок выбирают таким образом, чтобы при тождественных условиях облучения обеспечивалось одинаковое поглощение энергии (в расчете на единицу массы) в камере и биологической ткани. В дозиметрических приборах для измерения экспозиционных доз камеры наполняют воздухом. Пример ионизационного дозиметра — микрорентгенметр МРМ-2, который обеспечивает диапазон измерения от 0,01 до 30 мкр/с для излучений с энергиями фотонов от 25 кэВ до 3 МэВ. Отсчет показаний производят по стрелочному прибору.

В **сцинтилляционных** дозиметрических приборах световые вспышки, возникающие в сцинтилляторе под действием излучения, преобразуются с помощью фотоэлектронного умножителя в электрические сигналы, которые затем регистрируются измерительным устройством. Сцинтилляционные дозиметры применяются чаще всего в дозиметрии радиационной защиты.

В **люминесцентных** дозиметрических приборах используется тот факт, что люминофоры способны накапливать поглощенную энергию излучения, а затем освободить ее путем люминесценции под действием дополнительного возбуждения, которое осуществляется либо нагревом люминофора, либо его облучением. Интенсивность световой вспышки люминесценции, измеряемая с помощью специальных устройств, пропорциональна дозе излучения. В зависимости от механизма люминесценции и способа дополнительного возбуждения различают **термолюминесцентные (ТЛД)** и **радиофотолюминесцентные дозиметры**. Особенностью люминесцентных дозиметров является способность сохранять информацию о дозе.

Дальнейшим этапом развития люминесцентных дозиметров явились дозиметрические приборы, основанные на термоэкзоэлектронной эмиссии. При нагреве некоторых люминофоров, предварительно облученных ионизирующим излучением, с их поверхности вылетают электроны (экзоэлектроны). Их число пропорционально дозе излучения в веществе люминофора. Термолюминесцентные дозиметры наиболее широко используются в клинической дозиметрии для измерения дозы на больном, в полости тела, а также в качестве индивидуальных дозиметров.

**Полупроводниковые** (кристаллические) дозиметры меняют проводимость в зависимости от мощности дозы. Широко используются наряду с ионизационными дозиметрами.

В России имеется радиационная метрологическая служба, которая ведет поверку клинических дозиметров и дозиметрическую аттестацию радиационных аппаратов.

На этапе дозиметрического планирования с учетом данных топометрической карты и клинического задания инженер-физик проводит оценку дозного распределения. Полученное в виде совокупности изолиний (изодоз) дозное распределение наносят на топометрическую карту, и оно служит для определения таких параметров облучения, как размер поля облучения, расположение точки центрации осей пучков излучения и их направлений.

Определяются разовая поглощенная доза, суммарная поглощенная доза, вычисляется время облучения. Документом является протокол, содержащий все параметры облучения конкретного больного на выбранной терапевтической установке.

При проведении брахитерапии используют аппарат совместно с соответствующей ультразвуковой аппаратурой, что дает возможность оценить в системе реального времени позицию источников и изодозное распределение в органе благодаря планирующей системе. Другой вариант — введение источников в опухоль под контролем компьютерной томографии.

Пучок излучения необходимой формы и определенных размеров формируют с помощью регулируемой диафрагмы, коллимирующего устройства, сменных типовых и индивидуальных защитных блоков, клиновидных и компенсирующих фильтров и болюсов. Они позволяют ограничивать область и поле облучения, повышать градиент дозы на его границах, выравнивать внутри поля распределение дозы ионизирующего излучения или, напротив, распределять ее с необходимой неравномерностью, создавать области и поля, в том числе фигурные и многосвязные (с внутренними экранированными участками).

Для правильного воспроизведения и контроля индивидуальной программы облучения больного пользуются устройствами визуализации пучка, механическими, оптическими и лазерными центраторами, типовыми и индивидуальными фиксаторами для иммобилизации больного во время облучения, а также рентгеновскими и другими средствами интроскопии. Частично их встраивают в радиационную головку, стол для больного и другие части аппарата. Лазерные центраторы монтируют на стенах процедурного помещения. Рентгеновские интроскопы помещают вблизи терапевтического пучка на напольном или потолочном штативе, имеющем фиксаторы для настройки, в необходимом положении больного.

# РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И НЕОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

При облучении тканей энергия излучения поглощается и взаимодействует с веществом. В результате в веществе происходят биохимические, физико-химические, биофизические процессы, которые приводят к морфологическим и функциональным изменениям. Начальный этап — поглощение энергии излучения, взаимодействие с клетками, т. е. ионизация, возбуждение атомов — происходит очень быстро. Развитие следующих этапов — морфологические, функциональные изменения — может протекать в течение разного времени (от нескольких минут до нескольких лет).

В результате ионизации атома или молекулы возникают два иона, с положительным и отрицательным зарядом. При этом они химически активны, вступают в реакции с другими молекулами, приводят молекулы в возбужденное состояние, которое сопровождается разрывом прежних молекулярных связей. Запускается процесс, при котором продукты расщепления молекул, будучи также химически активными, вступают в химические реакции с нейтральными молекулами. Ионизация молекул воды приводит к образованию сильнейших окислителей —  $\text{H}^+$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2$ . Эти продукты ионизации и расщепления воды окисляют растворенные в ней вещества.

Физические процессы — ионизация и возбуждение атомов и молекул — приводят к химической перестройке облученных молекул. Различают прямое и косвенное действие излучения.

**Прямое действие** — это изменения, возникающие в молекулах клеток в результате ионизации или возбуждения.

**Косвенное действие** излучения — это поражение структур клетки продуктами радиолиза воды, возникшего под влиянием облучения. При прямом действии облучения на молекулу ДНК или под влиянием радикалов происходят однонитевые или двунитевые разрывы, то есть нарушается непрерывность нити ДНК.

На клеточном уровне под влиянием облучения выявляются замедление клеточного деления, образование хроматидных и хромосомных aberrаций, возникновение микроядер. Гибель клетки может происходить по **апоптотическому** и **некротическому** путям. Большая часть клеток погибает до вступления клеток в митоз. Апоптотическая гибель клеток характерна для лимфоцитов, причем на фоне небольших доз облучения.

Очень важным для радиационных онкологов является обнаруженный «коммунальный эффект», или «эффект свидетеля». Эффект, обнаруженный не только в культуре клеток, но и в тканях, состоит в поражении клеток, наступающем после облучения других клеток, находящихся в составе одной ткани.

Наиболее известная реакция клеток на облучение — задержка клеточного деления. Многие исследователи обнаружили, что в культуре клеток задержка деления происходит на 1 ч в ответ на облучение в дозе 1 Гр. Таким образом, при увеличении дозы увеличивается продолжительность задержки деления каждой облученной клетки.

На отдельных стадиях клеточного цикла происходит и разное время задержки деления. Самое короткое время задержки зафиксировано при облучении клеток, уже находящихся в митозе. При воздействии на клетки в стадии синтеза ДНК или в постсинтетической стадии задержка деления более длительна.

Механизмы временной задержки первого деления после облучения окончательно не установлены. Еще сложнее оказалась интерпретация изменений при повторных облучениях, которые наиболее часто используются при лечении больных.

После подведения больших доз может наступить утрата способности клеток к делению. Часто фиксируют образование патологических форм гигантских клеток. Потерю способности клетки к делению радиобиологи называют *клеточной гибелью*, т. е. *репродуктивной гибелью*. Основной причиной такой гибели считают повреждения ДНК.

Клетки, ткани, органы человека в разной степени чувствительны к облучению. Степень восприимчивости к излучению называют *радиочувствительностью*. К наиболее *радиочувствительным* относятся кроветворная система, эпителий слизистой тонкой кишки, к *радиорезистентным* — мышечная, нервная, костная ткани. При изучении радиочувствительности опухолей были установлены значительные различия в зависимости от локализации и гистологического строения. К радиочувствительным опухолям относят лимфомы, саркомы, плазмоцитомы, опухоли головы и шеи. Промежуточной радиочувствительностью обладают опухоли молочной железы, немелкоклеточный рак легкого. К резистентным опухолям относят нейрогенные опухоли, остеосаркомы, фибросаркомы, рак почки. Низкодифференцированные опухоли в целом более радиочувствительны, чем высокодифференцированные. Уровни радиочувствительности опухоли в организме и клеточной линии этой опухоли могут существенно различаться.

Известно, что деление на радиочувствительные и радиорезистентные ткани относительно условно, так как радиочувствительность к излучению может меняться в зависимости от состояния организма, содержания кислорода и т. д. Клетки наиболее чувствительны к облучению во время митоза. Мерой количественной оценки радиочувствительности является доза, при которой возникают изменения под влиянием облучения. Вычисление доли клеток с хромосомными перестройками, абберациями используют для количественной оценки радиационного повреждения, так как число перестроек зависит от дозы излучения.

Для лучевых терапевтов существенным является особенность, на которую обращает внимание С. П. Ярмоненко (2004). Следует знать, что даже при малых дозах облучения может быть обнаружена с очень малой вероятностью гибель клетки; но также с очень малой вероятностью при очень больших дозах обнаруживают отдельные жизнеспособные клетки.

Радиобиологи в экспериментах обнаружили, что ядро обладает большей радиочувствительностью, чем цитоплазма. В итоге, повреждение генетического аппарата клетки является главной причиной репродуктивной гибели клеток при облучении.

В 1959 г. В. И. Корогодин открыл существование **пострадиационного восстановления клеток**. Однако эффекты, получаемые при облучении клеток в эксперименте, могут довольно сильно отличаться от реакций клеток в организме. Известно, что вклад репарации потенциально летальных повреждений клеток у млекопитающих значительно меньше, чем в культуре. Восстановление от сублетальных повреждений проявляется при разделении суммарной дозы облучения на порции или фракции. Для восстановления требуется время, которое в экспериментальных исследованиях определено как более 6 ч. Восстановление происходит с разной эффективностью, в зависимости от вида излучения: чем больше ЛПЭ (линейная плотность излучения), тем хуже происходит пострадиационное восстановление.

На биологический эффект облучения оказывает сильное влияние кислород. Именно в присутствии кислорода возникает большое количество химически активных радикалов и перекисей, усиливающих процессы окисления в облучаемых тканях. Установлено, что кислород присоединяется к молекулам ДНК в местах разрывов межатомных связей, снижая возможность процессов репарации. Таким образом, в присутствии кислорода повышается радиочувствительность клетки. **Кислородный эффект** наиболее выражен при излучении электромагнитной природы. При фракционированном облучении выраженность кислородного эффекта оказалась выше, чем при однократном облучении. Кстати, насыщение тканей кислородом после облучения способствует более быстрому восстановлению их после лучевого воздействия.

Снижение радиочувствительности тканей происходит под действием так называемых протекторов. **Радиопротекторы** — вещества, подавляющие развитие реакции непрямого действия. Основным механизмом протекции, защиты является способность этих веществ связывать кислород и радикальные группы. Радиорезистентность клеток увеличивается при гипоксии тканей, то есть при падении напряжения кислорода.

Биологический эффект облучения зависит от исходного состояния организма и от характеристики излучения. Основными физическими факторами являются доза облучения, мощность дозы, увеличение которых усиливает биологический эффект. Кроме того, имеет значение качество излучения, ЛПЭ и ЛПИ, то есть не только уровень поглощенной энергии, но и ее распределение в тканях.

Было установлено, что облучение разными видами излучения при одинаковой поглощенной дозе оказывает разные по величине эффекты. Чтобы

количественно оценить качество излучения по биологическому эффекту, ввели понятие относительной биологической эффективности — ОБЭ. В качестве стандартного излучения приняли рентгеновское излучение с энергией 180—250 кэВ. Значение (коэффициент) этого излучения приняли равным 1. ОБЭ оценивают сравнением дозы излучения, вызывающей определенный биологический эффект, с дозой стандартного излучения, приводящей к такому же эффекту. Значение ОБЭ вычисляют по формуле:

$$\text{ОБЭ} = D_R/D_X,$$

где  $D_R$  — доза рентгеновского (стандартного) излучения,  
 $D_X$  — доза изучаемого излучения.

Протоны, дейтроны и  $\alpha$ -частицы, ускоренные до высоких энергий (200 МэВ и более), имеют примерно такую же ОБЭ, как и рентгеновское стандартное излучение.

При проведении лучевой терапии злокачественных опухолей перед радиологами стоит задача подведения дозы к опухоли, необходимой для уничтожения опухолевых клеток, сохраняя при этом жизнеспособность окружающих нормальных тканей. Для сенсбилизации гипоксических опухолевых клеток радиологи-онкологи применяют во время сеанса облучения кислород, проводят облучение в условиях гипербарической оксигенации (ГБО). Другой путь — гипоксирадитерапия, вдыхание смесей, содержащих 8—10 % кислорода. При этом радиорезистентность нормальных тканей повышается быстрее и в большей степени, чем уже исходно гипоксических резистентных опухолевых клеток. Усиление гибели опухолевых клеток происходит при терморадитерапии, при которой производят нагрев опухоли с помощью СВЧ-датчиков до температуры 41—43,5 °С и облучение. Считается, что опухоль прогревается больше, чем нормальные ткани, так как из-за неполноценности развития сосудистой сети уменьшен отвод тепла от опухоли и в ней подавляются процессы репарации. Улучшение пространственного распределения дозы происходит при применении тяжелых заряженных частиц — протонов,  $\pi$ -мезонов и тяжелых ионов. Особенностью радиобиологического действия этих тяжелых частиц и нейтронов является ослабление радиозащитного эффекта опухолевой гипоксии.

Получено радиобиологическое обоснование применения режимов фракционирования, отличающихся от классических, например режим мультифракционирования, при котором дробление дневной дозы приводит к снижению тяжести лучевых осложнений.

В 1969 г. F. Ellis предложил формулу, в которой попытался учесть связь биологического эффекта облучения с суммарной дозой, числом фракций, временем лечения. Было введено понятие «НСД» — «номинальная стандартная доза», которая и являлась коэффициентом связи между всеми факторами. Толерантность всех органов и тканей по F. Ellis равноценна толерантности соединительной ткани. Величины толерантных доз были получены на базе многочисленных экспериментальных и клинических данных. В то время было уже хорошо известно об уровне толерантности нормальных тканей

при типичных курсах лучевой терапии, при которых суммарная очаговая доза 60 Гр подводилась к опухоли ежедневными разовыми очаговыми дозами 2 Гр 5 раз в неделю за 6 нед. НСД применима только при курсах лечения постоянной разовой дозой, числом фракций более 4 и длительностью лечения от 10 до 100 дней. Предел толерантности достигается при НСД = 1800. При этих значениях вероятность риска лучевых повреждений здоровых тканей не превышает 5% при площади облучения 100 см<sup>2</sup>.

Предложенная F. Ellis формула имела следующий вид:

$$D = NSD N^{0.24} T^{0.11},$$

где D — суммарная доза за весь курс лечения,  
 N — число фракций,  
 T — время лечения в днях,  
 NSD (НСД) — номинальная стандартная доза.

При изменении общего времени курса, разовой дозы, числа фракций используют расчеты на основе концепции ВДФ (время — доза — фракционирование), разработанной С. Ортоном и Ф. Эллисом (С. Orton и F. Ellis). При этом рассчитывают дозу, характеризующую степень лучевого поражения ткани, но с учетом поправок на восстановление ткани в перерывах между фракциями, на восстановление клеточной популяции за все время курса лучевой терапии.

**Фактор ВДФ** (время — доза — фракционирование) — это количественная оценка эффекта облучения по критерию предельной толерантности нормальной соединительной ткани и кожи. С помощью модели ВДФ (время — доза — фракционирование) при планировании лучевой терапии можно решить следующие задачи: сравнить различные режимы фракционирования дозы, определить изоэффективные дозы для различных схем фракционирования, учесть перерывы в облучении. Значения фактора ВДФ позволяют планировать следующие параметры внутрисполостного облучения: суммарную поглощенную дозу, время облучения, мощность дозы облучения.

Концепция была создана путем математической интерпретации результатов клинических наблюдений и радиобиологических экспериментов. В конечном счете была создана формула для расчетов, которые сведены в удобные таблицы (см. Приложение). По этим таблицам можно определить фактор ВДФ при разных дозах за фракцию, количество фракций, соответствующих разным дозам за фракцию. Формула расчета фактора ВДФ имеет следующий вид:

$$\text{ВДФ} = N d^{1.538} (T/N)^{-0.169} 10^{-3},$$

где d — разовая доза облучения здорового органа (сГр),  
 T — длительность курса лечения (сутки), N — число фракций облучения.

Предельное значение ВДФ составляет 100 единиц.

Критерий ВДФ можно использовать при любых условиях облучения — при расщепленном курсе, при разных методах (дистанционная и контакт-

ная) лучевой терапии. Критерий ВДФ является универсальной величиной, учитывающий дозу на орган, условия фракционирования, условия облучения, длительность курса.

**Кумулятивный радиационный эффект (КРЭ)** — это количественная оценка постепенного накопления эффекта облучения в нормальной соединительной ткани. Параметр основан на клеточно-кинетической модели и программе расчета относительного числа выживших клеток для любой ткани при разных условиях фракционирования. Величина КРЭ выражается через ВДФ.

$$\text{КРЭ} = (\text{ВДФ} \times 10^3)^{0,65}, \text{ или } \text{КРЭ} = \Phi \times q D (T/N)^{0,11} N^{0,65},$$

где  $\Phi$  — поправочный коэффициент для учета объема облучения,

$q$  — коэффициент относительной биологической эффективности.

Единицей КРЭ является *ерэ* — единица радиационного эффекта. Толерантность кожи и соединительной ткани определяется величиной КРЭ = 1800 ерэ, что соответствует величине ВДФ, равной 100. Существуют кривые значений КРЭ в зависимости от числа фракций и разовой дозы при облучении два, три, четыре, пять раз в неделю. С помощью коэффициента снижения  $K_{\text{сн.}} = e^{-0,003T_{\text{п}}}$  можно учесть снижение КРЭ за счет частичного восстановления поврежденных тканей, зная время перерыва в лечении  $T_{\text{п}}$ .

Использование модели ВДФ, разработанной применительно к универсальной соединительной ткани, сохраняет свое значение, но более широкие возможности имеет **линейно-квадратичная модель (LQ-модель)**. В основе модели лежат представления радиобиологов о том, что поражение ДНК может быть летальным и нелетальным, но нелетальные поражения, например одностранные разрывы ДНК, могут превратиться в летальные при совпадении одностранных разрывов в противоположных нитях ДНК, так как они становятся двустранными. В соответствии с этими представлениями гибель клеток, обусловленная одномоментными двойными разрывами, то есть летальное поражение клеток, характеризуется функцией, линейно зависящей от дозы излучения, а гибель клеток с возможностью сублетальных повреждений линейно нарастает с квадратом дозы. Эти процессы отражены в модели параметрами  $\alpha$  и  $\beta$ . Значения этих параметров определяются по кривым выживаемости стволовых клеток. Определить величину этих параметров отдельно для клеток в составе ткани невозможно, но возможна оценка отношения  $\alpha/\beta$  при равноэффективных режимах. Отношение  $\alpha/\beta$  измеряется в Гр и численно соответствует дозе, при которой линейная функция, характеризующая гибель клеток ( $\alpha d$ ), эквивалентна квадратичной ( $\beta d^2$ ).

На основе этой модели, учитывающей клеточную выживаемость, Н. D. Thames и J. H. Hendry в 1987 г. предложили метод (формулу) для практического использования, названный ими Fractionation-dosage factor — ФДФ (фактор — доза = фракционирование). Оценка эффекта при контактном облучении источниками высокой активности производится по формуле для дистанционного облучения, а при использовании источников низкой активности авторами вводится коэффициент непрерывного восстановления  $g$ ,

зависящий от времени облучения и времени полувосстановления клеток от сублетальных повреждений. Для режима мультифракционирования, когда времени между двумя дневными фракциями недостаточно для полного восстановления клеток от сублетальных повреждений, авторы формулы также вводят для первой дозы коэффициент неполного восстановления  $h_m$ , зависящий от времени между дневными сеансами и времени полувосстановления. Таблицы значений отношения  $\alpha/\beta$ ,  $h_m$  и  $g$  приведены в книге авторов метода.

Уравнение, которое определяет фракцию клеток, выживших после облучения, имеет вид:

$$C(d) = \exp(-\alpha d - \beta d^2),$$

где  $d$  — поглощенная доза,

$\alpha$  — параметр модели, характеризующий значимость летального поражения ДНК (линейная функция дозы),

$\beta$  — параметр модели, характеризующий сублетальное повреждение (квадратичная функция дозы).

После некоторых преобразований эффект от дистанционной фракционированной лучевой терапии можно выразить уравнением:

$$E = D(\alpha/\beta + d),$$

где  $D$  — суммарная доза.

Суммарная доза была названа авторами метода дозовым фактором, а  $(\alpha/\beta + d)$  — фактором фракционирования.

С помощью линейно-квадратичной модели оказалось возможным выявить различия в соотношениях доза—время для быстро и медленно или неproлиферирующих тканей. В первом случае рано реагирующие на облучение ткани, а также большинство злокачественных опухолей имеют значение коэффициента  $\alpha/\beta$ , равное 7—20 Гр, а поздно реагирующие ткани — 1—6 Гр.

Разными авторами было предложено несколько формул для расчетов с учетом поправки на неполную репарацию, были введены параметры фактора времени для конкретной ткани. В нашей стране на основе линейно-квадратичной модели созданы доступные для практической работы таблицы биологически изоэффективных доз относительно стандартного фракционирования по критерию возникновения поздних лучевых повреждений различных тканей (см. Приложение). Таким образом, результаты научных исследований в области экспериментальной и клинической радиобиологии позволяют планировать дозы и число фракций, при которых не будет превышен уровень толерантности нормальных тканей, применять различные режимы фракционирования, а также использовать радиомодификаторы для усиления поражающего действия ионизирующего излучения на опухолевые клетки и защиты окружающих здоровых органов и тканей. Большой вклад в развитие радиобиологических предпосылок лучевой терапии внес отечественный ученый, профессор С. П. Ярмоненко (рис. 19).

**Радиобиологические основы лучевой терапии неопухолевых заболеваний.** Механизмы локального терапевтического действия так называемых малых доз радиации еще недостаточно изучены, несмотря на более чем столетний опыт лучевой терапии неопухолевых заболеваний. Сначала эмпирическим путем были выявлены местные эффекты — выраженный противовоспалительный, противоотечный, обезболивающий, десенсибилизирующий. Эти эффекты приводили к местному улучшению трофики тканей и ликвидации различных видов патологических изменений. Отсутствие в начале XX в. современной антибактериальной терапии и получение явных положительных эффектов при облучении привели к широкому применению лучевой терапии в лечении неопухолевых заболеваний. Среди множества

экспериментальных и клинических исследований того времени выделяются работы М. И. Неменова с сотрудниками. Наряду с местными эффектами ими изучалось действие рентгеновских лучей на нервную систему, в результате чего была создана нейрорегуляторная теория. Согласно этой теории, главным фактором лучевого воздействия является действие на вегетативную нервную систему, гипофизарно-гипоталамическую область, надпочечники. Эта теория служила обоснованием так называемой функциональной лучевой терапии неопухолевых заболеваний.

В те же годы начала развиваться клеточно-ферментативная теория, в которой главным фактором местного лучевого действия является разрушение клеток, прежде всего лейкоцитов, после чего клеточные продукты распада, включая протеолитические ферменты, оказывают положительное влияние на местные тканевые процессы.

Электрохимическая теория исходит из того, что сразу после лучевого воздействия наступает кратковременное усиление ацидоза, который через 6—24 ч сменяется медленно нарастающим и длительно (8—16 дней) держащимся алкалозом. При этом длительный местный алкалоз способствует угнетению воспаления, устраняет боль, регулирует клеточную проницаемость.

Согласно другой теории — теории ингибирования различных процессов под влиянием облучения, ингибирование порождает вторичную стимуляцию местных процессов и приводит к противовоспалительному, антиспастическому, антисекреторному, десенсибилизирующему и другим местным эффектам радиации.



**Рис. 19.** Самуил Петрович Ярмоненко, профессор, доктор биологических наук, лауреат Государственной премии СССР

В настоящее время считается, что лечебные дозы вызывают изменение проницаемости капилляров, усиление дренирования очага воспаления путем улучшения венозного и лимфооттока, уменьшение отека. Все это приводит к последующему стиханию болей, улучшению кровотока и местных трофических процессов. Кроме того, доказано непосредственное воздействие облучения на нервные окончания с изменением функционального состояния нервных центров и узлов в сторону снятия их патологического возбуждения. По-видимому, это приводит к обезболивающему эффекту и улучшению проводимости по нервам.

Накопленные знания об отдаленных эффектах облучения, а также появление других эффективных методов лечения сузили показания к лучевой терапии неопухолевых заболеваний, однако продолжается эффективное лечение больных в тех случаях, когда не помогают другие виды лечения, а также в ситуациях, когда облучение имеет заведомые преимущества.

С учетом нейроэндокринной теории обосновывается применение наряду с облучением области патологических изменений так называемого непрямого облучения — облучения цепочек симпатических узлов, пограничных стволов. Такое облучение улучшает нервно-мышечную проводимость при постампутационном синдроме, фантомных болях, синингомиелии. Функциональное подавление секреции позволяет использовать этот радиационный эффект, например для временного снижения функции слюнной железы при проведении облучения по поводу невирусного паротита, а также для снижения продукции цереброспинальной жидкости в профилактике отека головного мозга в начале противоопухолевой терапии.

### МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Методы лучевой терапии делятся на наружные и внутренние в зависимости от способа подведения ионизирующего излучения к облучаемому очагу. Сочетание методов называют **сочетанной лучевой терапией**.

**Наружные методы облучения** — методы, при которых источник излучения находится вне организма. К наружным методам относятся методы дистанционного облучения на различных установках с использованием разного расстояния от источника излучения до облучаемого очага.

К наружным методам облучения относятся:

- дистанционная  $\gamma$ -терапия;
- дистанционная, или глубокая, рентгенотерапия;
- терапия тормозным излучением высокой энергии;
- терапия быстрыми электронами;
- протонная терапия, нейтронная и терапия другими ускоренными частицами;
- аппликационный метод облучения;
- близкофокусная рентгенотерапия (при лечении злокачественных опухолей кожи).

Дистанционная лучевая терапия может проводиться в статическом и подвижном режимах. При статическом облучении источник излучения неподвижен по отношению к больному. К подвижным методам облучения относятся ротационно-маятниковое или секторное тангенциальное, ротационно-конвергентное и ротационное облучение с управляемой скоростью. Облучение может осуществляться через одно поле или быть многопольным — через два, три и более полей. При этом возможны варианты встречных или перекрестных полей и др. Облучение может проводиться открытым пучком или с использованием различных формирующих устройств — защитных блоков, клиновидных и выравнивающих фильтров, решетчатой диафрагмы.

При аппликационном методе облучения, например в офтальмологической практике, аппликаторы, содержащие радионуклиды, прикладывают к патологическому очагу.

Близкофокусную рентгенотерапию применяют для лечения злокачественных опухолей кожи, при этом расстояние от выносного анода до опухоли составляет несколько сантиметров.

**Внутренние методы облучения** — методы, при которых источники излучения вводят в ткани или в полости организма, а также применяют в виде радиофармацевтического препарата, введенного внутрь пациента.

К внутренним методам облучения относятся:

- внутриволостное облучение;
- внутритканевое облучение;
- системная радионуклидная терапия.

При проведении брахитерапии источники излучения с помощью специальных устройств вводятся в полые органы методом последовательного введения эндостата и источников излучения (облучение по принципу afterloading). Для осуществления лучевой терапии опухолей разных локализаций существуют различные эндостаты: метрокольпостаты, метростаты, кольпостаты, проктостаты, стомататы, эзофагостаты, бронхостаты, цитостаты. В эндостаты поступают закрытые источники излучения, радионуклиды, заключенные в оболочку-фильтр, в большинстве случаев имеющие форму цилиндров, игл, коротких стерженьков или шариков.

При радиохирургическом лечении установками гамма-нож, кибер-нож осуществляют прицельное облучение малых мишеней с помощью специальных стереотаксических устройств с использованием точных оптических направляющих систем для трехмерной (three-dimensional — 3D) радиотерапии множественными источниками.

**При системной радионуклидной терапии** используют радиофармацевтические препараты (РФП), вводимые пациенту внутрь, соединения, тропные к определенной ткани. Например, путем введения радионуклида йода проводят лечение злокачественных опухолей щитовидной железы и метастазов, при введении остеотропных препаратов — лечение метастазов в кости.

**Виды лучевого лечения.** Различают радикальную, паллиативную и симптоматическую цели лучевой терапии. **Радикальную лучевую терапию** проводят с целью излечения больного с применением радикальных доз и объемов облучения первичной опухоли и зон лимфогенного метастазирования.

**Паллиативное лечение**, направленное на продление жизни больного путем уменьшения размеров опухоли и метастазов, выполняют меньшими, чем при радикальной лучевой терапии, дозами и объемами облучения. В процессе проведения паллиативной лучевой терапии у части больных при выраженном положительном эффекте возможно изменение цели с увеличением суммарных доз и объемов облучения до радикальных.

**Симптоматическую лучевую терапию** проводят с целью снятия каких-либо тягостных симптомов, связанных с развитием опухоли (болевого синдрома, признаки сдавления сосудов или органов и др.), для улучшения качества жизни. Объемы облучения и суммарные дозы зависят от эффекта лечения.

Лучевую терапию проводят с различным распределением дозы облучения во времени. В настоящее время применяют:

- однократное облучение;
- фракционированное, или дробное, облучение;
- непрерывное облучение.

Примером однократного облучения служит протонная гипофизэктомия, когда лучевую терапию выполняют за один сеанс. Непрерывное облучение происходит при внутритканевом, внутритростном и аппликационном методах терапии.

Фракционированное облучение является основным методом подведения дозы при дистанционной терапии. Облучение проводят отдельными порциями, или фракциями. Применяют различные схемы фракционирования дозы:

- обычное (классическое) мелкое фракционирование — 1,8—2,0 Гр в день 5 раз в неделю; СОД (суммарная очаговая доза) — 45—60 Гр в зависимости от гистологического вида опухоли и других факторов;
- среднее фракционирование — 4,0—5,0 Гр в день 3 раза в неделю;
- крупное фракционирование — 8,0—12,0 Гр в день 1—2 раза в неделю;
- интенсивно-концентрированное облучение — 4,0—5,0 Гр ежедневно в течение 5 дней, например в качестве предоперационного облучения;
- ускоренное фракционирование — облучение 2—3 раза в сутки обычными фракциями с уменьшением суммарной дозы за весь курс лечения;
- гиперфракционирование, или мультифракционирование — дробление суточной дозы на 2—3 фракции с уменьшением дозы за фракцию до 1,0—1,5 Гр с интервалом 4—6 ч, при этом продолжительность курса может не измениться, но суммарная доза, как правило, повышается;
- динамическое фракционирование — облучение с различными схемами фракционирования на отдельных этапах лечения;
- сплит-курсы — режим облучения с длительным перерывом на 2—4 нед в середине курса или после достижения определенной дозы;
- низкодозный вариант фотонного тотального облучения тела — от 0,1—0,2 Гр до 1—2 Гр суммарно;
- высокодозный вариант фотонного тотального облучения тела от 1—2 Гр до 7—8 Гр суммарно;
- низкодозный вариант фотонного субтотального облучения тела от 1—1,5 Гр до 5—6 Гр суммарно;
- высокодозный вариант фотонного субтотального облучения тела от 1—3 Гр до 18—20 Гр суммарно;
- электронное тотальное или субтотальное облучение кожи в различных режимах при ее опухолевом поражении.

Величина дозы за фракцию имеет большее значение, чем общее время курса лечения. Крупные фракции более эффективны, чем мелкие. Укрупнение фракций при уменьшении их числа требует уменьшения суммарной дозы, если не изменяется общее время курса.

Различные варианты динамического фракционирования дозы хорошо разработаны в МНИОИ имени П. А. Герцена. Предложенные варианты оказались гораздо эффективнее, чем классическое фракционирование или подведение равных укрупненных фракций. При проведении самостоятельной лучевой терапии или в плане комбинированного лечения используют изоэффективные дозы при плоскоклеточном и аденогенном раке легкого, пищевода, прямой кишки, желудка, гинекологических опухолях, саркомах

мягких тканей. Динамическое фракционирование существенно повысило эффективность облучения за счет увеличения СОД без усиления лучевых реакций нормальных тканей.

Величину интервала при сплит-курсе рекомендуется сокращать и до 10—14 дней, так как репопуляция выживших клоновых клеток появляется в начале 3-й недели. Тем не менее при расщепленном курсе улучшается переносимость лечения, особенно в случаях, когда острые лучевые реакции препятствуют проведению непрерывного курса. Исследования показывают, что выживающие клоногенные клетки развивают настолько высокие темпы репопуляции, что для компенсации каждый дополнительный день перерыва требует прибавки примерно 0,6 Гр.

При проведении лучевой терапии используют методы модификации радиочувствительности злокачественных опухолей. **Радиосенсибилизация** лучевого воздействия — процесс, при котором различные способы приводят к увеличению поражения тканей под влиянием облучения. **Радиопротекция** — действия, направленные на снижение поражающего эффекта ионизирующего излучения.

**Оксигенотерапия** — метод оксигенации опухоли во время облучения с использованием для дыхания чистого кислорода при обычном давлении.

**Оксигенобаротерапия** — метод оксигенации опухоли во время облучения с использованием для дыхания чистого кислорода в специальных барокамерах под давлением до 3—4 атм.

Использование кислородного эффекта при оксигенобаротерапии, по данным С. Л. Дарьяловой, было особенно эффективно при лучевой терапии недифференцированных опухолей головы и шеи.

**Регионарная турникетная гипоксия** — метод облучения больных со злокачественными опухолями конечностей в условиях наложения на них пневматического жгута. Метод основан на том, что при наложении жгута  $pO_2$  в нормальных тканях в первые минуты падает почти до нуля, а в опухоли напряжение кислорода еще некоторое время остается значительным. Это дает возможность увеличить разовую и суммарную дозы облучения без повышения частоты лучевых повреждений нормальных тканей.

**Гипоксическая гипоксия** — метод, при котором до и во время сеанса облучения пациент дышит газовой гипоксической смесью (ГГС), содержащей 10 % кислорода и 90 % азота (ГГС-10) или при уменьшении содержания кислорода до 8 % (ГГС-8). Считается, что в опухоли имеются так называемые острогипоксические клетки. К механизму возникновения таких клеток относят периодическое, длящееся десятки минут резкое уменьшение — вплоть до прекращения — кровотока в части капилляров, которое обусловлено в числе других факторов повышенным давлением быстрорастущей опухоли. Такие острогипоксические клетки радиорезистентны, в случае наличия их в момент сеанса облучения они «ускользают» от лучевого воздействия. В РОНЦ РАМН этот метод применяют с обоснованием, что искусственная гипоксия снижает величину предсуществующего «отрицательного» терапевтического интервала, который определяется наличием гипоксических радиорезистентных клеток в опухоли при их практически полном отсутс-

твии в нормальных тканях. Метод необходим для защиты высокочувствительных к лучевой терапии нормальных тканей, расположенных вблизи облучаемой опухоли.

**Локальная и общая термотерапия.** Метод основан на дополнительном разрушительном воздействии на опухолевые клетки. Обоснован метод прогревом опухоли, который происходит в связи со сниженным кровотоком по сравнению с нормальными тканями и замедлением вследствие этого отвода тепла. К механизмам радиосенсибилизирующего эффекта гипертермии относят блокирование ферментов репарации облученных макромолекул (ДНК, РНК, белки). При комбинации температурного воздействия и облучения наблюдается синхронизация митотического цикла: под воздействием высокой температуры большое число клеток одновременно вступает в наиболее чувствительную к облучению фазу G2. Наиболее часто применяют локальную гипертермию. Существуют аппараты «ЯХТА-3», «ЯХТА-4», «PRIMUS U+R» для микроволновой (СВЧ) гипертермии с различными датчиками для прогревания опухоли снаружи или с введением датчика в полость (см. рис. 20, 21 на цв. вклейке). Например, для прогревания опухоли предстательной железы используют ректальный датчик. При СВЧ-гипертермии с длиной волны 915 МГц в предстательной железе автоматически поддерживается температура в пределах 43—44 °С в течение 40—60 мин. Облучение следует сразу за сеансом гипертермии. Имеется возможность для одновременной лучевой терапии и гипертермии («Гамма Мет», Англия). В настоящее время считается, что по критерию полной регрессии опухоли эффективность термолучевой терапии в полтора-два раза выше, чем при проведении только лучевой терапии.

Искусственная **гипергликемия** приводит к снижению внутриклеточного рН в опухолевых тканях до 6,0 и ниже при очень незначительном уменьшении этого показателя в большинстве нормальных тканей. Кроме того, гипергликемия в условиях гипоксии ингибирует процессы пострadiационного восстановления. Считается оптимальным одновременное или последовательное проведение облучения, гипертермии и гипергликемии.

**Электронакцепторные соединения (ЭАС)** — химические вещества, способные имитировать действие кислорода (его сродство с электроном) и избирательно сенсибилизировать гипоксические клетки. Наиболее употребительными ЭАС являются метронидазол и мизонидазол, особенно при локальном применении в растворе диметилсульфоксида (ДМСО), что позволяет при создании в некоторых опухолях высоких концентраций препаратов существенно улучшить результаты лучевого лечения.

Для изменения радиочувствительности тканей применяют также препараты, не связанные с кислородным эффектом, например ингибиторы репарации ДНК. К числу таких препаратов относятся 5-фторурацил, галогенированные аналоги пуриновых и пиримидиновых оснований. В качестве сенсибилизатора применяют обладающий противоопухолевой активностью ингибитор синтеза ДНК-оксимочевину. К ослаблению пострadiационного восстановления ведет также прием противоопухолевого антибиотика актиномицина Д. Ингибиторы синтеза ДНК могут быть использованы для вре-

менной искусственной синхронизации деления опухолевых клеток с целью последующего их облучения в наиболее радиочувствительных фазах митотического цикла. Определенные надежды возлагаются на применение фактора некроза опухолей.

Применение нескольких агентов, изменяющих чувствительность опухолевой и нормальной тканей к облучению, называется **полирадиомодификацией**.

**Комбинированные методы лечения** — сочетание в различной последовательности хирургического вмешательства, лучевой терапии и химиотерапии. При комбинированном лечении лучевую терапию проводят в виде пред- или послеоперационного облучения, в некоторых случаях используют интраоперационное облучение.

Целями **предоперационного курса облучения** являются уменьшение опухоли для расширения границ операбельности, особенно при опухолях больших размеров, подавление пролиферативной активности опухолевых клеток, уменьшение сопутствующего воспаления, воздействие на пути регионарного метастазирования. Предоперационное облучение приводит к уменьшению числа рецидивов и возникновения метастазов. Предоперационное облучение является сложной задачей в плане решения вопросов уровня доз, методов фракционирования, назначения сроков операции. Для нанесения серьезных повреждений опухолевым клеткам необходимо подведение высоких туморицидных доз, что увеличивает риск послеоперационных осложнений, так как в зону облучения попадают здоровые ткани. В то же время операция должна быть проведена вскоре после окончания облучения, так как выжившие клетки могут начать размножаться — это будет клон жизнеспособных радиорезистентных клеток.

Поскольку преимущества проведения предоперационного облучения в определенных клинических ситуациях доказаны по увеличению показателей выживаемости больных, уменьшению числа рецидивов, необходимо четко соблюдать принципы проведения такого лечения. В настоящее время предоперационное облучение проводят укрупненными фракциями при дневном дроблении дозы, используются схемы динамического фракционирования, что позволяет провести предоперационное облучение в короткие сроки с интенсивным воздействием на опухоль с относительным щажением окружающих тканей. Операцию назначают через 3—5 дней после интенсивно-концентрированного облучения, через 14 дней после облучения с использованием схемы динамического фракционирования. Если предоперационное облучение проводят по классической схеме в дозе 40 Гр, приходится назначать операцию через 21—28 дней после стихания лучевых реакций.

**Послеоперационное облучение** проводится в качестве дополнительного воздействия на остатки опухоли после нерадикальных операций, а также для уничтожения субклинических очагов и возможных метастазов в регионарных лимфатических узлах. В тех случаях, когда операция является первым этапом противоопухолевого лечения, даже при радикальном удалении опухоли, облучение ложа удаленной опухоли и путей регионарного мета-

стазирования, а также всего органа может существенно повысить результаты лечения. Следует стремиться к началу проведения послеоперационного облучения не позднее чем через 3—4 нед после операции.

При **интраоперационном облучении** больного, находящегося под наркозом, подвергают однократному интенсивному лучевому воздействию через открытое операционное поле. Применение такого облучения, при котором здоровые ткани просто механически отодвигаются из зоны предполагаемого облучения, позволяет повысить избирательность лучевого воздействия при местно распространенных новообразованиях. С учетом биологической эффективности подведение однократных доз от 15 до 40 Гр эквивалентны 60 Гр и более при классическом фракционировании. Еще в 1994 г. на V Международном симпозиуме в Лионе при обсуждении проблем, связанных с интраоперационным облучением, были приняты рекомендации об использовании 20 Гр в качестве максимальной дозы для снижения риска лучевых повреждений и возможности проведения в дальнейшем при необходимости дополнительного наружного облучения.

Лучевую терапию чаще всего применяют в качестве воздействия на патологический очаг (опухоль) и области регионарного метастазирования. Иногда используют **системную лучевую терапию** — тотальное и субтотальное облучение с паллиативной или симптоматической целью при генерализации процесса. Системная лучевая терапия позволяет добиться регресса очагов поражения у пациентов с резистентностью к химиопрепаратам.

# ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

## 5.1. АППАРАТЫ ДЛЯ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

### 5.1.1. Рентгенотерапевтические аппараты

**Рентгенотерапевтические аппараты** для дистанционной лучевой терапии разделяются на аппараты для дальнедистанционной и близкофокусной (близкофокусной) лучевой терапии. В России дальнедистанционное облучение проводят на аппаратах типа «РУМ-17», «Рентген ТА-Д», в которых рентгеновское излучение генерируется напряжением на рентгеновской трубке от 100 до 250 кВ. Аппараты имеют набор дополнительных фильтров из меди и алюминия, комбинация которых при разных напряжениях на трубке позволяет индивидуально для разной глубины патологического очага получить необходимое качество излучения, характеризуемое слоем половинного ослабления. Используют эти рентгенотерапевтические аппараты для лечения неопухолевых заболеваний. Близкофокусная рентгенотерапия осуществляется на аппаратах типа «РУМ-7», «Рентген-ТА», которые генерируют низкоэнергетическое излучение от 10 до 60 кВ. Применяют для лечения поверхностных злокачественных опухолей.

Основными аппаратами для проведения дистанционного облучения являются **гамма-терапевтические установки** различной конструкции («Агат-Р», «Агат-С», «Рокус-М», «Рокус-АМ») и **ускорители электронов**, которые генерируют тормозное, или фотонное, излучение с энергией от 4 до 20 МэВ и электронные пучки разной энергии. На **циклотронах** генерируют нейтронные пучки, протоны ускоряют до больших энергий (50—1000 МэВ) на **синхрофазотронах** и **синхротронах**.

### 5.1.2. Гамма-терапевтические аппараты

В качестве радионуклидных источников излучения для дистанционной гамма-терапии чаще всего используют  $^{60}\text{Co}$ , а также  $^{136}\text{Cs}$ . Период полураспада  $^{60}\text{Co}$  составляет 5,271 года. Дочерний нуклид  $^{60}\text{Ni}$  является стабильным.

Источник помещают внутрь радиационной головки гамма-аппарата, которая создает надежную защиту в нерабочем состоянии. Источник имеет форму цилиндра диаметром и высотой 1—2 см. Корпус аппарата изготов-

ливают из нержавеющей стали, внутри помещают активную часть источника в виде набора дисков. Радиационная головка обеспечивает выпуск, формирование и ориентацию пучка  $\gamma$ -излучения в рабочем режиме. Аппараты создают значительную мощность дозы на расстоянии десятков сантиметров от источника. Поглощение излучения вне заданного поля обеспечивается диафрагмой специальной конструкции.

Существуют аппараты для статического и подвижного облучения. В последнем случае источник излучения, больной или оба одновременно в процессе облучения движутся относительно друг друга по заданной и контролируемой программе. Дистанционные аппараты бывают статические (например, «Агат-С»), ротационные («Агат-Р», «Агат-Р1», «Агат-Р2» — секторное и круговое облучение) и конвергентные («Рокус-М», источник одновременно участвует в двух согласованных круговых движениях во взаимно перпендикулярных плоскостях) (рис. 22).

В России (Санкт-Петербург), например, выпускается гамма-терапевтический ротационно-конвергентный компьютеризированный комплекс «Рокус-АМ». При работе на этом комплексе можно осуществлять ротационное облучение с перемещением радиационной головки в пределах  $0 \div 360^\circ$  с открытым затвором и остановкой в заданных позициях по оси ротации с минимальным интервалом в  $10^\circ$ ; использовать возможность конвергенции; проводить секторное качание с двумя и более центрами, а также применять сканирующий способ облучения при непрерывном продольном движении лечебного стола с возможностью перемещения радиационной головки в секторе по оси эксцентricности. Необходимыми программами обеспечиваются: дозное распределение в облучаемом пациенте с оптимизацией плана облучения и распечаткой задания на расчеты параметров облучения. С помощью системной программы контролируют процессы облучения, управления, обеспечения безопасности проведения сеанса. Форма полей, создаваемых аппаратом, прямоугольная; пределы изменения размеров поля от  $2,0 \times 2,0$  мм до  $220 \times 260$  мм.

### 5.1.3. Ускорители частиц

**Ускоритель частиц** — это физическая установка, в которой с помощью электрических и магнитных полей получают направленные пучки электронов, протонов, ионов и других заряженных частиц с энергией, значительно превышающей тепловую энергию. В процессе ускорения повышаются скорости частиц. Основная схема ускорения частиц предусматривает три стадии: 1) формирование пучка и его инжекцию; 2) ускорение пучка и 3) вывод пучка на мишень или осуществление соударения встречных пучков в самом ускорителе.

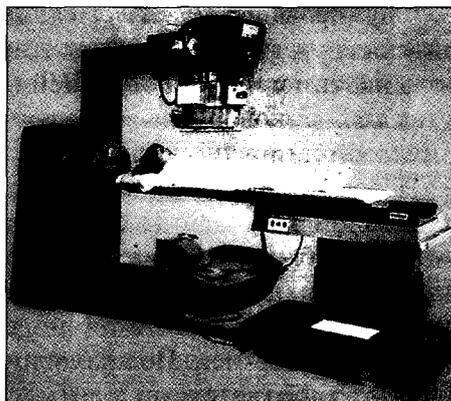


Рис. 22. Гамма-терапевтический аппарат для дистанционного облучения РОКУС-М

**Формирование пучка и его инжекция.** Исходным элементом любого ускорителя служит инжектор, в котором имеется источник направленного потока частиц с низкой энергией (электронов, протонов или других ионов), а также высоковольтные электроды и магниты, выводящие пучок из источника и формирующие его.

Источник формирует пучок частиц, который характеризуется средней начальной энергией, током пучка, его поперечными размерами и средней угловой расходимостью. Показателем качества инжектируемого пучка служит его эмиттанс, то есть произведение радиуса пучка на его угловую расходимость. Чем меньше эмиттанс, тем выше качество конечного пучка частиц с высокой энергией. По аналогии с оптикой ток частиц, деленный на эмиттанс (что соответствует плотности частиц, деленной на угловую расходимость), называют *яркостью пучка*.

**Ускорение пучка.** Пучок формируется в камерах или инжектируется в одну или несколько камер ускорителя, в которых электрическое поле повышает скорость, а следовательно, и энергию частиц.

В зависимости от способа ускорения частиц и траектории их движения установки подразделяют на **линейные ускорители, циклические ускорители, микротроны**. В линейных ускорителях частицы ускоряются в волноводе с помощью высокочастотного электромагнитного поля и движутся прямолинейно; в циклических ускорителях происходит ускорение электронов на постоянной орбите с помощью возрастающего магнитного поля, и движение частиц происходит по круговым орбитам; в микротронах ускорение происходит на спиральной орбите.

Линейные ускорители, бетатроны и микротроны работают в двух режимах: в режиме вывода пучка электронов с диапазоном энергии 5—25 МэВ и в режиме генерирования тормозного рентгеновского излучения с диапазоном энергии 4—30 МэВ.

К циклическим ускорителям относятся также **синхротроны и синхроциклотроны**, в которых получают пучки протонов и других тяжелых ядерных частиц в диапазоне энергии 100—1000 МэВ. Протонные пучки получены и используются в крупных физических центрах. Для дистанционной нейтронной терапии используют медицинские каналы циклотронов и ядерных реакторов.

**Пучок электронов** выходит из вакуумного окна ускорителя через коллиматор. В дополнение к этому коллиматору непосредственно около тела пациента существует еще один коллиматор, так называемый аппликатор. Он состоит из набора диафрагм из материалов с малым атомным номером, чтобы уменьшить возникновение тормозного излучения. Аппликаторы имеют разные размеры для установки и ограничения поля облучения.

Электроны высоких энергий меньше рассеиваются в воздухе, чем фотонное излучение, однако требуют дополнительных средств для выравнивания интенсивности пучка в его сечении. К таковым относятся, например, выравнивающие и рассеивающие фольги из тантала и профилированного алюминия, которые помещают за первичным коллиматором.

**Тормозное излучение** генерируется при торможении быстрых электронов в мишени из материала с большим атомным номером. Пучок фотонов фор-

мируется коллиматором, расположенным непосредственно за мишенью, и диафрагмой, которая ограничивает поле облучения. Средняя энергия фотонов максимальна в переднем направлении. Устанавливаются выравнивающие фильтры, так как мощность дозы в сечении пучка неоднородна.

В настоящее время созданы **линейные ускорители с многолепестковыми коллиматорами** для проведения конформного облучения (см. рис. 23 на цв. вклейке). **Конформное облучение** проводится с контролем положения коллиматоров и различных блоков с помощью компьютерного управления при создании фигурных полей сложной конфигурации. Конформное лучевое воздействие требует обязательного применения трехмерного планирования облучения (см. рис. 24 на цв. вклейке). Наличие многолепесткового коллиматора с подвижными узкими лепестками позволяет блокировать часть радиационного пучка и формировать необходимое поле облучения, причем положение лепестков меняется под управлением компьютера. В современных установках можно осуществлять непрерывную регулировку формы поля, то есть можно менять положение лепестков в процессе вращения пучка, чтобы сохранять облучаемый объем. С помощью этих ускорителей появилась возможность создавать максимальное по величине падение дозы на границе опухоли и окружающей здоровой ткани.

Дальнейшие разработки позволили выпустить ускорители для выполнения современного облучения с модулированной интенсивностью. **Интенсивно модулированное облучение** — облучение, при котором существует возможность создавать не только радиационное поле любой требуемой формы, но и осуществлять облучение с различной интенсивностью во время одного и того же сеанса. Дальнейшие усовершенствования позволили осуществлять **радиотерапию, корректируемую по изображениям**. Созданы специальные линейные ускорители, в которых планируется высокопрецизионное облучение, при этом лучевое воздействие контролируется и корректируется в процессе сеанса путем осуществления флюороскопии, радиографии и объемной компьютерной томографии на конусном пучке. Все диагностические конструкции вмонтированы в линейный ускоритель.

Благодаря постоянно контролируемой позиции больного на лечебном столе линейного ускорителя электронов и контролю над смещением изодозного распределения на экране монитора уменьшается риск ошибок, связанных с движением опухоли во время дыхания и постоянно происходящего смещения ряда органов.

В России для проведения облучения больных используют различные виды ускорителей. Отечественный линейный ускоритель ЛУЭР-20 (НИИФА, Санкт-Петербург) характеризуется граничной энергией тормозного излучения 6 и 18 МВ и электронов 6—22 МэВ. НИИФА по лицензии фирмы Philips производит линейные ускорители СЛ-75-5МТ, которые укомплектованы дозиметрическим оборудованием и планирующей компьютерной системой. Существуют ускорители PRIMUS (Siemens), многолепестковый ЛУЭ Clinac (Varian) и др. (см. рис. 25 на цв. вклейке).

**Установки для адронной терапии.** Первый в Советском Союзе медицинский протонный пучок с необходимыми для лучевой терапии параметрами был соз-

дан по предложению В. П. Желепова на **фазотроне** 680 МэВ в Объединенном институте ядерных исследований в 1967 г. Клинические исследования проводились специалистами Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР. В конце 1985 г. в лаборатории ядерных проблем ОИЯИ было завершено создание шестикабинного клиничко-физического комплекса, включающего в себя: три протонных канала медицинского назначения для облучения глубокозалегающих опухолей широкими и узкими протонными пучками различной энергии (от 100 до 660 МэВ);  $\pi$ -мезонный канал медицинского назначения для получения и использования в лучевой терапии интенсивных пучков отрицательных  $\pi$ -мезонов с энергиями от 30 до 80 МэВ; канал сверхбыстрых нейтронов медицинского назначения (средняя энергия нейтронов в пучке около 350 МэВ) для облучения больших резистентных опухолей.

Центральным научно-исследовательским рентгенорадиологическим институтом и Петербургским институтом ядерной физики (ПИЯФ) РАН разработан и реализован метод протонной стереотаксической терапии с использованием узкого пучка протонов высокой энергии (1000 МэВ) в сочетании с ротационной техникой облучения на **синхроциклотроне** (см. рис. 26 на цв. вклейке). Достоинством данного метода облучения «напролет» является возможность четкой локализации зоны облучения внутри объекта, подвергаемого протонной терапии. При этом обеспечиваются резкие границы облучения и высокое отношение радиационной дозы в центре облучения к дозе на поверхности облучаемого объекта. Метод применяется при лечении различных заболеваний головного мозга.

В России в научных центрах Обнинска, Томска и Снежинска ведутся клинические испытания терапии быстрыми нейтронами. В Обнинске в рамках сотрудничества Физико-энергетического института и Медицинского радиологического научного центра РАМН (МРНЦ РАМН) до 2002 г. использовался горизонтальный пучок **реактора** мощностью 6 МВт со средней энергией нейтронов около 1,0 МэВ. В настоящее время начато клиническое использование малогабаритного **нейтронного генератора** ИНГ-14.

В Томске на **циклотроне У-120** НИИ ядерной физики сотрудниками НИИ онкологии используются быстрые нейтроны со средней энергией 6,3 МэВ. С 1999 г. проводится нейтронная терапия в Российском ядерном центре г. Снежинска с использованием **нейтронного генератора** НГ-12, дающего пучок нейтронов 12–14 МэВ.

## 5.2. АППАРАТЫ ДЛЯ КОНТАКТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Для контактной лучевой терапии, **брахитерапии** имеется серия шланговых аппаратов разной конструкции, позволяющих автоматизированным способом размещать источники вблизи опухоли и осуществлять ее прицельное облучение: аппараты серии «Агат-В», «Агат-В3», «Агат-ВУ», «Агам» с источниками  $\gamma$ -излучения  $^{60}\text{Co}$  (или  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ), «Микроселектрон» (Nucletron) с источником  $^{192}\text{Ir}$ , «Селектрон» с источником  $^{137}\text{Cs}$ , «Анет-В» с источником смешанного гамма-нейтронного излучения  $^{252}\text{Cf}$  (см. рис. 27 на цв. вклейке).

Это аппараты с полуавтоматическим многопозиционным статическим облучением одним источником, перемещающимся по заданной программе внутри эндостата. Например, аппарат гамма-терапевтический внутрисполостной многоцелевой «Агам» с комплектом жестких (гинекологических, урологических, стоматологических) и гибких (желудочно-кишечных) эндостатов в двух вариантах применения — в защитной радиологической палате и каньоне.

Используются закрытые радиоактивные препараты, радионуклиды, помещенные в аппликаторы, которые вводят в полости. Аппликаторы могут быть в виде резиновой трубки либо специальными металлическими или пластиковыми (см. рис. 28 на цв. вклейке). Существует специальная радиотерапевтическая техника для обеспечения автоматизированной подачи источника в эндостаты и их автоматический возврат в специальный контейнер-хранилище по окончании сеанса облучения.

В комплект аппарата типа «Агат-ВУ» входят метростаты небольшого диаметра — 0,5 см, что не только упрощает методику введения эндостатов, но и позволяет довольно точно формировать распределение дозы в соответствии с формой и размерами опухоли. В аппаратах типа «Агат-ВУ» три малогабаритных источника высокой активности  $^{60}\text{Co}$  могут дискретно перемещаться с шагом в 1 см по траекториям длиной 20 см каждая. Использование малогабаритных источников приобретает важное значение при небольших объемах и сложных деформациях полости матки, так как позволяет избежать осложнений, например перфорации при инвазивных формах рака.

К преимуществам применения  $^{137}\text{Cs}$  гамма-терапевтического аппарата «Селектрон» средней мощности дозы (MDR — Middle Dose Rate) относится более длительный, чем у  $^{60}\text{Co}$ , период полураспада, что позволяет проводить облучение в условиях почти постоянной мощности дозы излучения. Существенным является также расширение возможностей широкого варьирования пространственным дозным распределением благодаря наличию большого числа излучателей сферической или малогабаритной линейной формы (0,5 см) и возможности чередования активных излучателей и неактивных имитаторов. В аппарате происходит пошаговое перемещение линейных источников в диапазоне мощностей поглощенных доз 2,53—3,51 Гр/ч.

Внутрисполостная лучевая терапия с использованием смешанного гамма-нейтронного излучения  $^{252}\text{Cf}$  на аппарате «Анет-В» высокой мощности дозы (HDR — High Dose Rate) расширила диапазон применения, в том числе для лечения радиорезистентных опухолей. Комплектация аппарата «Анет-В» метростатами трехканального типа с использованием принципа дискретного перемещения трех источников радионуклида  $^{252}\text{Cf}$  позволяет формировать суммарные изодозные распределения путем использования одной (с неравным временем экспонирования излучателя в определенных позициях), двумя, тремя или более траекториями перемещения источников излучения в соответствии с реальной длиной и формой полости матки и цервикального канала. По мере регрессии опухоли под влиянием лучевой терапии и уменьшения длины полости матки и цервикального канала существует коррекция (уменьшение длины излучающих линий), что способствует снижению радиационного воздействия на окружающие нормальные органы.

Наличие системы компьютерного планирования контактной терапии позволяет проводить клинико-дозиметрический анализ для каждой конкретной ситуации с выбором дозного распределения, наиболее полно соответствующего форме и протяженности первичного очага, что позволяет снижать интенсивность лучевого воздействия на окружающие органы.

Выбор режима фракционирования разовых суммарных очаговых доз при использовании источников средней (MDR) и высокой (HDR) активности основан на эквивалентном радиобиологическом эффекте, сопоставимом с облучением источниками низкой активности (LDR — Low Dose Rate).

Основное преимущество брахитерапевтических установок с шагающим источником  $^{192}\text{Ir}$  активностью 5—10 Ки — низкая средняя энергия  $\gamma$ -излучения (0,412 МэВ). Такие источники удобно размещать в хранилищах, а также эффективно использовать различные теньевые экраны для локальной защиты жизненно важных органов и тканей. Аппарат «Микроселектрон» с введением источника высокой мощности дозы интенсивно используется в онкогинекологии, при опухолях полости рта, предстательной железы, мочевого пузыря, саркомах мягких тканей. Внутрипросветное облучение проводят при раке легкого, трахеи, пищевода. В аппаратах с введением источника  $^{192}\text{Ir}$  низкой активности есть методика, при которой облучение производится импульсами (длительность — 10—15 мин каждый час с мощностью 0,5 Гр/ч). Внедрение радиоактивных источников  $^{125}\text{I}$  при раке предстательной железы непосредственно в железу осуществляется под контролем ультразвукового аппарата или компьютерной томографии с оценкой в системе реального времени позиции источников.

Самыми важными условиями, предопределяющими эффективность контактной терапии, являются выбор оптимальной поглощенной дозы и распределение ее во времени. Для лучевого лечения небольших по размеру первичных опухолей и метастазов в головном мозге уже много лет используется стереотаксическое или наружное радиохирургическое воздействие. Оно осуществляется с помощью дистанционного **гамма-терапевтического аппарата «Гамма-нож»**, имеющего 201 коллиматор и позволяющего подвести очаговую дозу, эквивалентную СОД 60—70 Гр за 1—5 фракций (см. рис. 29 на цв. вклейке). Основа точного наведения — стереотаксическая рама, которая фиксируется на голове пациента в самом начале процедуры.

Метод применяется при наличии патологических очагов размером не более 3—3,5 см. Обусловлено это тем, что при больших размерах лучевая нагрузка на здоровую мозговую ткань, а следовательно, и вероятность развития постлучевых осложнений становятся чрезмерно высокими. Лечение проводят в амбулаторном режиме в течение 4—5 ч.

К преимуществам применения «Гамма-ножа» относятся: неинвазивное вмешательство, минимизация побочных эффектов в послеоперационном периоде, отсутствие наркоза, возможность в большинстве случаев избежать лучевого повреждения здоровой мозговой ткани вне видимых границ опухоли.

В системе **CyberKnife («Кибер-нож»)** используется портативный линейный ускоритель 6 МэВ, установленный на контролируемой компьютером роботизированной руке (см. рис. 30 на цв. вклейке). Имеет различные коллиматоры

размером от 0,5 до 6 см. Система контроля по изображению определяет местоположение опухоли и корректирует направление пучка фотонов. Костные ориентиры принимают в качестве системы координат, устраняя необходимость обеспечения полной неподвижности. Роботизированная рука имеет 6 степеней свободы, 1200 возможных позиций.

Планирование лечения производят после подготовки изображений и определения объема опухоли. Специальная система позволяет получать сверхбыструю трехмерную объемную реконструкцию. Происходит мгновенное слияние различных трехмерных изображений (КТ-, МРТ-, ПЭТ-, 3D-ангиограмм). С помощью роботизированной руки системы CyberKnife, обладающей большой маневренностью, можно планировать и проводить облучение очагов сложной формы, создавать равные распределения дозы по всему поражению или гетерогенные (неоднородные) дозы, то есть проводить необходимое несимметричное облучение опухолей неправильной формы.

Облучение можно осуществлять за одну или несколько фракций. Для эффективных расчетов используют двухпроцессорный компьютер, с помощью которого проводят планирование лечения, трехмерную реконструкцию изображений, расчет доз, управление лечением, управление линейным ускорителем и роботизированной рукой, ведение протоколов лечения.

Система контроля по изображению, использующая цифровые рентгеновские камеры, определяет местоположение опухоли и сравнивает новые данные с хранящейся в памяти информацией. При обнаружении смещения опухоли, например при дыхании, роботизированная рука корректирует направление пучка фотонов. В процессе лечения используют специальные формы для тела или маска с целью лица для фиксации. Система позволяет осуществлять многофракционное лечение, так как используется технология контроля точности поля облучения по получаемым изображениям, а не с помощью инвазивной стереотаксической маски.

Лечение проводят в амбулаторных условиях. С помощью системы CyberKnife возможно удаление доброкачественных и злокачественных опухолей не только головного мозга, но и других органов, например спинного мозга позвоночника, поджелудочной железы, печени и легких, при наличии не более трех патологических очагов размером до 30 мм.

Для проведения интраоперационного облучения создаются специальные аппараты, например **Movetron** (Siemens, Intraor Medical), генерирующий пучки электронов 4; 6; 9 и 12 МэВ, оснащенный рядом аппликаторов, болюсов и других приспособлений. Еще одна установка, **Intrabeam PRS**, Photon Radiosurgery System (Carl Zeiss), снабжена рядом аппликаторов сферической формы диаметром от 1,5 до 5 см. Аппарат является миниатюрным линейным ускорителем, в котором пучок электронов направляется на золотую пластинку диаметром 3 мм, находящуюся внутри сферического аппликатора, для создания вторичного низкоэнергетического (30—50 кВ) рентгеновского излучения (см. рис. 31 на цв. вклейке). Используется для интраоперационного облучения во время выполнения органосохраняющих вмешательств у больных раком молочной железы, рекомендуется для лечения опухолей поджелудочной железы, кожи, опухолей головы и шеи.

# ПЛАНИРОВАНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Предлучевая подготовка больных — комплекс мероприятий, предшествующих проведению лучевой терапии, важнейшими из которых являются клиническая топометрия и дозиметрическое планирование.

Предлучевая подготовка состоит из следующих этапов:

- получение анатомо-топографических данных об опухоли и прилежащих структурах;
- разметка на поверхности тела полей облучения;
- введение анатомо-топографического изображения в планирующую систему;
- моделирование процесса радиотерапии и расчет условий плана лечения.

При планировании выбирают:

- 1). вид и энергию пучка излучения;
- 2). РИП (расстояние: источник — поверхность) или РИО (расстояние: источник — очаг);
- 3). размеры поля облучения;
- 4). положение пациента во время облучения;
- 5). координаты точки входа пучка, угол пучка;
- 6). положение защитных блоков или клиньев;
- 7). начальное и конечное положение головки аппарата при ротации;
- 8). вид нормировки для карты изодоз — по максимуму дозы, по дозе в очаге или др.;
- 9). доза в очаге;
- 10). дозы в «горячих точках»;
- 11). доза на выходе для каждого пучка;
- 12). площадь или объем очага и объем, который будет облучен.

Основной задачей клинической топометрии является определение объема облучения на основе точной информации о локализации, размерах патологического очага, а также об окружающих здоровых тканях и представление всех полученных данных в виде анатомо-топографической карты (среза). Карту выполняют в плоскости сечения тела пациента на уровне облучаемого объема (см. рис. 32 на цв. вклейке). На срезе отмечают направления пучков излучения при дистанционной лучевой терапии или расположение источников излучения при контактной терапии. На карте изображают контуры тела, а также всех органов и структур, попадающих в пучок излучения.

ния. Всю информацию для составления анатомо-топографической карты получают в таком же положении больного, как при последующем облучении. На поверхности тела больного отмечают границы полей и ориентиры для центрации пучка излучения. Позднее во время укладки пациента на столе радиотерапевтического аппарата лазерные центраторы или световые поля источников излучения совмещают с метками на поверхности тела (см. рис. 33 на цв. вклейке).

В настоящее время для решения задач предлучевой подготовки используют специальную аппаратуру, позволяющую с большой точностью визуализировать зоны облучения и контуры поверхности тела больного в процессе имитации (симуляции) условий облучения. Выбирают взаиморасположение мишени и полей облучения, угол и направление центральных лучей. Для симуляции условий облучения используют рентгеновский симулятор, симулятор-КТ, КТ-симулятор.

**Рентгеновский симулятор** — диагностический рентгеновский аппарат, необходимый для выбора контуров (границ) радиационного поля путем геометрического моделирования пучка излучения терапевтического аппарата заданных размеров, позиции (угол наклона) и расстояния от излучателя до поверхности тела или до центра очага.

Симулятор по конструкции и параметрам своих штативных устройств имеет большое сходство с установками для лучевой терапии. В симуляторе рентгеновский излучатель и усилитель рентгеновского изображения закреплены на противоположных концах П-образной дуги, которая может совершать круговое движение относительно горизонтальной оси. Больной лежит на столе аппарата в том положении, в котором будет проводиться облучение. Благодаря повороту дуги, поступательным движениям деки стола и поворотам станины стола пучок излучения может быть направлен под произвольным углом в любую точку тела пациента, лежащего на столе. Рентгеновскую трубку можно установить на необходимую при планируемом облучении высоту, то есть выбрать РИП (расстояние: источник — поверхность) или РИО (расстояние: источник — очаг).

Излучатель снабжен маркером поля облучения и световым дальномером. В состав маркера входят световой проектор и молибденовые нити, образующие координатную сетку, видимую в рентгеновском излучении и проецируемую световым проектором на тело пациента. Рентгеновское и световое изображения сетки совпадают в пространстве. С помощью шторок диафрагмы устанавливают величину поля облучения тела пациента по размерам рентгеновского изображения очага заболевания. Угловое положение поля в зависимости от ориентации очага задают поворотом глубинной диафрагмы и маркера относительно центрального луча. После выбранных позиций регистрируют числовые значения угловых и линейных координат, определяющих величину, положение поля облучения и расстояние от излучателя. В конце процедуры включают световой маркер и обводят карандашом спроецированные на тело пациента линии координатной сетки.

**Симулятор-КТ** — рентгеновский симулятор, сопряженный с компьютерной томографической приставкой, что позволяет провести гораздо более

точную подготовку больного к облучению, причем не только через простые прямоугольные поля, но и через поля более сложной конфигурации.

**КТ-симулятор** — специальный компьютерный рентгеновский томограф-симулятор для виртуального моделирования облучения. Такой КТ-симулятор состоит из: современного спирального компьютерного томографа с плоской декой стола; рабочего места для виртуальной симуляции; системы движущихся лазерных указателей (см. рис. 34 на цв. вклейке).

Возможности виртуального симулятора:

- 1). построение трехмерной модели опухоли, прилежащих органов и структур;
- 2). определение изоцентра опухоли и опорных точек;
- 3). определение геометрии облучения (геометрии пучка, положений линейного ускорителя, положения лепестков многолепесткового коллиматора);
- 4). цифровая реконструкция изображений, архивация;
- 5). маркировка проекции изоцентра мишени на поверхности тела пациента.

Для иммобилизации пациента на лечебном столе используют ряд приспособлений. Обычно на стол накладывают специальную планку из карбонового волокна, которая в сочетании с применением термопластических материалов дает возможность сохранять одно и то же положение пациента в течение всего времени проведения радиотерапии.

При выборе объема и распределения в нем доз облучения применяют рекомендации Международной комиссии — ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurement) по определению градаций объемов:

- большой опухолевый объем (GTV — gross tumor volume) — объем, который включает в себя визуализируемую опухоль. К этому объему подводят необходимую для данной опухоли туморицидную дозу;
- клинический объем мишени (CTV — clinical target volume) — объем, который включает в себя не только опухоль, но и зоны субклинического распространения опухолевого процесса;
- планируемый объем мишени (PTV — planning target volume) — объем облучения, который больше клинического объема мишени и который дает гарантию облучения всего объема мишени. Он получается в связи с тем, что планирующая система на каждом скане автоматически добавляет заданный радиологом отступ, обычно 1—1,5 см, учитывающий подвижность опухоли при дыхании и различные погрешности, а иногда и 2—3 см, например при большой дыхательной подвижности;
- планируемый объем облучения с учетом толерантности окружающих нормальных тканей (PRV — planning organ at risk volume).

Все объемы облучения и контуры кожи изображают на всех срезах для планирования (рис. 35).

Таким образом, при методике 3D-планирования облучения проводят следующие процедуры.

1. На компьютерном томографе производят укладку пациента в положении как при сеансе облучения. На коже больного делают точечные та-

туировки тушью. Одну точку наносят в произвольном месте, например на уровне грудины при облучении опухоли бронха, и две точки на боковых поверхностях тела (в нашем примере — на боковых поверхностях грудной клетки). Металлическую метку прикрепляют пластырем на первую точку. Через эту металлическую метку делают на КТ срез. Далее две других точки устанавливают с помощью лазерного центриатора в одной аксиальной плоскости, чтобы потом постоянно их использовать для воспроизводимости укладки пациента во время лечения. Производят КТ, в нашем примере — грудной клетки, без задержки дыхания. В зоне опухолевого поражения толщина среза составляет 5 мм, на остальном протяжении — 1 см. Объем сканирования составляет + 5—7 см в каждую сторону. Все КТ-изображения по локальной сети передаются в систему 3D-планирования.

2. Под контролем рентгеноскопии (на симуляторе) оценивают подвижность опухоли за счет дыхания, что учитывают для определения планируемого объема облучения.

3. Медицинский физик вместе с врачом на каждом КТ-скане обрисовывают опухоль вместе с зонами субклинического метастазирования. При этом добавляют 0,5 см, чтобы учесть микроскопическую инвазию. Полученный объем относится к клиническому объему облучения (CTV).

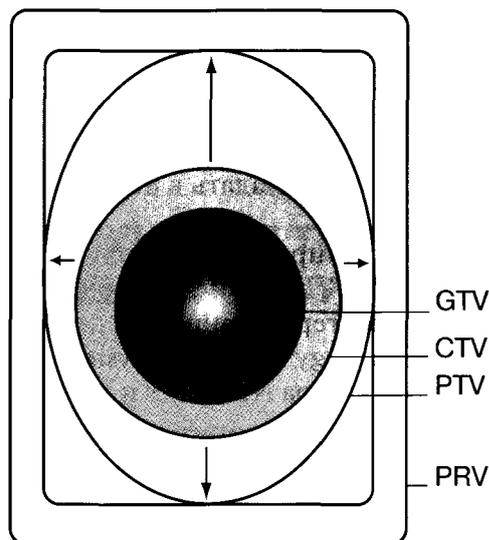
4. К полученному CTV с помощью планирующей системы на каждом скане автоматически добавляется заданный врачом отступ, учитывающий подвижность опухоли при дыхании и различные погрешности, обычно 1—1,5 см. Полученный объем является планируемым объемом облучения (PTV).

5. Строят гистограммы, по которым проверяют все условия запланированного облучения.

6. Выбирают необходимое количество полей облучения.

7. Физик определяет положение центра облучаемого объема (центральная точка) по отношению к референтной точке, указывая расстояния между ними в трех плоскостях в сантиметрах. Эти расстояния автоматически вычисляются планирующей системой.

8. Радиолог проводит проверку запланированных полей облучения на симуляторе. Во время виртуальной симуляции центральный луч направляют на центральную точку, используя расстояния между ней и постоянно имею-



**Рис. 35.** Объемы облучения: 1. Большой опухолевый объем (GTV — gross tumor volume); 2. Клинический объем мишени (CTV — clinical target volume); 3. Планируемый объем мишени (PTV — planning target volume); 4. Планируемый объем облучения с учетом толерантности окружающих нормальных тканей (PRV — planning organ at risk volume)

щейся на коже референтной точкой. В процессе укладки пациента для облучения будут использоваться: известное положение центральной точки в трех плоскостях относительно референтной точки на коже (для наведения пучка излучения в центр опухоли), татуировки на боковых поверхностях тела. При вращении источника излучения по дуге  $360^\circ$  центр пучка излучения будет всегда попадать в центр опухоли (изоцентрический метод планирования).

Для планирования используют различные планирующие системы, например КОСПО (компьютерная система планирования облучения) на базе компьютера Pentium I и дигитайзера Wintime KD 5000, ROCS (Radiation Oncology Computer Systems) version 5.1.6 на базе компьютера Pentium I и дигитайзера Numonics и др.

# ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

## 7.1. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЛЕГКОГО

Рак легкого занимает первое место в структуре онкологических заболеваний у мужчин. В России отмечается возрастание заболеваемости раком легкого за последние десятилетия более чем в 2 раза. Ежегодно в России заболевают раком легкого свыше 62 000 человек, в том числе свыше 52 000 мужчин. Почти у трети больных с впервые установленным диагнозом диагностируют IV стадию заболевания. Ежегодно среди умерших онкологических больных — более 20 % больные раком легкого. Эта болезнь в большинстве стран является главной причиной смертности у мужчин.

Твердо установлено, что риск заболевания раком легкого высок у тех, кто профессионально контактирует с радиоактивными веществами (шахтеры урановых рудников, лица, получившие более 0,9 Гр при взрывах атомных бомб и радиационных авариях), у работников металлургической, сталелитейной, деревообрабатывающей, никелевой и алюминиевой промышленности. Уровень заболеваемости раком легкого находится в прямой зависимости от количества и сорта потребляемого табака. Известно, что риск заболеть раком легкого у курящих более двух пачек в день длительное время, особенно дешевые сорта табака, выше, чем у некурящих, более чем в 25 раз.

Рак легкого метастазирует по лимфатическим и кровеносным путям. Лимфогенные метастазы могут быть в регионарных (бронхопюльмональные, средостенные, трахеобронхиальные, паратрахеальные) и отдаленных (шейные, надключичные, забрюшинные и др.) лимфатических узлах. Гематогенные метастазы могут локализоваться в печени, головном мозге, костях, надпочечниках и других органах. Периферические опухоли, поражая метастазами плевру, могут вызывать опухолевый плеврит.

### **TNM Клиническая классификация**

**T — Первичная опухоль**

**T<sub>X</sub> —** Недостаточно данных для оценки первичной опухоли или опухоль доказана только наличием опухолевых клеток в мокроте, промывных водах бронхов, но не выявляется методами визуализации или при бронхоскопии

**T<sub>0</sub> —** Первичная опухоль не определяется

**T<sub>is</sub> —** Преинвазивная карцинома (*carcinoma in situ*)

**T1** — Опухоль не более 3 см в наибольшем измерении, окруженная легочной тканью или висцеральной плеврой, без видимой инвазии проксимальнее долевого бронха при бронхоскопии (без поражения главного бронха)

**T2** — Опухоль более 3 см в наибольшем измерении, или опухоль любого размера, прорастающая висцеральную плевроу, или сопровождающаяся ателектазом, или обструктивной пневмонией, распространяющейся на корень легкого, но не захватывающей все легкое. Проксимальный край опухоли располагается на расстоянии не менее 2 см от карины

**T3** — Опухоль любого размера, непосредственно переходящая на грудную стенку (включая опухоли верхней борозды), диафрагму, медиастинальную плевроу, перикард, или опухоль, не доходящая до карины менее чем на 2 см, но без вовлечения карины, или опухоль с сопутствующим ателектазом или обструктивной пневмонией всего легкого

**T4** — Опухоль любого размера, непосредственно переходящая на средостение, сердце, крупные сосуды, трахею, пищевод, тела позвонков, карину (отдельные опухолевые узлы в той же доле или опухоль со злокачественным плевральным выпотом)

*Примечание.*

1. Необычные поверхностно распространяющиеся опухоли любого размера, если их инфильтративный рост ограничен стенкой бронха, при распространении на главный бронх классифицируются как T1.

2. Большинство плевральных выпотов, сопутствующих раку легкого, вызваны опухолью, однако имеются случаи, когда многократные цитологические исследования плевральной жидкости не верифицируют опухолевую природу выпота.

Эти данные наряду с клиническими позволяют судить о неопухолевой природе выпота, и в этом случае наличие выпота не оказывает влияния на классификацию T.

**N — Регионарные лимфатические узлы.**

**NX** — Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов

**N0** — Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

**N1** — Имеется поражение перибронхиальных и/или лимфатических узлов корня легкого на стороне поражения, внутрилегочных лимфатических узлов, включая непосредственное распространение опухоли на лимфатические узлы

**N2** — Имеется поражение лимфатических узлов средостения на стороне поражения или бифуркационных

**N3** — Имеется поражение лимфатических узлов средостения или корня легкого на противоположной стороне, прескаленных или надключичных лимфатических узлов на стороне поражения или на противоположной стороне

**M — Отдаленные метастазы**

**MX** — Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

**M0** — Нет признаков отдаленных метастазов

**M1** — Имеются отдаленные метастазы, включая отдельные опухолевые узлы в другой доле как на стороне заболевания, так и в противоположном легком

**Группировка по стадиям**

Осcult carcinoma	ТХ		N0	M0
Стадия 0	Т		N0	M0
Стадия IA	Т1		N0	M0
Стадия IB	Т2		N0	M0
Стадия IIA	Т1		N1	M0
Стадия IIB	Т2		N1	M0
	Т3		N0	M0
Стадия IIIA	Т1 Т2		N2	M0
	Т3		N1 N2	M0
Стадия IIIB	Любая Т		N3	M0
	Т4	Любая	N	M0
Стадия IV	Любая Т	Любая	N	M1

Основными методами лечения больных раком легкого являются хирургический, комбинированный, лучевой и комплексный.

Хирургическое лечение наиболее эффективно у больных с ограниченными дифференцированными опухолями плоскоклеточного или железистого строения. Основные радикальные операции при раке легкого — пневмонэктомия и лобэктомия, а также их варианты — расширенная или комбинированная пневмонэктомия, лобэктомия с циркулярной резекцией бронхов и др. У больных с периферической опухолью размерами менее 3—4 см иногда проводят сегментэктомию с расширением операции до лобэктомии в случае обнаружения метастазов в лимфатических узлах при срочном морфологическом исследовании.

Абсолютные противопоказания к проведению хирургического лечения: наличие отдаленных метастазов; обширное прорастание опухоли или ее метастазов в аорту, верхнюю полую вену, трахею, противоположный главный бронх, которое не позволяет произвести их резекцию; неспецифический плеврит.

Функциональная недостаточность дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и эндокринной системы также является распространенным противопоказанием для радикального оперативного вмешательства.

Среди больных с впервые установленным диагнозом рака легкого менее 20 % не имеют противопоказаний к радикальному хирургическому лечению. Поскольку большинство больных к моменту выявления рака легкого оказываются неоперабельными по онкологическим и функциональным показателям, а часть операбельных пациентов отказываются от операции, лучевая терапия становится ведущим методом лечения.

**Лучевая терапия** проводится по радикальной программе с паллиативной целью и в рамках комбинированного лечения. Радикальная лучевая терапия возможна лишь у больных I—II стадий, у которых есть противопоказания к операции или в случае отказа от нее. Паллиативную лучевую терапию проводят больным с метастазами во всех группах узлов средостения, при их наличии в подключичных лимфатических узлах, после выявления большой распространенности опухоли в процессе пробной торакотомии.

При выраженном положительном эффекте у части больных меняют план лечения на радикальный.

Лучевую терапию осуществляют на дистанционных гамма-установках, линейных ускорителях и бетатронах с применением радиомодификаторов — гипербарической оксигенации, гипертермии и др.

Дистанционное облучение не проводят у больных с обильным кровохарканьем или кровотечением, наличием специфического плеврита, множественных отдаленных метастазов, обширного прорастания в сосуды средостения, трахею, пищевод. Тяжелая интоксикация, выраженные лейкопения и тромбоцитопения, декомпенсация легочно-сердечной, сердечно-сосудистой систем также являются препятствием для проведения лучевой терапии.

Лучевую терапию центрального рака легкого проводят с двух встречных фигурных полей сложной конфигурации, при необходимости с подключением третьего дополнительного поля (см. рис. 36 на цв. вклейке). В поля облучения включают опухоль, метастазы в лимфатических узлах (бронхолегочные, корневые, верхние и нижние трахеобронхиальные, паратрахеальные) или зоны их локализации. После достижения суммарной очаговой дозы 45—50 Гр рекомендуется уменьшить поля облучения и довести дозу облучения до 70—80 Гр.

При лучевой терапии периферического рака легкого в объем облучения включают опухоль, зоны регионарных лимфатических узлов и соединяющую их «дорожку» от опухоли к корню легкого. Иногда приходится формировать отдельные поля для опухоли, расположенной субплеврально, и зон регионарных лимфатических узлов. Суммарные дозы такие же, как при лечении центрального рака легкого.

Паллиативная лучевая терапия отличается от радикальной уменьшением суммарной очаговой дозы до 40—45 Гр.

При компрессионном синдроме, обусловленном сдавлением верхней полой вены увеличенными лимфатическими узлами средостения, облучение начинают через переднее прямоугольное поле разовой дозой 1 Гр, затем при уменьшении компрессии проводят лучевую терапию в обычном режиме фракционирования до суммарной поглощенной дозы 25—35 Гр. У 70—85 % больных это позволяет ликвидировать тяжкие клинические симптомы компрессионного синдрома. У части пациентов с выраженной положительной динамикой облучение может быть продолжено до дозы 45—50 Гр.

При комбинированном лечении применяют пред- и послеоперационные курсы лучевой терапии. Предоперационное облучение проводят у больных с относительно ограниченными новообразованиями или с целью перевода неоперабельной опухоли в операбельную. При этом используют методику интенсивно-концентрированного облучения с разовой дозой 4 Гр, суммарной дозой 20 Гр с условием проведения операции через 2—5 дней или методику динамического фракционирования дозы, при которой в течение 3 дней подводят разовые дозы 4 Гр, затем по 2 Гр ежедневно до суммарной дозы 30 Гр с планированием операции через 5—7 дней. При проведении облучения по классической методике подводят суммарную дозу 40 Гр по 2 Гр ежедневно. В зону облучения включают первичную опухоль и зоны регионарного

метастазирования. Лечение чаще всего проводят с двух противоположных полей, размеры и форма которых зависят от особенностей распространения опухоли.

Послеоперационное облучение обычно также осуществляется с противоположных полей через 3—4 нед после операции. Суммарные очаговые дозы при этом колеблются от 40 до 50 Гр и зависят от степени радикальности операции, гистологического строения, а также особенностей распространения удаленной опухоли. В объем облучения включают культю бронха и средостение.

При лечении больных распространенным и/или мелкоклеточным раком легкого используют субтотальное облучение тела (СТОТ). Облучению при этом подвергается верхняя половина тела, разовые дозы составляют 1,8—2 Гр, суммарные — 16—20 Гр. СТОТ применяют как вводный курс при мелкоклеточном раке легкого, затем поля реформируются и продолжается облучение первичного очага и зон регионарного метастазирования. СТОТ может использоваться также как альтернатива химиотерапии, особенно в тех случаях, когда возможности лекарственного лечения исчерпаны. В схемы лечения распространенного или генерализованного мелкоклеточного рака легкого помимо СТОТ нередко включают профилактическое или лечебное облучение головного мозга. Такое облучение проводят с двух встречных височных полей в обычном режиме фракционирования до достижения суммарных очаговых доз порядка 20—30 Гр.

Удаление одиночного метастаза из головного мозга улучшает прогноз: 5-летняя выживаемость при этом составляет 10—20%. После операции можно провести облучение головного мозга, поскольку общая и безрецидивная выживаемость после комбинированного лечения по поводу одиночного метастаза в головном мозге выше, чем после лучевой терапии.

Альтернативным методом лечения является стереотаксическое облучение метастаза (с последующим облучением головного мозга или без него). Этот метод используют при одиночных метастазах, хирургический доступ к которым невозможен, или при нескольких метастазах.

Симптоматическая лучевая терапия чаще всего применяется при костных метастазах рака легкого. Обычно для этого используют короткие курсы (4 Гр × 5; 6 Гр × 3; 8 Гр × 2), дающие выраженный анальгетический эффект. При метастатическом поражении печени также возможно ее облучение в дозах 30—40 Гр при условии достаточно эффективного облучения первичного очага и зон регионарного метастазирования.

В последние годы разрабатываются методы **эндобронхиального лучевого лечения**. Используют аппарат типа «Микроселектрон». Источником высокой мощности дозы излучения (12 Гр/ч) является радионуклид  $^{192}\text{Ir}$  активностью 5—10 Ки. Брахитерапия проводится по принципу afterloading. При наличии стеноза бронхов вначале перед установкой эндобронхостатов для брахитерапии проводят аргоноплазменную реканализацию бронхиального дерева.

После нескольких сеансов внутрисполостного облучения восстанавливается вентиляция нижележащих бронхов, что позволяет проводить дистанционную лучевую терапию, а у части больных встает вопрос о возможности хирургического лечения. Дистанционное облучение проводят в режиме

классического фракционирования до суммарной очаговой дозы 40 Гр. К показаниям для проведения эндобронхиальной лучевой терапии относят наличие местно-распространенного рака трахеи с поражением одного или двух главных бронхов, а также продолженный рост и рецидивы, которые возникли после выполнения операции, облучения, комбинированного лечения. Возможно проведение такого лечения у больных, которым показано хирургическое лечение, но оно невыполнимо по другим, не связанным с резектабельностью опухоли, причинам.

С. Л. Дарьялова (2000) продемонстрировала результаты стойкого излечения при сочетании дистанционной лучевой терапии и эндобронхиальной лучевой терапии такой тяжелой когорты больных, как пациенты с тотальным поражением трахеи и обоих главных бронхов с декомпенсированной легочно-сердечной недостаточностью. Кроме того, такие же обнадеживающие результаты были получены при лечении эндобронхиального рецидива после проведенного ранее хирургического или комбинированного лечения. Устранение обструкции крупных бронхов может увеличить продолжительность жизни, особенно при резком снижении функциональных резервов системы дыхания.

## **7.2. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ**

К органам полости рта обычно относят слизистую поверхность губ, щек, ретромолярную часть, преддверие рта, слизистую оболочку верхнего и нижнего альвеолярных отростков, твердого неба, спинку и боковые края языка кпереди от валикообразных сосочков, а также его нижнюю поверхность, дно полости рта. Характерным свойством рака полости рта является раннее лимфогенное метастазирование. Наиболее неблагоприятны инфильтративно-язвенные формы и малодифференцированные раки. Первыми в метастатический процесс вовлекаются подбородочные и подчелюстные лимфатические узлы. Затем поражаются верхние и средние глубокие шейные группы узлов, далее в процесс вовлекаются глубокие шейные и надключичные лимфатические узлы. Нередко выявляются контралатеральные метастазы.

Злокачественные опухоли ротоглотки отличаются более агрессивным течением, чем опухоли полости рта. У большинства больных первым проявлением болезни считают наличие лимфогенных метастазов, для которых не выявлена этапность вовлечения разных групп лимфатических узлов, как при опухолях полости рта. Преобладающую часть опухолей слизистой полости рта составляют рак языка и слизистой дна полости рта.

### **Анатомические области и части**

#### **Губа**

1. Верхняя губа (красная кайма)
2. Нижняя губа (красная кайма)
3. Углы рта (комиссуры)

**Полость рта**

1. Слизистая оболочка рта:

- а) слизистая поверхность верхней и нижней губ;
- б) слизистая поверхность щек;
- в) ретромолярная часть;
- г) щечно-альвеолярные бороздки верхние и нижние (преддверие рта)

2. Верхний альвеолярный отросток и десна

3. Нижний альвеолярный отросток и десна

4. Твердое небо

5. Язык:

а) спинка и боковые края кпереди от валикообразных сосочков (передние две трети);

б) нижняя поверхность.

6. Дно полости рта.

Регионарными лимфатическими узлами являются шейные лимфатические узлы.

**TNM Клиническая классификация****T — Первичная опухоль**

TX — Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 — Первичная опухоль не определяется

Tis — Преинвазивная карцинома (*carcinoma in situ*)

T1 — Опухоль до 2 см в наибольшем измерении

T2 — Опухоль до 4 см в наибольшем измерении

T3 — Опухоль более 4 см в наибольшем измерении

T4A — Губа: опухоль распространяется на кортикальный слой кости, нижний альвеолярный нерв, дно полости рта, кожу (подбородка или носа)

T4A — Полость рта: опухоль распространяется на кортикальный слой кости, глубокие или наружные мышцы языка, верхнечелюстную пазуху, кожу лица

T4B — Губа и полость рта: опухоль распространяется на жевательное пространство, крылья основной кости, основание черепа, оболочку внутренней сонной артерии

**N — Регионарные лимфатические узлы**

NX — Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов

N0 — Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 — Метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см в наибольшем измерении

N2 — Метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении или метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, или метастазы в лимфатических узлах шеи с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении

N2A — Метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении

N2B — Метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении

N2C — Метастазы в лимфатических узлах шеи с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении

N3 — Метастазы в лимфатических узлах более 6 см в наибольшем измерении

**M — Отдаленные метастазы**

MX — Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 — Нет признаков отдаленных метастазов

M1 — Имеются отдаленные метастазы

#### **Группировка по стадиям**

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T1,T2	N1	M0
	T3	N0,N1	M0
Стадия IVA	T1,T2,T3	N2	M0
	T4A	N0,N1,N2	M0
Стадия IVB	Любая T	N3	M0
	T4B	Любая N	M0
Стадия IVC	Любая T	Любая N	M1

#### **Слюнные железы**

**Рак больших слюнных желез: околоушной, подчелюстной, подъязычной.**

#### **TNM Клиническая классификация**

**T — Первичная опухоль**

TX — Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 — Первичная опухоль не определяется

T1 — Опухоль до 2 см в наибольшем измерении без экстрапаренхимального распространения

T2 — Опухоль до 4 см в наибольшем измерении без экстрапаренхимального распространения

T3 — Опухоль более 4 см в наибольшем измерении и/или опухоль с экстрапаренхимальным распространением

T4A — Опухоль распространяется на кожу, нижнюю челюсть, слуховой проход или лицевой нерв

T4B — Опухоль распространяется на основание черепа, крылья основной кости или оболочку сонной артерии

**N — Регионарные лимфатические узлы**

NX — Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов

N0 — Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 — Метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см в наибольшем измерении

N2 — Метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении или метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, или метастазы в лимфатических узлах шеи с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении

N2A — Метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении

N2B — Метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении

N2C — Метастазы в лимфатических узлах шеи с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении

N3 — Метастазы в лимфатических узлах более 6 см в наибольшем измерении

#### **M — Отдаленные метастазы**

**MX** — Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

**M0** — Нет признаков отдаленных метастазов.

**M1** — Имеются отдаленные метастазы.

#### **Группировка по стадиям.**

Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
	T1,T2 T3	N1	M0
Стадия IVA	T1,T2,T3	N2	M0
	T4A	N0,N1,N2	M0
Стадия IVB	T4B	Любая N	M0

#### **Глотка**

##### **TNM Клиническая классификация.**

##### **Ротоглотка**

T1 — Опухоль до 2 см в наибольшем измерении

T2 — Опухоль до 4 см в наибольшем измерении

T3 — Опухоль более 4 см в наибольшем измерении

T4A — Опухоль распространяется на любую из следующих структур: гортань, глубокие мышцы языка, среднее крыло основной кости, твердое небо, нижнюю челюсть

T4B — Опухоль распространяется на любую из следующих структур: боковую крыловидную мышцу, крылья основной кости, боковую часть носоглотки, основание черепа, оболочку сонной артерии.

##### **Носоглотка**

T1 — Опухоль ограничена носоглоткой

T2 — Опухоль распространяется на мягкие ткани ротоглотки и/или носовую полость

T2A — Без распространения на окологлоточное пространство

T2B — С распространением на окологлоточное пространство

T3 — Опухоль распространяется на костные структуры и/или придаточные полости носа

T4 — Опухоль распространяется на основание черепа и/или поражает черепные нервы, височную ямку, гортаноглотку или орбиту, жевательное пространство

**Гортаноглотка**

T1 — Опухоль ограничена одной анатомической областью гортаноглотки и не более 2 см в наибольшем измерении

T2 — Опухоль поражает несколько анатомических частей гортаноглотки или прилежащих структур не более 4 см в наибольшем измерении без фиксации половины гортани

T3 — Опухоль размерами более 4 см в наибольшем измерении или с фиксацией половины гортани

T4A — Опухоль распространяется на любую из следующих структур: щитовидно-перстневидный хрящ, подъязычную кость, щитовидную железу, пищевод, центральную часть мягких тканей

T4B — Опухоль распространяется на предпозвоночную фасцию, оболочку сонных артерий, структуры средостения

**N — Регионарные лимфатические узлы (рото- и гортаноглотки)**

NX — Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов

N0 — Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 — Метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см в наибольшем измерении

N2 — Метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении или метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, или метастазы в лимфатических узлах шеи с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении

N2A — Метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении

N2B — Метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении

N2C — Метастазы в лимфатических узлах шеи с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении

N3 — Метастазы в лимфатических узлах более 6 см в наибольшем измерении

**M — Отдаленные метастазы**

MX — Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 — Нет признаков отдаленных метастазов

M1 — Имеются отдаленные метастазы

**N — Регионарные лимфатические узлы (носоглотки)**

NX — Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов

N0 — Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 — Односторонние метастазы в лимфатическом (их) узле (ах) не более 6 см в наибольшем измерении и выше надключичной ямки

N2 — Двусторонние метастазы в лимфатическом (их) узле (ах) не более 6 см в наибольшем измерении, выше надключичной ямки

N3 — Метастазы в лимфатических узлах

N3A — Более 6 см в наибольшем измерении

N3B — В надключичной ямке.

**M — Отдаленные метастазы**

MX — Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 — Нет признаков отдаленных метастазов

M1 — Имеются отдаленные метастазы

#### Группировка по стадиям (ротоглотка, гортаноглотка)

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Стадия IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4A	N0, N1, N2	M0
Стадия IVB	T4B	Любая N	M0
	Любая T	N3	M0
Стадия IVC	Любая T	Любая N	M1

#### Группировка по стадиям (носоглотка)

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIА	T2A	N0	M0
Стадия IIВ	T1	N1	M0
	T2A	N1	M0
	T2A	N0, N1	M0
Стадия III	T1	N2	M0
	T2A, T2B	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Стадия IVA	T4	N0, N1, N2	M0
Стадия IVB	Любая T	N3	M0
Стадия IVC	Любая T	Любая N	M1

Лучевая терапия опухолей полости рта и ротоглотки у подавляющего большинства больных является основным методом лечения. Облучение может быть самостоятельным методом лечения или частью комбинированной терапии. В самостоятельном плане внутритканевая лучевая терапия чаще всего может быть применена при опухолях с индексом T1—T2. При небольших поверхностных односторонних поражениях ротоглотки, задних отделов языка и полости рта возможно дистанционное облучение через одно челюстно-подчелюстное поле.

На первом этапе сочетанной лучевой терапии проводят дистанционное облучение. Задачами дистанционной лучевой терапии при сочетанном лечении являются резорбция экзофитной части опухоли, воздействие на очаги мультицентрического роста, на внутриорганные метастазы. В объем облучения в зависимости от клинической ситуации входят область расположения первичной опухоли вместе с зоной возможного распространения, а также области расположения регионарных лимфатических узлов как первого этапа (подбородочные, подчелюстные) метастазирования, так и верхние, средние и нижние глубокие шейные и надключичные лимфатические узлы. Суммарные очаговые дозы от дистанционного облучения при проведении сочетанной лучевой терапии составляют: в опухоли — 30—36 Гр, в регионарных лимфатических узлах — 36—40 Гр. Пораженные метастазами лимфатические узлы продолжают облучать локальными полями до суммарной дозы 60—65 Гр. Далее проводят внутритканевую лучевую терапию. Очаговая доза планируется с учетом факторов ВДФ до 30—45 Гр.

При принятии решения о проведении только лучевого лечения суммарную очаговую дозу определяют в зависимости от размера опухоли. Так, при категории T1 она составляет 60—65 Гр, T2 — 65—70 Гр, T3—4 — более 70 Гр.

Повышение СОД более 70 Гр должно осуществляться или в условиях конформного, или путем сочетания дистанционного и внутритканевого облучения. С радиобиологических позиций подведение добавочных доз к опухоли должно проводиться с помощью электронного пучка линейного ускорителя.

Применяют расщепленный курс, динамическое фракционирование, мультифракционирование, использование радиомодификаторов.

Дистанционное облучение **носоглотки** проводят с двух боковых противолежащих полей для облучения области опухоли и с переднего поля для облучения шейных лимфатических узлов. Верхняя граница боковых полей проходит по верхнему краю орбиты, нижняя — в проекции подъязычной кости, передняя — по латеральному краю орбиты, задняя — по задней поверхности шеи. Переднее поле для облучения лимфатических узлов имеет верхнюю границу по подъязычной кости, нижнюю границу — по яремной вырезке грудины, и боковые границы проходят вдоль боковых поверхностей шеи. На переднее поле подводят дозу порядка 46—48 Гр на глубине очага 3 см.

При облучении **ротоглотки** применяют два боковых поля — от скуловой кости до подъязычной с передней границей по линии середины нижней челюсти, в качестве задней границы — задняя поверхность шеи. Используют защитные блоки, закрывающие головной мозг.

В процессе дистанционного облучения больных с опухолями **языка** также применяют защиту головного мозга блоками. При разметке боковых полей облучения проводят верхнюю границу в проекции твердого неба, нижнюю — по проекции подъязычной кости, передняя граница — передний край нижней челюсти, задняя — задняя поверхность шеи. Применяются методики подвижного облучения.

При планировании облучения опухолей **слизистой оболочки щеки** формируют два поля — боковое соответственно стороне поражения и переднее.

Боковое поле размечают с проведением верхней границы по проекции твердого неба, нижней — по горизонтальной ветви нижней челюсти, передней границей является комиссура рта, задней — наружный слуховой проход. Переднее поле формируют на том же уровне с наружной границей по поверхности щеки и внутренней — по среднему отделу нижней челюсти.

Шейные лимфатические узлы облучают с одного переднего и двух задних, а надключичные узлы облучают с передних полей. При облучении лимфатических узлов используют защитные блоки, закрывающие гортань и верхушки легких.

Дистанционное облучение больным раком орофарингеальной области распространенных стадий проводят через стандартные два боковых и переднее поле с экранированием гортани, используя различные режимы фракционирования дозы с расщеплением курса, что позволяет добиться подведения необходимых для регресса опухоли доз порядка 60 Гр без возрастания частоты и степени тяжести лучевых реакций.

При комбинированном лечении выполняют операции на лимфатических узлах шеи. Наибольшее распространение получила двусторонняя верхняя шейная диссекция.

При выполнении предоперационного облучения на лимфатические узлы шеи, когда в них имеются лишь субклинические (микроскопические) изменения, достаточно подведения суммарной очаговой дозы 50 Гр.

При резекции первичной опухоли обычно осуществляют шейную лимфодиссекцию, после чего проводятся облучение в суммарной очаговой дозе не менее 60 Гр. В ряде случаев (поражение лимфатических узлов с выходом опухолевых масс за капсулу или наличие позитивных хирургических краев) необходима и более высокая суммарная очаговая доза — до 65—75 Гр. При вовлечении в процесс шейных лимфатических узлов рекомендуется выполнение лимфодиссекции, после чего через 4—6 нед проводят облучение в суммарной очаговой дозе 65—75 Гр. У части больных лимфатические узлы, считающиеся нерезектабельными, после лучевого лечения можно удалить. Профилактика лучевых реакций и осложнений включает правильное планирование лучевой терапии, режим питания, санацию полости рта, исключение вредных привычек (курение, употребление алкоголя и др.).

### 7.3. РАК ГОРТАНИ

Рак гортани составляет 4—6% всех злокачественных опухолей. Среди злокачественных опухолей ЛОР-органов он встречается наиболее часто (50—60%). Чаще болеют мужчины в возрасте 35—65 лет. Городское население болеет раком гортани в 1,5—2 раза чаще сельского. Существенную роль в возникновении рака гортани играют вредные профессиональные и бытовые воздействия — работа в условиях повышенного содержания в пыли химических, радиоактивных веществ, курение, употребление алкоголя. Имеет значение наличие в анамнезе папилломатоза гортани. До 98% опухолей гортани имеют гистологическое строение плоскоклеточного рака.

Онкологи придают важное значение условному анатомическому делению гортани на три области, так как опухоли разных анатомических отделов гортани различаются по прогнозу, метастазированию, симптомам и даже радиочувствительности в связи с особенностями слизистой оболочки, подслизистого слоя, крово- и лимфообращения.

Клинические симптомы заболевания определяются локализацией, степенью распространения и формой роста (экзофитная, эндофитная или инфильтративно-язвенная, смешанная) опухоли. При поражении надсвязочного (вестибулярного) отдела больные жалуются на парестезию, чувство инородного тела в горле, ощущение неудобства при глотании. В дальнейшем присоединяются боли при глотании, иррадиирующие в ухо на стороне поражения. Прогрессирование процесса приводит к появлению охриплости и поперхивания. Рак связочной части отдела гортани проявляется охриплостью, кашлем, при прогрессировании процесса появляются боли и признаки стеноза гортани. Постепенное увеличение стеноза, ухудшение дыхания на фоне медленно прогрессирующей охриплости свидетельствуют о поражении подсвязочного отдела. Гнилостный запах изо рта, кровохарканье являются признаками распада опухоли.

Чаще всего встречаются опухоли надсвязочной части (65%). Они наиболее злокачественны, быстро распространяются и рано метастазируют. Сравнительно благоприятно протекает рак голосовых связок (32%). Опухоли подсвязочного отдела встречаются редко (3%), часто локализуются в подслизистом слое, что затрудняет диагностику и ухудшает прогноз. Чаще всего при первичном обращении диагностируется поражение двух отделов гортани.

#### **TNM Клиническая классификация**

Анатомические области и части

##### **I. Надсвязочная часть**

Надгортанная часть (включая краевую зону):

1) часть надгортанника выше подъязычной кости (включая верхушку, поверхность гортани, надгортанник, включая хрящевую зону);

2) черпало-подгортанная складка, гортанная часть;

3) черпаловидный хрящ;

Надсвязочная часть, исключая надгортанную:

4) часть надгортанника ниже подъязычной кости;

5) полости желудочков (ложные связки).

##### **II. Связочная часть:**

1) истинные голосовые связки;

2) передняя комиссура;

3) задняя комиссура.

##### **III. Подсвязочная часть**

**T — Первичная опухоль**

**TX** — Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

**T0** — Первичная опухоль не определяется

**Tis** — Преинвазивная карцинома (*Carcinoma in situ*)

**Надсвязочная часть**

T1 — Опухоль ограничена одной анатомической областью надсвязочной части, подвижность голосовых связок сохранена

T2 — Опухоль поражает слизистую оболочку нескольких анатомических частей надсвязочной или связочной областей или область вне надсвязочной части (слизистую оболочку корня языка, язычно-надгортанное углубление, медиальную стенку грушевидного синуса) без фиксации гортани

T3 — Опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовых связок и/или распространяется на заднюю область гортанного хряща, преднадгортанную ткань; минимальная эрозия щитовидного хряща

T4A — Опухоль прорастает щитовидный хрящ и/или распространяется на ткани вокруг гортани: трахею, мягкие ткани шеи, включая глубокие/наружные мышцы языка, лентовидные мышцы, щитовидную железу, пищевод

T4B — Опухоль прорастает в предпозвоночное пространство, структуру средостения или оболочку сонной артерии

**Связочная часть**

T1 — Опухоль ограничена голосовыми связками (ой) без нарушения подвижности, может быть вовлечена передняя или задняя комиссуры

T1A — Опухоль ограничена одной связкой

T1B — Опухоль распространяется на обе связки

T2 — Опухоль распространяется на надсвязочную и/или подсвязочную области с нарушением подвижности голосовых связок

T3 — Опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовых связок, и/или прорастает в надсвязочное пространство, и/или вызывает небольшую эрозию щитовидного хряща

T4A — Опухоль прорастает щитовидный хрящ и/или распространяется на ткани вокруг гортани: трахею, мягкие ткани шеи, включая глубокие/наружные мышцы языка, лентовидные мышцы, щитовидную железу, пищевод

T4B — Опухоль прорастает в предпозвоночное пространство, структуру средостения или оболочку сонной артерии

**Подсвязочная часть**

T1 — Опухоль ограничена подсвязочной частью

T2 — Опухоль распространяется на одну или обе голосовые связки со свободной или ограниченной подвижностью

T3 — Опухоль ограничена гортанью с фиксацией связок

T4A — Опухоль прорастает перстневидный или щитовидный хрящ и/или распространяется на ткани вокруг гортани: трахею, мягкие ткани шеи, включая глубокие/наружные мышцы языка, лентовидные мышцы, щитовидную железу, пищевод

T4B — Опухоль прорастает в предпозвоночное пространство, структуру средостения или оболочку сонной артерии

**Регионарные лимфатические узлы — лимфатические узлы шеи**

NX — Недостаточно данных для оценки состояния узлов

N0 — Нет признаков метастатического поражения узлов

N1 — Метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см в наибольшем измерении

**N2** — Метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, или метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, или метастазы в лимфатических узлах шеи с обеих сторон, или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении

**N2A** — Метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении

**N2B** — Метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении

**N2C** — Метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении

**N3** — Метастазы в лимфатических узлах более 6 см в наибольшем измерении

*Примечание.*

Лимфатические узлы срединной линии расцениваются как узлы на стороне поражения.

**M — Отдаленные метастазы**

**MX** — Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

**M0** — Нет признаков отдаленных метастазов

**M1** — Имеются отдаленные метастазы.

**Группировка по стадиям**

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Стадия IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4A	N0, N1, N2	M0
Стадия IVB	T4B	Любая N	M0
	Любая T	N3	M0
Стадия IVC	Любая T	Любая N	M1

Наиболее распространенными методами лечения рака гортани являются хирургический, лучевой и комбинированный.

В настоящее время у больных раком гортани I, II и III стадий предпочтительно начинать лечение с проведения лучевой терапии. Если есть противопоказания к облучению или невозможно было получить морфологическое подтверждение диагноза, проводят операцию, во время которой на первом этапе выполняют срочное гистологическое исследование. Лучевая терапия у больных I и II стадий, а также у части больных III стадии может быть самостоятельным видом лечения и привести к излечению.

Облучение проводят на гамма-терапевтических аппаратах, линейных ускорителях, бетатронах. Облучение чаще всего проводят с боковых встречных полей под углом 90° полями 6,0 на 10—12 см. При опухоли голосовых связок I—II стадий высота поля может быть уменьшена до 8 см.

При планировании лучевой терапии в объем облучения, кроме опухоли, включают зоны регионарного метастазирования на шее с обеих сторон. Соответственно, нижняя граница полей облучения проходит по проекции клю-

чицы. Верхнюю границу проводят по горизонтальной ветви нижней челюсти или на 1,5—2,0 см выше при локализации опухоли в надсвязочной части.

Облучение выполняют по радикальной программе с расщеплением курса. В первой половине курса подводят суммарную дозу 40 Гр. Можно использовать методику классического дробления дозы, однако С. Л. Дарьялова и С. А. Сергеев (2000) рекомендуют фракции по 3,3 Гр (1,65 Гр с каждого поля) 3 раза в неделю с интервалом 46 ч до дозы 33 Гр, что эквивалентно 40 Гр классического фракционирования. Через 10 дней после окончания облучения предлагается провести полное обследование с биопсией остаточной опухоли для оценки эффекта терапии с целью выбора дальнейшего метода лечения. При высокой степени резорбции опухоли по данным морфологического обследования продолжают облучение по радикальной программе, доводя суммарную дозу в опухоли до 70 Гр (66—75 Гр в зависимости от стадии). Вторую половину курса облучения проводят уже в более щадящем режиме, по 2 Гр 5 раз в неделю, чтобы избежать риска возникновения лучевого перихондрита.

При принятии решения после подведения дозы 40 Гр провести удаление оставшейся части опухоли необходимо планировать операцию не позднее чем через 2,5—3 нед, не давая возможности процессам репопуляции резистентных к лечению опухолевых клеток.

Хирургический этап лечения после предоперационного облучения определяется локализацией опухоли и ее распространенностью и варьирует от резекции — хордэктомии — боковой, переднебоковой или горизонтальной при ранних стадиях до сложных комбинированных и расширенных вертикальных и горизонтальных резекций. Внедрение функционально-щадящих операций вместо ларингэктомий стало возможным только после проведения необходимого предоперационного облучения.

В рамках комбинированного лечения больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах проводят облучение опухоли и метастазов до 40 Гр, затем продолжают облучение первичного очага до 70 Гр и при полном его излечении удаляют метастазы на шее. Таким образом, для регионарных метастазов лучевая терапия является предоперационным курсом, а для первичной опухоли — самостоятельным видом лечения.

Лучевую терапию с паллиативной целью при распространенном опухолевом процессе проводят с использованием методики суперфракционирования дозы — по 1,2 Гр 2 раза в день с интервалом 4—5 ч до суммарной очаговой дозы 45—50 Гр.

С. Л. Дарьялова (2000) при подведении итогов многолетних наблюдений за больными, которым предоперационное облучение проводили в условиях гипербарической оксигенации, продемонстрировала повышение безрецидивной 5-летней выживаемости лечения у больных III стадии с 50 до 80 %.

#### **7.4. РАК ПИЩЕВОДА**

Рак пищевода составляет от 2 до 5 % всех злокачественных новообразований и занимает 7—8-е место в структуре онкологической заболеваемости. Рак пищевода встречается чаще всего у мужчин в возрасте 40—60 лет.

К факторам, предрасполагающим к развитию рака пищевода, относят привычку к приему горячей и острой пищи, курение, употребление алкоголя, хронические желудочно-кишечные инфекции, анатомические и функциональные нарушения (грыжи, дивертикулы, ахалазия и др.), а также высокую минерализацию питьевой воды. Предопухолевыми заболеваниями считаются лейкоплакия, хронический эзофагит, полипы, рубцы после ожогов.

Наиболее частым симптомом опухоли пищевода является *дисфагия*.

Выделяют 5 степеней дисфагии:

- I степень — при глотании твердой пищи (хлеб, мясо) возникают неприятные ощущения (жжение, царапанье, иногда боль);
- II степень — затруднение прохождения твердой пищи (хлеб, мясо) по пищеводу, приходится запивать пищу водой;
- III степень — твердая пища не проходит, затруднение при прохождении кашицеобразной и полужидкой пищи (каша, пюре);
- IV степень — по пищеводу проходит только жидкость;
- V степень — полная непроходимость пищевода. Больные не в состоянии проглотить глоток воды, слюну.

Часто больных беспокоят боли, которые могут возникать не только во время приема пищи. В связи с локализацией болей за грудиной, в межлопаточной области появление болей относят к проявлению стенокардии, радикулита при остеохондрозе, что не способствует выявлению ранних стадий рака пищевода. Отмечаются также гиперсаливация, икота. При прогрессировании процесса появляются кашель, кровохарканье при прорастании опухоли в трахею или бронх. Приступообразный кашель при приеме пищи свидетельствует об образовании пищеводно-медиастинального или пищеводно-бронхиального (трахеального) свища. Иногда первыми проявлениями рака пищевода становятся отдаленные метастазы (над ключицей, в печени).

Для рака пищевода характерно лимфогенное метастазирование, причем прежде всего в параэзофагеальные лимфатические узлы на уровне поражения, а также на 4—5 см выше и ниже макроскопически видимых границ опухоли. Регионарными лимфатическими узлами шейного отдела пищевода являются шейные лимфатические узлы, включая надключичные; для внутригрудного отдела пищевода регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы средостения, перигастральные, исключая чревные лимфатические узлы.

При раке верхне- и среднегрудного отделов пищевода наблюдаются ретроградные метастазы в паракардиальные и забрюшинные лимфатические узлы. Гематогенные метастазы встречаются значительно реже. Причины гибели больных обычно связаны с местным распространением опухоли с прорастанием в трахею, бронхи, крупные сосуды.

Гистологически чаще всего диагностируется плоскоклеточный рак (95%), реже опухоль имеет железистое или смешанное строение. Клинически выделяют экзофитную, эндофитную, смешанную и подслизистую формы роста опухоли.

**TNM Клиническая классификация****T — Первичная опухоль**

TX — Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 — Первичная опухоль не определяется

Tis — Преинвазивная карцинома (*Carcinoma in situ*)

T1 — Опухоль инфильтрирует стенку пищевода до подслизистого слоя

T2 — Опухоль инфильтрирует стенку пищевода до мышечного слоя

T3 — Опухоль инфильтрирует стенку пищевода до адвентиции

T4 — Опухоль распространяется на соседние структуры

**N — Регионарные лимфатические узлы**

NX — Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов

N0 — Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 — Имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами

M — Отдаленные метастазы

**MX — Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов**

M0 — Нет признаков отдаленных метастазов

M1 — Имеются отдаленные метастазы

M1A — Имеются отдаленные метастазы

**Для опухолей нижнегрудного отдела пищевода:**

M1A — Метастазы в чревных лимфатических узлах

M1B — Другие отдаленные метастазы

**Для опухолей верхнегрудного отдела пищевода:**

M1A — Метастазы в шейных лимфатических узлах

M1B — Другие отдаленные метастазы

**Для опухолей среднегрудного отдела пищевода:**

M1A — Не определены

M1B — Нерегионарные лимфатические узлы и другие отдаленные метастазы

стазы

**Группировка по стадиям**

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIА	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIВ	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Стадия III	T3	N1	M0
	T4	Любая N	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1
Стадия IVA	Любая T	Любая N	M1A
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1B

Основными методами лечения рака пищевода являются хирургический, лучевой и комбинированный.

Радикальное хирургическое лечение выполняется менее чем у 10% больных с впервые выявленным раком пищевода. Хирургическое вмешательство

при ранних стадиях рака пищевода делает вероятным радикальное лечение. При локализованном раке пищевода I—II стадий и отсутствии данных объективного обследования о наличии метастазов проводят органосохраняющее лечение: электро- и лазерную деструкцию опухоли. При этих стадиях можно провести лучевое лечение (дистанционное и сочетанное) по радикальной программе.

В настоящее время большинство больных нуждаются в комбинированном лечении. Предоперационное облучение проводится с обязательным включением в объем облучения шейно-надключичных зон. Объем облучения устанавливают на основании полученных при обследовании данных о локализации, распространенности опухоли и с учетом для данной локализации регионарных путей лимфооттока. Суммарная очаговая доза составляет 40—45 Гр с использованием методики динамического фракционирования.

Через 10—14 дней после окончания предоперационного облучения проводят контрольное клиническое обследование для оценки эффекта и выработки дальнейшего плана лечения. Оценивают состояние опухоли: изменение ее протяженности по длиннику пищевода, степень стенозирования просвета органа, появление или увеличение в размерах изъязвления и т. п.

Планирование послеоперационной лучевой терапии зависит от проведенной операции. В объем облучения включают ложе пищевода от грудиноключичного сочленения до диафрагмы и параэзофагеального лимфатического коллектора, а также паракардиальную область и шейно-надключичные зоны с подведением СОД 40—45 Гр в режиме классического фракционирования или по схеме динамического фракционирования дозы. Необходимо прицельно облучить до 60—65 Гр участки опухолевой ткани, которые не были удалены в средостении из-за технических проблем.

Облучение после операций, которые оказались паллиативными, проводят в режиме классического фракционирования или суперфракционирования дозы. В объем облучения включают ложе пищевода, области шейно-надключичных и паракардиальных лимфатических коллекторов. На ложе пищевода подводят до 50 Гр, на зоны регионарного метастазирования — 40—45 Гр.

Дистанционная лучевая терапия остается одним из главных методов паллиативного лечения рака пищевода (см. рис. 37 на цв. вклейке). Используют гамма-излучение  $^{60}\text{Co}$  и тормозное излучение ускорителей с энергией 4—45 МэВ (преимущественно это дистанционное статическое и подвижное облучение). Низкие результаты лечения диктуют поиск новых методов лечения с возможностью подведения к опухоли пищевода большего уровня доз, чем это возможно при проведении дистанционного облучения.

В настоящее время в клиническую практику активно внедряются аппараты для брахитерапии с шагающим источником излучения. Одним из главных преимуществ брахитерапии является возможность подведения к патологическому очагу высоких доз облучения, значительно больших, чем в окружающих тканях. У части больных удалось с помощью такого облу-

чения получить выраженный эффект и продолжить лучевое лечение по радикальной программе, что привело к длительной частичной, иногда полной ремиссии, а также к улучшению качества жизни больных. Используют брахитерапевтические установки с высокой мощностью дозы излучения. В качестве источника излучения применяют  $^{192}\text{Ir}$  с активностью 5—10 Ки. Глубина референтной изодозы не превышает 10 мм от источника, что минимизирует воздействие на прилегающие к пищеводу жизненно важные органы. При этом дозу подводят равномерно с линией излучения до 24 см. Чаще всего проводят 3 сеанса облучения по 7 Гр с интервалом 7 дней. Брахитерапию сочетают с дистанционным облучением.

Проводят исследования по оценке эффективности применения аргоноплазменной коагуляции и сочетанной лучевой терапии (брахитерапия + дистанционное облучение).

Лучевая терапия позволяет у 60—80 % больных добиться регресса опухоли и исчезновения или значительного уменьшения тягостных симптомов, однако благоприятные непосредственные результаты оказываются кратковременными. Пятилетний срок даже после «радикального» лучевого лечения переживают не более 6—10 % больных.

## 7.5. РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак молочной железы — самая распространенная злокачественная опухоль у женщин. Заболеваемость и смертность от рака молочной железы за последние десятилетия продолжают возрастать. В мире ежегодно регистрируется более 1 миллиона случаев рака молочной железы. В России наиболее высокая заболеваемость отмечена в Москве, Санкт-Петербурге, в Северо-Западном регионе страны.

Возникновение рака молочной железы связывают с нарушением функции органов, продуцирующих и участвующих в метаболизме гормонов — яичников, надпочечников, щитовидной железы, гипофиза, гипоталамической системы.

Установлена высокая заболеваемость раком молочной железы в регионах, где женщины рожают редко, имеют поздние роды, делают много абортов, рано прерывают лактацию. Поздние первые роды приводят к резкому повышению уровня эстрадиола, что может стимулировать развитие рака. Считается, что при ранней первой беременности резко увеличивается уровень эстриола, тормозящий канцерогенное действие эстрадиола и эстрогена. При лактации женщина также защищена от высокой эстрогенной активности этого периода. К факторам, влияющим на возникновение рака молочных желез, относят дисгормональные расстройства функции яичников на фоне острых и хронических воспалительных заболеваний. Значительно повышается риск заболевания при наличии рака молочной железы у кровных родственников. Имеют значение экзогенные факторы, под действием которых протоонкогены в нормальных клетках превращаются в активные онкогены. К таким факторам относят ионизирующую радиацию, химические канцерогены.

К предраковым заболеваниям относят мастопатию или дисплазию, в основе которых лежат нарушения гормонального статуса. Рак молочной железы, по данным гистологического исследования операционного материала, почти у половины пациенток сочетается с фиброаденоматозом.

Клиника рака молочной железы чаще всего заключается в появлении уплотнения в молочной железе. Отек железы или верхней конечности относятся к поздним симптомам, свидетельствующим о значительном местном или регионарном распространении процесса. Около 85 % злокачественных опухолей молочной железы обнаруживаются самими заболевшими, 10 % РМЖ выявляются при профилактических осмотрах, 5 % — при профилактических маммографических исследованиях.

Молочная железа делится на следующие анатомические части:

- 1) сосок;
- 2) центральная часть;
- 3) верхневнутренний квадрант;
- 4) нижневнутренний квадрант;
- 5) верхненаружный квадрант;
- 6) нижненаружный квадрант;
- 7) аксиллярный отросток.

Пути оттока лимфы от молочной железы являются подмышечный, подключичный, парастернальный, межреберный, позадигрудный, перекрестный, а также путь Героты. Главное значение имеет подмышечный путь (до 97 % лимфы оттекает от молочной железы по подмышечным лимфатическим коллекторам); дополнительную роль играют подключичный, парастернальный и другие пути оттока. Опухоли наружных локализаций дают регионарные метастазы преимущественно в подмышечные и подключичные лимфоузлы. При центральном и внутреннем расположении повышается частота метастазов в парастернальные лимфоузлы. Новообразования, расположенные в нижних отделах молочной железы, часто метастазируют в печень. Отдаленные метастазы РМЖ могут возникать в любых тканях и органах, но чаще всего поражают кости, легкие и печень.

#### **Регионарные лимфатические узлы.**

1. Подмышечные (на стороне поражения) интерпекторальные (лимфатические узлы Роттера) и лимфатические узлы, располагающиеся вдоль аксиллярной вены и ее притоков, подразделяются на следующие уровни:

- 1) уровень I (нижние подмышечные): лимфатические узлы, расположенные латерально по отношению к боковой границе малой грудной мышцы;
- 2) уровень II (средние подмышечные): лимфатические узлы, расположенные между медиальным и латеральным краем малой грудной мышцы, и интерпекторальные (лимфатические узлы Роттера);
- 3) уровень III (апикальные подмышечные): лимфатические узлы, расположенные медиально по отношению к медиальному краю малой грудной мышцы, исключая подключичные.

*Примечание.*

Интрамаммарные лимфатические узлы кодируются как аксиллярные (подмышечные).

2. Подключичные на стороне поражения.

3. Внутренние лимфатические узлы молочной железы (на стороне поражения) располагающиеся в эндоторакальной фасции и межреберных пространствах вдоль края грудины.

4. Надключичные на стороне поражения.

Любые другие лимфатические узлы, пораженные метастазами, включая шейные или контралатеральные внутренние лимфатические узлы молочной железы, обозначают как отдаленные метастазы M1.

ВОЗ в 2003 году была принята Международная гистологическая классификация опухолей молочной железы. В классификацию включены эпителиальные опухоли молочной железы, миоэпителиальные нарушения, мезенхимальные и фиброэпителиальные опухоли, опухоли соска, злокачественные лимфомы молочной железы, метастатические опухоли, опухоли мужской грудной железы.

Эпителиальные опухоли, в свою очередь, подразделяются на инфильтрирующие раки, предраковые изменения, включающие дольковые и протоковые неоплазии, внутри-протоковые папиллярные нарушения и доброкачественные эпителиальные пролиферативные нарушения. Инфильтрирующий протоковый рак молочной железы является наиболее распространенной формой, встречается в 80% случаев всех инфильтрирующих раков молочной железы. Имеются различные системы градации степени злокачественности опухолей.

Кроме гистологического варианта строения, для оценки прогноза течения заболевания и чувствительности к гормональному лечению определяют уровень рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов, прогестеронов и др.), через которые происходит действие гормонов на клетки опухоли.

По типу роста различают узловую и диффузную формы рака молочной железы. Диффузная форма отличается быстрым ростом и плохим прогнозом. Диффузная форма подразделяется на диффузно-инфильтративную, отечную, отечно-инфильтративную, панцирную, инфламаторную (рожеподобный и маститоподобный рак). На прогноз влияют скорость роста опухоли, локализация в молочной железе, степень дифференцировки, стадия, число пораженных лимфатических узлов. Наличие метастазов в лимфатических узлах надключичной области является признаком генерализации процесса.

Патогенетическая классификация выделяет следующие четыре основные формы рака молочной железы [Семиглазов В. Ф., 1979].

1. **Тиреоидная** — встречается у женщин в возрасте до 35 лет с патологией щитовидной железы, чаще с гипотиреозом, ожирением, поздним наступлением менструаций. Эта форма гормонорезистентного рака наблюдается у 4—5% больных.

2. **Яичниковая** — встречается у женщин 30—50 лет с повышенной эстрогенизацией, ранним началом менструального цикла, нарушением функции яичников с воспалительными и гиперпластическими процессами, мастопатией, наличием в анамнезе рака молочной железы у кровных родственни-

ков. Эта форма болезни отличается неблагоприятным течением, встречается у 40—45 % больных.

3. **Надпочечниковая**, или **гипертензионно-надпочечниковая** — выявляется у женщин 50—60 лет с типичными симптомами нарушения стероидной функции надпочечников, с наличием гипертонической болезни, атеросклероза, сахарного диабета, поздним наступлением менопаузы. Встречается у 35—40 % больных. Прогноз такой формы относится к неблагоприятным, чувствительность к гормонотерапии улучшает результаты.

4. **Инволютивная** — диагностируется у женщин старше 60 лет, находящихся в глубокой менопаузе, с поздними первыми и последними родами. В семейном анамнезе встречаются опухоли женских половых органов и толстой кишки. Такая форма болезни наблюдается у 6—8 % больных, обладает относительно благоприятным течением.

#### **TNM Клиническая классификация**

##### **T — Первичная опухоль**

Tx — Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 — Первичная опухоль не определяется

Tis — Преинвазивная карцинома (*Carcinoma in situ*)

Tis (DCIS) — Интрадуктальная карцинома *in situ*

Tis (LCIS) — Лобулярная карцинома *in situ*

Tis (Paget) — Болезнь Педжета соска без наличия опухолевого узла

*Примечание.* Болезнь Педжета, при которой пальпируется опухолевой узел, классифицируется по его размерам.

T1 — Опухоль до 2 см в наибольшем измерении

T1 mic (микроинвазия) — До 0,1 см в наибольшем измерении

*Примечание.* Микроинвазия — распространение опухолевых клеток через базальную мембрану в прилегающие ткани фокусом не более 0,1 см в наибольшем измерении. При наличии множественных фокусов классификацию проводят по наибольшему измерению. Нельзя использовать сумму фокусов. Наличие множественных фокусов должно быть отмечено так же, как это делается при множественных инвазивных карциномах.

T1A — До 0,5 см в наибольшем измерении

T1B — До 1 см в наибольшем измерении

T1C — До 2 см в наибольшем измерении

T2 — Опухоль до 5 см в наибольшем измерении

T3 — Опухоль более 5 см в наибольшем измерении

T4 — Опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку или кожу так, как описано в T4A—T4D

*Примечание.* Грудная стенка включает ребра, межреберные мышцы, переднюю зубчатую мышцу, но без грудных мышц.

T4A — Распространение на грудную стенку

T4B — Отек (включая «лимонную корочку») или изъязвление кожи молочной железы, или сателлиты в коже железы

T4C — Признаки, перечисленные в 4A и T4B

**T4D — Воспалительная форма рака**

*Примечание.* Воспалительная форма рака молочной железы характеризуется диффузным утолщением кожи с плотными краями обычно без подлежащей пальпируемой массы. Если биопсия кожи отрицательна и нет локализованной опухолевой массы, при патологической классификации употребляется категория рТХ, а при клинической — Т4D. При оценке категории рТ определяется инвазивный компонент. Втяжение кожи, ретракция соска или другие кожные изменения, за исключением относящихся к Т4В и Т4D, могут оцениваться как Т1, Т2 и Т3, не влияя на классификацию.

**N — Регионарные лимфатические узлы**

**NX** — Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

**N0** — Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов

**N1** — Метастазы в смещаемых (ом) подмышечных (ом) лимфатических (ом) узлах (е) на стороне поражения

**N2** — Метастазы в подмышечных лимфатических узлах, фиксированные друг с другом, или клинически определяемые метастазы во внутренних лимфатических узлах молочной железы на стороне поражения при отсутствии клинически определяемых метастазов в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения

**N2A** — Метастазы в подмышечных лимфатических узлах, фиксированных друг к другу или к другим структурам

**N2B** — Метастазы, определяемые только клинически, во внутренних лимфатических узлах при отсутствии клинически определяемых метастазов в подмышечных лимфатических узлах

**N3** — Метастазы в подключичных лимфатических узлах с/без метастазов в подмышечных лимфатических узлах, или клинически определяемые метастазы во внутренних лимфатических узлах молочной железы на стороне поражения при наличии метастазов в подмышечных лимфатических узлах, или метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения с/без метастазов в подмышечных или внутренних лимфатических узлах молочной железы

**N3A** — Метастазы в подключичных лимфатических узлах

**N3B** — Метастазы во внутренних лимфатических узлах молочной железы на стороне поражения

**N3C** — Метастазы в надключичных лимфатических узлах

*Примечание.* «Клинически определяемые» означает выявление метастазов в лимфатических узлах при физикальном осмотре или методах визуализации (исключая сцинтиграфию).

**M — Отдаленные метастазы**

**MX** — Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

**M0** — Нет признаков отдаленных метастазов

**M1** — Имеются отдаленные метастазы

**Группировка по стадиям**

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1*	N0	M0
Стадия IIА	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия IIВ	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIА	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
Стадия IIIВ	T4	N0,N1,N2	M0
Стадия IIIС	Любая Т	N3	M0
Стадия IV	Любая Т	Любая N	M1

*Примечание.* \*Т1 включает Т1mic.

При раке молочной железы используют весь арсенал современной онкологии: хирургическое лечение, лучевую терапию, химио-, гормоно- и иммунотерапию, а также различные сочетания этих методов. Все лечебные мероприятия, используемые при раке молочной железы, разделяются на местно-регионарные (операция, лучевая терапия) и системные воздействия (химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия).

Объем оперативного вмешательства различен. Существуют варианты операций — от наиболее типичной и общепринятой радикальной мастэктомии по Холстеду (одномоментное удаление единым блоком всей молочной железы с большой и малой грудными мышцами, подмышечной, подключичной и подлопаточной клетчаткой в пределах анатомических футляров) до радикальной секторальной резекции, относящейся к органосохраняющим операциям.

Хирургический метод в качестве самостоятельного может радикально излечивать больных только при начальных формах неинвазивной карциномы *in situ* I (T1N0M0) и IIА (T2N0M0) стадий. При выполнении радикальной резекции после тщательного изучения гистологического материала устанавливают показания к послеоперационной лучевой терапии. Облучение оставшейся части молочной железы проводят при обнаружении неблагоприятных прогностических факторов: наличие долькового или внутрипротокового рака в первичной опухоли, очаги рака *in situ* в окружающих тканях и дисплазия эпителия III степени.

В ГУ РОНЦ имени Н. Н. Блохина РАМН при органосохраняющем лечении узлового РМЖ используют сочетание фотонного и протонного облучения. Облучению подвергали молочную железу, первичную опухоль, регионарные зоны; гипофиз облучали узкими пучками протонов как альтернативу хирургическому вмешательству с целью сохранения органа, а также у женщин, отказывающихся от операции или имеющих противопоказания к ней.

Лучевая терапия при лечении больных раком молочной железы, применяется в виде пред- или послеоперационного облучения, а также самостоятельно (см. рис. 38 на цв. вклейке). Предоперационное облучение преследует несколько целей: уменьшить объем опухоли, перевести ее в операбельную форму, уничтожить пролиферирующие клетки опухоли и снизить вероятность диссеминации опухолевых клеток во время операции.

Предоперационная лучевая терапия рекомендуется во всех операбельных случаях, кроме начальных стадий T1—T2N0M0 с размерами опухоли не более 3 см. Показаниями к предоперационному облучению являются:

- размеры опухоли более 3 см в диаметре;
- наличие явных регионарных метастазов;
- фиксация опухоли к коже или грудной клетке;
- наличие изъязвлений кожи;
- отек кожи;
- быстрый рост опухоли.

В тех случаях, когда предоперационное облучение планировалось с целью перевода опухоли в разряд резектабельных, но после окончания облучения операция все же оказывалась невыполнимой, лучевая терапия становится самостоятельным методом с доведением доз до уровня радикальных. В дальнейшем лечение дополняют химиотерапевтическим и/или гормональным воздействием.

При предоперационном облучении одновременному лучевому воздействию подвергаются молочная железа и зоны регионарного метастазирования. Облучение проводят на источниках высоких энергий. Используют статические и подвижные методики, поля сложной конфигурации, свинцовые блоки и т. п. Суммарные очаговые дозы составляют 40—50 Гр, подведенные за 4—5 нед. Существуют различные варианты предоперационного дистанционного облучения с подведением суммарных доз, эквивалентных 40—50 Гр, подведенных методом классического фракционирования.

1. При локализации опухоли в наружных квадрантах проводят концентрированное облучение, при котором на молочную железу ежедневно в течение 5—6 дней подводят по 5 Гр, а на зоны регионарного метастазирования (подмышечно-подключичную область) — по 4 Гр. Через 1—3 дня осуществляют операцию. Надключичную и парастермальную зоны облучают через 10—14 дней после операции, подводя на каждую область методом классического фракционирования 44—46 Гр.

2. Вариантом концентрированного предоперационного воздействия является однократное облучение молочной железы и подмышечно-подключичной области в дозе 10 Гр. Операцию в этом случае также выполняется через 1—3 дня.

3. При явных регионарных метастазах, центрально-медиальных локализациях опухолей, размерах новообразований более 3 см все зоны облучают одновременно разовыми дозами 1,8—2,0 Гр до суммарной дозы на молочную железу 45—50 Гр, подмышечно-подключичные области — 35—40 Гр, надключичные — 45 Гр, парастермальные — 45 Гр. На явно выраженные регионарные метастазы дозу доводят до 55—60 Гр. Операцию в этих случаях произ-

водят через 3—4 нед после окончания облучения, обычно к этому времени выраженные лучевые реакции стихают.

4. В схемах предоперационного лечения используют также локальную гипертермию в сочетании с облучением, а также регионарную химиотерапию через катетер, установленный во внутреннюю грудную артерию. Эти воздействия сочетают с облучением, как правило, концентрированным, и используют у больных с инфильтративно-отечными опухолями, новообразованиями больших размеров и т. п.

Послеоперационное облучение выполняют у больных, лечение которых было начато с операции, несмотря на большие размеры опухоли, неблагоприятную локализацию, наличие регионарных метастазов. Такое облучение начинают на 12—14-й день после операции, в зону лучевого воздействия включают область операционного рубца и зоны регионарного метастазирования. Дозы от послеоперационного облучения при обычном фракционировании доводят на область рубца до 50—60 Гр, на регионарные области — до 45—50 Гр. Для послеоперационного лучевого воздействия на парастернальные зоны применяют также методы контактного облучения, реализуемые на аппарате типа Microselectron. Внутреннюю грудную артерию используют в качестве естественного проводника для гибкого интрастата. Создается четко отграниченное дозное поле для облучения цепочки парастернальных лимфатических узлов.

Послеоперационное облучение широко используют при проведении органосохраняющих операций у больных с ограниченными опухолями. В этих случаях применяют также гормональное и химиотерапевтическое воздействие. При правильно определенных показаниях и адекватном лечении стойкое излечение отмечается более чем у 90 % этих больных.

Таким образом, лучевую терапию применяют:

1) при I (T1N0M0) и IIА (T2N0M0) стадиях рака — послеоперационное облучение при выявлении факторов риска рецидива;

2) при IIВ (T1—2N1M0) и IIIА (T3N0M0) стадиях рака — предоперационное облучение укрупненными фракциями и послеоперационное облучение зон регионарного лимфооттока методом классического фракционирования;

3) При IIIВ стадии рака (T3N1M0; T1—3N2M0) в плане комплексного лечения с применением химиогормональной терапии хирургического вмешательства;

4) при IIIВ стадии рака (T4N2M0) у больных с инфильтративно-отечной формой облучение молочной железы и зон регионарного лимфооттока проводят после массивных общих воздействий — гормонотерапии, медикаментозной и двусторонней овариэктомии и химиотерапии. В случае эффективности всего комплекса терапии проводят мастэктомию по Холстеду и повторные курсы полихимиотерапии.

Паллиативную лучевую терапию при рецидивах опухоли или при наличии отдаленных метастазов проводят на выявленные очаги до дозы 40—45 Гр.

Симптоматическое облучение часто используют для достижения быстрого анальгезирующего эффекта при костных метастазах РМЖ. При этом обычно применяют разовые дозы 4—7 Гр, а суммарные — 20—25 Гр.

При лечении больных РМЖ с метастазами в кости скелета применяют дистанционную локальную лучевую терапию, а также внутритканевую терапию препаратами, содержащими радионуклид стронция. При генерализованных формах РМЖ с множественными костными метастазами в качестве паллиативного лечения используют гипофизэктомию, которая может осуществляться в том числе лучевым методом. Целесообразно проводить протонную гипофизэктомию.

Современные методы лечения позволяют получить показатели 5-летней выживаемости при I стадии рака у 96 %, ПА — у 80 %, ППА — у 87 %, ППВ — у 67 % больных.

## 7.6. РАК ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН

Встречается в 100 раз реже, чем у женщин, обычно поражает мужчин в возрасте старше 60 лет. В структуре онкологической заболеваемости частота рака грудной железы у мужчин составляет 0,1—0,3 на 100 000. Диагноз обычно бывает поздним, так как ни больной, ни врач долго не подозревают о наличии злокачественной опухоли.

Факторами, способствующими развитию рака грудной железы, могут быть изменения метаболизма половых гормонов при заболеваниях печени и почек, длительное введение экзогенных гормонов при заболеваниях предстательной железы, гормонпродуцирующие опухоли яичек, надпочечников, гипофиза, некоторые генетические заболевания (истинный гермафродитизм, синдром Клайнфельтера), травмы и др.

Наиболее частыми гистологическими формами являются папиллярный рак и слизистая карцинома. Метастазы рака грудной железы в регионарных, главным образом подмышечных, лимфатических узлах к моменту обращения к врачу обнаруживаются более чем в половине случаев.

Предоперационное облучение используют почти у всех больных, что связано с опухолевым поражением подмышечных узлов и высокой частотой язвенных форм. Лечение может включать химиотерапию и гормональные воздействия, в том числе не только лекарственные, но и гонад-, адренал- и гипофизэктомию. Прогноз значительно хуже, чем у женщин, что во многом связано с запущенностью заболевания.

## 7.7. РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак щитовидной железы составляет 1—3 % от всех злокачественных опухолей человека. Вместе с тем рак щитовидной железы — самая распространенная опухоль органов эндокринной системы. Пик заболеваемости приходится на возраст от 40 до 60 лет, женщины болеют в 3—4 раза чаще мужчин.

В последние годы происходит неуклонный рост частоты рака щитовидной железы, что связывают с влиянием неблагоприятных экологических факторов, прежде всего радиационного. Частота рака щитовидной железы возросла у детей и лиц молодого возраста после взрыва атомной бомбы

в Японии и после катастрофы в Чернобыле. Рак щитовидной железы нередко развивается на фоне длительно существующего, обычно узлового зоба, однако возможно возникновение его и в неизменной железе, редко — на фоне диффузного токсического зоба. Часто определяется многофокусное поражение щитовидной железы. Одна из форм рака щитовидной железы — медуллярный рак — часто сочетается с поражением надпочечников и околощитовидных желез, то есть развивается синдром Сипла — синдром множественной эндокринной неоплазии.

Начальный период развития опухолей щитовидной железы обычно протекает без симптомов. По мере увеличения размеров опухоли она становится доступной пальпации, а позднее — заметной на глаз. Клинические симптомы (уплотнение ткани железы, увеличение регионарных лимфатических узлов, охриплость голоса или появление триады Горнера вследствие поражения возвратного нерва и симпатического ствола опухолью или метастазами, боли, затруднение дыхания) обычно проявляются при достаточно распространенных новообразованиях. Повышенная выработка кальцитонина сопровождается поносом, болями в костях, остеопорозом.

Клиническое течение и прогноз болезни зависят главным образом от морфологической структуры опухоли. Существует четыре наиболее распространенных гистологических типа:

- папиллярная карцинома (включая фолликулярные фокусы);
- фолликулярная карцинома (включая так называемую *Hurthle* клеточную карциному);
- медуллярная карцинома;
- недифференцированная (анapластическая) карцинома.

Папиллярный рак встречается чаще всего (в 60—75 % случаев), особенно у молодых людей, и отличается относительно медленным прогрессированием и благоприятным прогнозом. Фолликулярный рак (10—15 %) наблюдается чаще у лиц старше 40 лет. В большинстве случаев выявляются папиллярно-фолликулярные формы. Медуллярный рак, возникающий из парафолликулярных клеток (8—10 % всех злокачественных опухолей щитовидной железы), встречается во всех возрастных группах и отличается умеренной степенью злокачественности. Эта опухоль гормонально-активна, продуцирует кальцитонин. Недифференцированные, или анапластические, формы (5—12 %) чаще регистрируются у пожилых людей и относятся к наиболее злокачественным опухолям человека. Весьма злокачественно протекает и такая редкая форма опухоли, как плоскоклеточный рак. Неэпителиальные, смешанные, вторичные и неклассифицированные опухоли встречаются редко и составляют не более 3—6 % всех новообразований щитовидной железы.

#### **TNM Клиническая классификация**

**T — Первичная опухоль**

**TX — Недостаточно данных для оценки первичной опухоли**

**T0 — Первичная опухоль не определяется**

**T1 — Опухоль до 2 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы**

T2 — Опухоль до 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы

T3 — Опухоль более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы, или любая опухоль с минимальным распространением за пределы капсулы (в m. sternothyroid или мягкие ткани около щитовидной железы)

T4A — Опухоль прорастает капсулу щитовидной железы и распространяется на любую из следующих структур: подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод, возвратный нерв

T4B — Опухоль распространяется на предпозвоночную фасцию, сосуды средостения или оболочку сонной артерии

T4A\* — Только недифференцированная (анapластическая карцинома) опухоль любого размера, ограниченная щитовидной железой\*\*

T4B\* — Только недифференцированная (анapластическая карцинома) опухоль любого размера, распространяется за пределы капсулы щитовидной железы\*\*\*

*Примечание.* Многофокусные опухоли любого гистологического строения обозначаются m (классификация по наибольшему узлу), например T2(m).

\*Все недифференцированные (анapластические) карциномы классифицируются как T4.

\*\*Недифференцированная (анapластическая) опухоль, ограниченная щитовидной железой, считается резектабельной.

\*\*\*Недифференцированная (анapластическая) опухоль, прорастающая капсулу, считается нерезектабельной.

#### **Регионарные лимфатические узлы** — лимфатические узлы шеи

Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы шеи и верхнего переднего средостения

NX — Недостаточно данных для оценки состояния узлов

N0 — Нет признаков метастатического поражения узлов

N1 — Имеется поражение регионарных лимфатических

N1A — Метастазы в лимфатических узлах VI уровня (претрахеальные и паратрахеальные), включая окологортанные и лимфатические узлы *Delphian* a

N1B — Поражены метастазами другие шейные лимфатические узлы на одной стороне или с обеих сторон, или на противоположной стороне, верхние/передние медиастинальные

#### **M — Отдаленные метастазы**

MX — Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 — Нет признаков отдаленных метастазов

M1 — Имеются отдаленные метастазы

#### **Группировка по стадиям**

Отдельная группировка по стадиям рекомендуется для папиллярного, фолликулярного, медуллярного и недифференцированного рака

#### **Папиллярный, фолликулярный рак**

До 45 лет

Стадия I	Любая T	Любая N	M0
Стадия II	Любая T	Любая N	M1

**Папиллярный, фолликулярный и медуллярный рак****45 лет и старше**

Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
	T1,T2,T3	N1A	M0
Стадия IVA	T1,T2,T3	N1B	M0
	T4A	N0,N1	M0
Стадия IVB	T4B	Любая N	M0
Стадия IVC	Любая T	Любая N	M1

**Недифференцированный (анapластический) рак**

(все случаи — стадия IV)

Стадия IVA	T4A	Любая N	M0
Стадия IVB	T4B	Любая N	M0
Стадия IVC	Любая T	Любая N	M1

Хирургический метод является основным при лечении дифференцированных форм рака щитовидной железы. Объем оперативного вмешательства определяется стадией заболевания и морфологической формой рака и варьирует от органосохраняющих операций с тотальным удалением только пораженной доли и перешейка при дифференцированном раке ранних стадий до тиреоидэктомии I с ревизией зон регионарного лимфооттока, в том числе околотрахеальной клетчатки и средостения. При обнаружении регионарных метастазов производят футлярную шейную диссекцию.

Недифференцированный рак щитовидной железы отличается чрезвычайно быстрым ростом первичной опухоли. Регионарные и гематогенные (преимущественно легочные) метастазы возникают достаточно рано, но в клинической картине преобладают симптомы, связанные с быстрым, разрушающим ростом первичной опухоли. К моменту госпитализации практически у всех больных имеется опухоль значительных размеров, выходящая за пределы железы. В этих условиях возникает необходимость в обширных оперативных вмешательствах, которые часто оказываются паллиативными.

Отдаленные результаты лечения мало зависят от объема выполненной операции: средняя продолжительность жизни больных анапластическим раком щитовидной железы не превышает 10—12 мес, однако при отсутствии лечения эти больные погибают уже через 1,5—3 мес. Тактика лечения недифференцированного рака щитовидной железы продолжает обсуждаться. В настоящее время представляется целесообразным на первом этапе выполнять разгрузочную операцию с наложением трахеостомы, что позволяет проводить последующее (лучевое или химиотерапевтическое) лечение с минимальным риском асфиксии.

Комбинированное лечение при дифференцированных опухолях щитовидной железы показано при значительном местном и регионарном распространении. Предоперационное дистанционное облучение обычно проводят с переднего поля, включающего область железы, а также лимфатических узлов шеи и переднееверхнего средостения в режиме обычного фракционирования.

рования до суммарных доз 35—40 Гр. Операцию выполняют не позднее чем через 2—3 нед после окончания облучения.

Послеоперационная лучевая терапия рекомендуется в случаях, когда не проводилось предоперационное облучение при T3—T4, N2—N3, при недифференцированном раке, а также при нерадикальном удалении опухоли или метастазов. Для послеоперационной лучевой терапии используют дозы 45—50 Гр, а на зону нерадикально удаленной опухоли дозу облучения доводят до 60—70 Гр с уменьшенного прицельного поля.

Самостоятельную лучевую терапию при неоперабельных опухолях, а также при наличии множественных метастазов в регионарные лимфатические пути проводят с двух-трех полей, суммарную поглощенную дозу доводят до 60—70 Гр. При анапластическом раке предварительно выполняется наложение трахеостомы, что делает более возможной реализацию облучения.

Для лечения больных с отдаленными метастазами (около 25 % больных с впервые установленным диагнозом) рака щитовидной железы применяют радионуклидную терапию  $^{131}\text{I}$ . Метод основан на механизме активного транспорта  $^{131}\text{I}$  из крови посредством Na-I симпортера в фолликулярный эпителий щитовидной железы, накопления его в фолликулах в связанном с тирео-глобулином виде и секреции с эффективным периодом полувыведения в несколько дней. В связи с избирательным накоплением  $^{131}\text{I}$  тиреоидной тканью наибольшая часть энергии излучения поглощается опухолевыми клетками и метастазами, не повреждая окружающие ткани. Это происходит потому, что радионуклид йода является  $\beta$ -излучателем с длиной пробега электронов в тканях не более 4 мм. Процедура лечения безболезненна, больному надо лишь выпить приготовленный раствор. Радионуклид йода хорошо накапливается в легочных метастазах.

Чем выше дифференцировка клеток, тем выше йоднакопительная функция. К сожалению, при плоскоклеточном раке, недифференцированном медулярном раке, а также при неэпителиальных опухолях происходит потеря йодпоглотительной способности клеток, и радионуклидная терапия становится неэффективной. Решающим, однако, является результат индивидуального обследования с введением индикаторного количества  $^{131}\text{I}$  (0,25 ГБк). Для избирательного накопления радионуклида опухолевыми и метастатическими клетками необходимо удаление здоровой ткани щитовидной железы, так как даже небольшие остатки ткани интенсивно забирают йод. Резкий подъем йоднакопительной функции метастазов отмечается через 3—4 нед после тотального удаления щитовидной железы, так как нарастает секреция гипофизом ТТГ, что обусловило рекомендации начала радионуклидной терапии именно в эти сроки.

При концентрации диагностической активности в остаточной здоровой ткани щитовидной железы необходимо провести лучевую абляцию остатков щитовидной железы путем введения 2—3 ГБк  $^{131}\text{I}$  или дистанционным облучением. Если повторное введение индикаторного количества йода (0,25 ГБк) через 4—6 нед выявляет накопление метастазами радионуклида, назначают курсы радионуклидной терапии.

Радионуклидную терапию проводят длительно — в течение 2—3 лет. Больных госпитализируют на 5—7 суток в специальные отделения, в которых есть так называемые «активные койки», то есть помещения с защитой окружающей среды. Если при измерении мощности дозы получают показатели менее 0,3 мР/ч на расстоянии 1 м, больного выписывают. Лечебную активность 2—4 ГБк вводят через 3—5 нед после отмены приема тиреоидных гормонов. Разовая доза определяется из расчета 1—1,5 мС/кг. Детям вводят в 2—3 раза меньше. В промежутках между введениями йода больные получают заместительной гормонотерапии. Таким образом, схема лечения состоит из последовательных чередований трех процедур: заместительной гормонотерапии, отмене гормонов, введении йода. Курс лечения повторяют каждые 3 мес. Радионуклидную терапию прекращают при исчезновении радионуклида в зонах метастазов при радионуклидном исследовании, но суммарное введение активности за весь период лечения не должно превысить 50 ГБк для взрослых пациентов. Детям нельзя превышать дозу 37 ГБк.

При выявлении метастазов рака щитовидной железы в костях проводят дистанционное облучение с использованием разных режимов фракционирования в зависимости от локализации и их числа в суммарных дозах 45—60 Гр.

5-летняя выживаемость больных раком щитовидной железы при высокодифференцированных формах достигает 90—95 %, при медуллярном раке в зависимости от стадии составляет 30—60 %. При недифференцированном раке продолжительность жизни больных даже после комбинированного лечения не превышает 10—15 месяцев.

## 7.8. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ КОЖИ

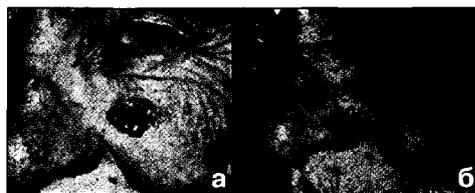
Среди всех онкологических заболеваний злокачественные опухоли кожи занимают 3-е место по частоте. В России отмечен неуклонный рост заболеваемости злокачественными опухолями кожи: он составляет примерно 30—32 случая на 100 000 населения. Выделяют две группы опухолей в зависимости от гистогенеза — эпителиальные (плоскоклеточный рак, базалиома) и неэпителиальные (меланома). Около 90 % опухолей составляют эпителиальные опухоли.

Базалиомой чаще болеют пожилые люди. В большинстве случаев базалиома локализуется на лице, шее, волосистой части головы. Иногда встречаются множественные базалиомы, в том числе и у лиц молодого возраста. Базалиомы кожи отличаются местно-деструктивным ростом, практически никогда не метастазируют, однако без лечения растут и разрушают окружающие ткани. С учетом преимущественной локализации на лице прорастание базалиомы происходит в орбиту, наружный слуховой проход, решетчатый лабиринт.

Существуют различные методы лечения базалиом, среди которых лучевая терапия всегда занимала ведущее место из-за высокой радиочувствительности опухоли, технических возможностей облучения поверхностных образований и хорошего косметического эффекта лечения, а также слож-

ностей хирургического вмешательства при локализации в углу глаза, на верхнем веке, в области носа, наружного слухового прохода

Наиболее часто применяют близкофокусную рентгенотерапию. При базалиомах в зону облучения включают опухоль и окружающие ее ткани для исключения маргинальных рецидивов. Облучение проводят с одного поля 5 раз в неделю, разовые дозы — 3—4 Гр, суммарные — 50—55 Гр (рис. 39).



**Рис. 39.** Лучевая терапия базалиомы: а) до облучения, б) после облучения

Раку кожи нередко предшествуют хронические воспалительные заболевания, чаще всего при длительно незаживающих язвах, рубцах и свищах. Раковая опухоль может появляться и на фоне специфических хронических воспалений, связанных с туберкулезом кожи, сифилисом, красной волчанкой. Возникновению рака на фоне хронических воспалений обычно предшествует длительный период, иногда исчисляющийся десятилетиями.

В настоящее время факторы экзогенной и эндогенной природы, способствующие возникновению рака кожи, объединяются в три большие группы: 1) факторы внешней среды; 2) хронические воспалительные процессы специфической и неспецифической природы с явлениями патологической регенерации; 3) патологические состояния конституционального или возрастного характера.

К особой группе факторов относятся патологические состояния конституционального или возрастного характера, которые называются облигатными предраками, т. е. почти всегда приводят к возникновению рака кожи. К облигатным предракам относятся пигментная ксеродерма, болезнь Боуэна и эритроплазия Кейра.

Плоскоклеточный рак кожи подразделяется на дифференцированный и недифференцированный и метастазирует лимфогенным путем примерно у 10% больных. Гематогенные метастазы возникают редко, и только на поздних стадиях развития процесса. Особенно злокачественно протекает рак кожи нижних конечностей, иногда не уступая в этом отношении другим локализациям рака.

#### **TNM Клиническая классификация.**

Классификация применима только для рака кожи, исключая веко, вульву, половой член, а также злокачественную меланому. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза, позволяющее подразделять опухоли на морфологические подвиды.

#### **T — Первичная опухоль**

TX — Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 — Первичная опухоль не определяется

Tis — Преинвазивная карцинома (*carcinoma in situ*)

T1 — Опухоль до 2 см в наибольшем измерении

T2 — Опухоль до 5 см в наибольшем измерении

T3 — Опухоль более 5 см в наибольшем измерении

**T4** — Опухоль, прорастающая в глубокие экстрадермальные структуры: хрящ, мышцы, кости

*Примечание.* В случае синхронного развития множественных опухолей классификация производится по наибольшей, а количество опухолей указывается в скобках — T2 (5).

**N — Регионарные лимфатические узлы**

**NX** — Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

**N0** — Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

**N1** — Имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами

**M — Отдаленные метастазы**

**MX** — Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

**M0** — Нет признаков отдаленных метастазов

**M1** — Имеются отдаленные метастазы

**Группировка по стадиям**

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Стадия III	T4	N0	M0
	Любая T	N1	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

В лечении рака кожи используют все методы, которые применяют для лечения злокачественных новообразований: операцию, облучение, криодеструкцию, локальную химиотерапию, лазерную терапию.

Хирургическое лечение рака кожи чаще всего применяют при опухолях кожи туловища и конечностей, где имеется достаточный «запас» кожи. Чем шире удалена опухоль, тем ниже частота рецидивов. Хирургический метод показан при рецидивах, а также при опухолях, развившихся на фоне рубцов и свищевых ходов.

Лучевая терапия является основным видом лечения рака кожи и методом выбора при его локализации на коже головы, особенно лица. Источниками излучения могут быть как близкофокусные рентгенотерапевтические установки, так и мегавольтные источники.

Для лечения плоскоклеточного рака кожи поле облучения должно превышать видимую границу опухоли на 1 см. Режим облучения такой же, как при лечении базалиом, но суммарные дозы доводят до 60—65 Гр.

При распространенных неоперабельных опухолях применяют дистанционную гамма-терапию, электронное излучение или проводят сочетанную лучевую терапию, включающую близкофокусную рентгенотерапию и дистанционную гамма-терапию. Суммарные дозы при этом составляют 60—65 Гр. Местная лучевая реакция при облучении кожи выражается влажным эпидермитом к концу или через 1—2 нед после окончания облучения. Лечение

эпидермита состоит в местном применении метилурациловой и ируксоловой мазей, солкосерила. Эпителизация обычно происходит в течение 4—6 нед.

При наличии увеличенных лимфатических узлов рекомендуется проведение облучения после лимфаденэктомии.

Рак кожи имеет наилучший прогноз среди всех злокачественных опухолей. Базалиомы излечиваются в 95 % случаев. При плоскоклеточном раке в случае отсутствия регионарных метастазов 5-летняя выживаемость составляет 75—85 %. Наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы и врастание опухоли в прилежащие органы (T4, N1) снижают показатели 5-летней выживаемости до 23—27 %.

## 7.9. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Злокачественные опухоли мягких тканей составляют около 1 % от общего числа злокачественных новообразований. Почти треть больных — моложе 30 лет. Саркомы мягких тканей примерно у половины больных локализируются на нижних конечностях, при этом чаще всего поражается бедро. У 25 % больных саркома располагается на верхних конечностях.

К опухолям мягких тканей относят большое количество разных гистологических форм, в зависимости от типа ткани, из которой они развиваются. Наиболее часто среди злокачественных опухолей встречаются рабдомиосаркомы, фибросаркомы, липосаркомы, реже синовиальные саркомы, злокачественные гемангиоперицитомы, мезенхимомы и др.

Истинной капсулы саркомы мягких тканей не имеют, однако в процессе роста новообразование сдавливает окружающие ткани, которые уплотняясь, образуют так называемую ложную капсулу, которая довольно четко контурирует опухоль. Злокачественное новообразование обычно возникает в толще глубоких слоев мускулатуры. По мере увеличения размеров опухоль постепенно распространяется к поверхности тела. Рост ускоряется под влиянием травмы, физиотерапии.

Опухоль обычно одиночна, но для некоторых видов сарком характерны множественные поражения. Иногда они возникают на большом расстоянии друг от друга.

Метастазирование злокачественных новообразований мягких тканей происходит преимущественно гематогенным путем (по кровеносным сосудам). Наиболее часто метастазами поражаются легкие, реже — печень и кости. Метастазы в лимфатические узлы встречаются в 8—10 % случаев.

### TNM Клиническая классификация

T — Первичная опухоль

TX — Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 — Первичная опухоль не определяется

T1 — Опухоль до 5 см в наибольшем измерении

T1A — Поверхностная опухоль\*

T1B — Глубокая опухоль\*

T2 — Опухоль более 5 см в наибольшем измерении

T2A — Поверхностная опухоль\*

T2B — Глубокая опухоль\*

*Примечание.*

\*Поверхностные опухоли локализируются исключительно выше поверхности фасции без инвазии фасции; глубокие опухоли локализируются ниже поверхностной фасции или прорастают фасцию. Забрюшинные, средостенные саркомы и саркомы таза классифицируются как глубокие.

#### **N — Регионарные лимфатические узлы**

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы, соответствующие локализации первичной опухоли

NX — Недостаточно данных для оценки состояния узлов

N0 — Нет признаков метастатического поражения узлов

N1 — Регионарные лимфатические узлы поражены метастазами

#### **M — Отдаленные метастазы**

MX — Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 — Нет признаков отдаленных метастазов

M1 — Имеются отдаленные метастазы

M1A — Легкое

M1B — В другие отдаленные органы

#### **G — Гистопатологическая дифференцировка**

**Высокодифференцированные (низкий grade)**

**Низкодифференцированные (высокий grade)**

*Примечание.* Внескелетная саркома Юинга и примитивные нейроэктодермальные опухоли классифицируются как низкодифференцированные.

#### **Группировка по стадиям**

Стадия IA	T1A	N0, NX	M0 Низкий grade
	T1B	N0, NX	M0 Низкий grade
Стадия IB	T2A	N0, NX	M0 Низкий grade
	T2B	N0, NX	M0 Низкий grade
Стадия IIA	T1A	N0, NX	M0 Высокий grade
	T1B	N0, NX	M0 Высокий grade
Стадия IIB	T2A	N0, NX	M0 Высокий grade
	T2B	N0, NX	M0 Высокий grade
Стадия IV	Любая T	N1	M0 Любой grade
	Любая T	Любая N	M1 Любой grade

Хирургический метод остается ведущим в лечении сарком мягких тканей. В большинстве случаев используют дополнительное лечение — химио- и лучевую терапию.

К преимуществам предоперационного облучения относят уменьшение риска рассеивания опухолевых клеток в ране во время хирургического вмешательства, увеличение резектабельности опухолей, однако возникают сложности с морфологической верификацией и получением полной информации об истинном распространении опухоли. Значительно чаще выполняют послеоперационное облучение.

Предоперационное облучение проводят в СОД до 50 Гр. После проведения органосохраняющей операции продолжают облучение в СОД от 14 до 22—26 Гр в зависимости от результатов морфологического изучения удаленной опухоли и оценки степени радикальности.

Послеоперационное радиационное воздействие может обеспечить частоту 5-летнего локального контроля порядка 80—90 %. СОД при послеоперационном облучении должна составлять не меньше 64—66 Гр.

При лечении сарком мягких тканей конечностей все больше начинают использовать преимущества брахитерапии — возможность подведения больших доз непосредственно к ложу опухоли, уменьшение повреждения окружающих здоровых тканей, раннее начало облучения после операции (через 5—6 дней), что резко уменьшает возможность репопуляции опухолевых клеток. Кроме того, брахитерапию проводят в течение 5—7 дней.

Комбинированное лечение применяют и в случаях рецидивов опухоли.

В ряде случаев радиотерапия при сарcomaх мягких тканей применяется и в виде самостоятельного, единственного способа лечения — у пациентов с нерезектабельными опухолями, в ситуациях, когда операция невозможна по медицинским показаниям либо при отказе от операции. В случае использования лучевой терапии как единственного метода лечения сарком мягких тканей необходимо стремиться к тому, чтобы СОД была не менее 65 Гр. Если дистанционное воздействие сочетается с брахитерапией, иногда СОД увеличивается до 70—80 Гр, причем вклад брахитерапии составляет порядка 25—35 Гр. При лучевом лечении 5-летняя выживаемость колеблется от 25 до 40 %, а частота локального контроля составляет около 30 %.

Паллиативная лучевая терапия может быть использована при неоперабельных опухолях для временного улучшения состояния больных и уменьшения болей.

При первично установленной генерализации опухоли проводят химиолучевое лечение (сочетание системной химиотерапии с облучением первичного очага и манифестированных метастазов).

Использование комбинированного лечения у больных с первичными опухолями и рецидивами болезни позволило снизить на треть процент рецидивов и достичь показателей 5-летней выживаемости 60—65 %.

## 7.10. РАК ПРЯМОЙ КИШКИ

Удельный вес рака прямой кишки среди всех злокачественных опухолей человека составляет 3—9 %, а среди опухолей толстой кишки — 70—80 %. В последние десятилетия отмечается устойчивое повышение заболеваемости раком этой локализации, показатели которой достигают 15—18 на 100 000 населения. Раком прямой кишки чаще болеют мужчины.

К основным предопухолевым заболеваниям относятся полипоз (особенно диффузный), ворсинчатые аденомы, неспецифические язвенные и гранулематозные колиты. Описано раковое превращение прямокишечных свищей, актиномикоза параректальной клетчатки, эндометриоза прямой кишки.

В прямой кишке различают три отдела: нижеампулярный (длина — 5 см), среднеампулярный (5—10 см) и вышеампулярный (10—15 см). Рак нижеампулярного отдела встречается в 25—30 % случаев, среднеампулярного — в 40—45 %, вышеампулярного — в 23—26 % наблюдений.

Для рака прямой кишки характерны внутрстеночный рост, опухолевые клетки, особенно при малодифференцированных и эндофитных формах, находят на расстоянии до 4 см от клинически определяемых границ опухоли. От 30 до 60 % больных с впервые установленным раком прямой кишки имеют метастазы в лимфатических узлах. Регионарными лимфатическими узлами считаются узлы около верхней, средней и нижней частей прямой кишки (геморроидальные), нижние брыжеечные, внутренние подвздошные, мезоректальные, боковые сакральные, пресакральные узлы Герота. Метастазы в других лимфатических узлах классифицируются как M1.

При гематогенном метастазировании чаще всего поражается печень (10—15 % первичных больных); реже отдаленные метастазы обнаруживают в головном мозге, легких и костях.

Клинические проявления рака прямой кишки определяются локализацией и анатомической формой роста опухоли. Чаще всего первым симптомом опухоли считают появление в кале примеси крови и слизи, этому могут сопутствовать чувство неполного опорожнения после акта дефекации. Лентовидный кал, ложные позывы, вздутие живота могут быть обусловлены сужением просвета прямой кишки и переполнением каловыми массами вышележащих отделов. Боль в крестце обычно свидетельствует о выходе опухоли в пресакральную клетчатку, а иногда и о прорастании крестца. Дизурические и половые расстройства у мужчин указывают на сдавление или прорастание мочевого пузыря и предстательной железы. Нарушения общего состояния больных (анемия, похудание, сухость кожи, иктеричность) обычно возникают на поздних этапах развития болезни.

Злокачественные опухоли прямой кишки могут расти экзофитно и эндофитно, выделяют также блюдцеобразную форму рака. Микроскопически 95—98 % опухолей имеют строение аденокарциномы; плоскоклеточный, смешанный и недифференцированный рак встречается редко.

#### **TNM Клиническая классификация**

**T — Первичная опухоль**

**TX** — Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

**T0** — Первичная опухоль не определяется

**Tis** — Интраэпителиальная или с инвазией слизистой оболочки

**T1** — Опухоль инфильтрирует стенку кишки до подслизистой

**T2** — Опухоль инфильтрирует мышечный слой стенки кишки

**T3** — Опухоль инфильтрирует субсерозу или ткань перитонизированных участков прямой кишки

**T4** — Опухоль прорастает висцеральную брюшину или непосредственно распространяется на соседние органы и структуры

*Примечание.* <sup>1</sup>Tis включает раковые клетки до базальной мембраны (интраэпителиальное распространение) или в слизистом слое без распространения в подслизистый слой.

<sup>2</sup>Прямое распространение при T4 включает распространение на другие сегменты прямой кишки путем прорастания серозы.

<sup>3</sup>Прорастание опухоли в другие органы или структуры, определяемое макроскопически, классифицируется как T4, однако если нет микроскопического подтверждения, то T3.

#### **N — Регионарные лимфатические узлы**

**NX** — Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов

**N0** — Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

**N1** — Метастазы в 1—3 регионарных лимфатических узлах

**N2** — Метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узлах

#### **M — Отдаленные метастазы**

**MX** — Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

**M0** — Нет признаков отдаленных метастазов

**M1** — Имеются отдаленные метастазы

#### **Группировка по стадиям**

##### **TNM**

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1 T2	N0	M0
Стадия IIА	T3	N0	M0
IIВ	T4	N0	M0
Стадия IIIА	T1 T2	N1	M0
IIIВ	T3 T4	N1	M0
IIIС	Любая Т	N2	M0
Стадия IV	Любая Т	Любая N	M1

Основной метод лечения больных раком прямой кишки — хирургический. Органосохраняющие экономные операции могут выполняться только в начальных стадиях. Вид операции определяется степенью местного распространения и локализацией опухоли, характером ее роста, гистологическим строением, состоянием регионарного лимфатического аппарата, а также анатомо-топографическими особенностями расположения вышележащих отделов ободочной кишки и общим состоянием больного. Операции проводят с сохранением и без сохранения сфинктерного аппарата. Наиболее часто проводят: переднюю (чрезбрюшную) резекцию прямой кишки; брюшно-анальную резекцию прямой кишки; экстирпацию прямой кишки; операцию Гартмана. Пятилетняя выживаемость после хирургического радикального лечения больных раком прямой кишки колеблется в зависимости от степени распространения опухоли от 30 до 60 %.

У 20—35 % больных раком прямой кишки радикальные операции не могут быть выполнены вследствие значительного местного распространения опухоли либо в связи с наличием отдаленных метастазов. В этих случаях могут выполняться паллиативные хирургические вмешательства: удаление первичной опухоли (операбельный рак с единичными неудаляемыми метастазами, например в легкие) или отключение пораженной опухолью кишки

путем наложения колостомы (неоперабельные опухоли или соматические противопоказания к радикальной операции).

Основной причиной неудач в лечении являются местные рецидивы и метастазы в параректальной клетчатке и лимфатических узлах малого таза. Поэтому наиболее эффективным методом лечения больных раком прямой кишки является комбинированный, который обеспечивает показатели пятилетней выживаемости до 60—70%. Лучевую терапию при комбинированном лечении проводят в пред- и послеоперационном периодах. Чаще используют предоперационное облучение, которое в том числе увеличивает частоту операбельных случаев.

При лучевой терапии больных раком прямой кишки используют дистанционное или внутриволостное облучение либо их сочетание. Дистанционное облучение позволяет одновременно воздействовать на опухоль и зоны регионарного метастазирования. При внутриволостном облучении основная доза концентрируется в первичной опухоли, при этом обеспечивается максимальное щажение окружающих нормальных тканей.

При предоперационном дистанционном облучении воздействию подвергают всю прямую кишку и клетчатку малого таза. Верхняя и нижняя границы полей облучения должны отстоять от границ опухоли не менее чем на 4—5 см. Облучение проводят в подвижном режиме или с четырех полей, могут использоваться два встречных противоположащих поля. Суммарные очаговые дозы зависят от режима фракционирования и сроков выполнения операции и колеблются от 20 до 50 Гр. При сочетанном предоперационном облучении суммарные поглощенные дозы от внутриволостного облучения составляют 10—30 Гр, от дистанционного — 15—25 Гр.

При послеоперационном облучении обычно используют классическое фракционирование с доведением суммарной очаговой дозы до 50—60 Гр, а при проведении его в сочетании с предоперационным облучением — 30 Гр.

Лучевая терапия как самостоятельный метод лечения используется при неоперабельном раке прямой кишки, а также при наличии общих противопоказаний к оперативному вмешательству. В этих случаях предпочтительным является сочетанное облучение. На первом этапе проводят дистанционное облучение малого таза до суммарной поглощенной дозы 20—30 Гр. Затем подключают внутриволостное облучение, которое выполняют один или два раза в неделю, разовая доза составляет 5—8 Гр, суммарная — 60—65 Гр. Дозу от дистанционного облучения на краевые отделы малого таза доводят до уровня 40—45 Гр, при этом на втором этапе облучения прямая кишка экранируется от дистанционного воздействия и облучается только внутриволостным методом. Стойкое излечение после радикальной лучевой терапии наступает только у 20—25% больных, преимущественно с ограниченными опухолями.

Паллиативная лучевая терапия осуществляется по тем же принципам, что и радикальная, но суммарные поглощенные дозы при этом составляют не более 40—50 Гр.

В качестве факторов повышения эффективности лучевого лечения больных раком прямой кишки используют СВЧ-гипертермию, радиосенсиби-

лизаторы (метронидазол, гипербарическую оксигенацию, их сочетание и др.), проведение комплексного лечения — облучение и химиотерапию.

### 7.11. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак предстательной железы является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний. Частота рака этой локализации постоянно растет, причем в России темпы прироста заболеваемости значительно опережают опухоли других локализаций. Смертность от рака предстательной железы также постоянно увеличивается. В настоящее время рак предстательной железы занимает 1—2-е место как причина смерти среди всех злокачественных опухолей у мужчин.

Уровень ПСА (простатоспецифический антиген) коррелирует с клинической и гистологической стадией рака предстательной железы и существенно влияет на выбор тактики терапии, а также используется для оценки эффективности проведенного лечения. Обычно верхней границей нормального содержания ПСА в сыворотке крови считается 4,0 нг/мл. Значения 4,0—10,0 нг/мл рассматриваются как промежуточные, именуемые «серой зоной», а более 10,0 нг/мл — как диагностически значимые. Уровни 10,0—20,0 нг/мл часто являются показателем прорастания опухоли за пределы капсулы предстательной железы, уровни выше 40,0 нг/мл свидетельствуют о наличии метастазов.

#### TNM Клиническая классификация

##### T — Первичная опухоль

TX — Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 — Первичная опухоль не определяется

T1 — Клинически не определяемая опухоль: не пальпируется, не видна при визуализации

T1A — Случайно обнаружена при гистологическом исследовании, составляет не более 5 % резецированной ткани

T1B — Случайно обнаружена при гистологическом исследовании, составляет более 5 % резецированной ткани

T1C — Опухоль обнаружена при игловой биопсии (выполнена в связи с повышением ПСА)

T2 — Опухоль ограничена предстательной железой

T2A — Опухоль поражает одну долю

T2B — Опухоль поражает обе доли

T3 — Опухоль распространяется за пределы капсулы предстательной железы

T3A — Экстракапсулярное распространение (с одной или двух сторон)

T3B — Опухоль прорастает семенные пузырьки

T4 — Опухоль несмещается или распространяется на другие структуры, чем семенные пузырьки: шейку мочевого пузыря, наружный сфинктер, прямую кишку, леватор и/или стенку таза

#### Примечание.

1. Опухоль, выявляемая в одной или обеих долях с помощью игловой биопсии, но не пальпируемая и невидимая при визуализации, классифицируется как T1C.

2. Распространение на верхушку предстательной железы или (но не через) капсулу классифицируется как T2.

**N — Регионарные лимфатические узлы**

NX — Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 — Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов

N1 — Имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах

**M — Отдаленные метастазы**

MX — Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 — Нет признаков отдаленных метастазов

M1 — Имеются отдаленные метастазы

M1A — Нерегионарные лимфатические (ий) узлы (ел)

M1B — Кость (и)

M1C — Другие локализации

*Примечание.* При наличии различных метастазов учитывается наиболее распространенная категория.

**Группировка по стадиям**

Стадия I	T1A	N0	M0	G1
Стадия II	T1A	N0	M0	G2, 3, 4
	T1B	N0	M0	Любая G
	T1C	N0	M0	Любая G
	T1	N0	M0	Любая G
	T2	N0	M0	Любая G
Стадия III	T3	N0	M0	Любая G
Стадия IV	T4	N0	M0	Любая G
	Любая T	N1	M0	Любая G
	Любая T	Любая N	M1	Любая G

При лечении рака предстательной железы в настоящее время используют практически все современные методы специфического воздействия, применяемые у онкологических больных: хирургический, лучевой, гормональный, химиотерапевтический. Чаще всего применяют комбинированное лечение. Выбор метода лечения в первую очередь зависит от распространенности опухолевого процесса.

Лучевая терапия в последние десятилетия благодаря развитию и совершенствованию радиотерапевтической техники с мегавольтным излучением является одним из ведущих консервативных методов лечения рака предстательной железы во всех стадиях опухолевого процесса. Это объясняется рядом ее преимуществ перед другими методами терапии.

1. В начальной стадии заболевания лучевая терапия конкурирует с радикальной простатэктомией и служит методом выбора, особенно у лиц пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями или при отказе больного от операции. Кроме того, отдаленные результаты обоих методов приблизительно одинаковы, однако после лучевого лечения нет тяжелых хирургичес-

ких осложнений (послеоперационная летальность, импотенция, недержание мочи и т. п.); следовательно, больному обеспечивается лучшее качество жизни.

2. Лучевая терапия является более эффективным методом лечения, чем гормонотерапия и тем более химиотерапия, которая имеет при раке предстательной железы вспомогательное значение. В то же время в отличие от гормонального лечения облучение не оказывает существенного отрицательного влияния на сердечно-сосудистую, свертывающую систему крови, другие системы и органы, изменения которых под воздействием гормонотерапии нередко приводят к преждевременной смерти.

3. Лучевая терапия является практически единственным методом лечения при гормонорезистентных формах рака предстательной железы. Первичная гормонорезистентность наблюдается у 20—30 % больных, а вторичная развивается в процессе гормонотерапии в течение 2—3 ближайших лет. Кроме того, для рака предстательной железы характерна первичная неоднородность морфологического состава. Фенотипически опухолевые клетки в предстательной железе состоят из нескольких типов: гормонозависимые, гормоночувствительные и гормонорезистентные. Лучевая терапия воздействует на все клоны опухолевых клеток.

4. Несомненным преимуществом дистанционной лучевой терапии является возможность локального воздействия не только на первичную опухоль, но и на зоны регионарного и отделенного метастазирования.

Положительная динамика пятилетней выживаемости больных с 10 % в 30-х гг. до 70 % в 80-х гг. при выраженном снижении частоты лучевых осложнений, несомненно, связана с совершенствованием технических возможностей лучевой терапии. Создание аппаратов для контактного облучения по типу *afterloading* позволило добиться локального излечения опухоли без хирургического вмешательства.

Радикальную лучевую терапию проводят: при стадии опухолевого процесса T1—3; при отказе от операции или противопоказаниях к хирургическому лечению; при лечении рецидивов после операции, гормоно- или химиотерапии, а также при первичной или вторичной гормонорезистентности.

Паллиативную и симптоматическую лучевую терапию проводят больным при стадии T4 местного распространения; при одиночных и множественных отдаленных метастазах, а также для купирования выраженного болевого синдрома при отдаленных метастазах.

Лучевая терапия в том или ином плане показана практически всем больным РПЖ вне зависимости от стадии опухолевого процесса. Поэтому отбор пациентов для лучевой терапии зависит в основном от противопоказаний, которые выявляются в процессе обследования больного.

Дистанционная лучевая терапия (радикальная, паллиативная, симптоматическая, послеоперационная) может использоваться как самостоятельный метод и в плане комбинированного лечения. Условия облучения необходимо выбирать таким образом, чтобы зоны интереса входили в объем облучения и охватывались 80—90-процентной изодозой.

При точно установленной ранней локальной стадии заболевания T1—2N0M0 возможно облучение только первичной опухоли (локальная лучевая терапия).

В объем облучения включают предстательную железу с перипростатической клетчаткой, семенные пузырьки, шейку мочевого пузыря, переднюю стенку прямой кишки.

Локальное лучевое воздействие проводится в подвижном режиме на линейном ускорителе в режиме тормозного излучения или гамма-терапевтическом аппарате. Чаще используется однозонная подвижная дистанционная лучевая терапия с углом качания спереди  $\pm 90 \dots \pm 120^\circ$ . Размер поля на оси качания в зависимости от параметров опухоли колеблется от  $6 \times 8$  до  $9 \times 11$  см. В некоторых случаях возможно также использование двухфазной ротации.

В статическом режиме предпочтительнее применять четырехпольные методики облучения. В рекомендациях ВОЗ (2000) предлагается так называемая «box»-методика (см. рис. 40 на цв. вклейке). Облучение проводится с двух противоположных переднезадних и двух боковых полей под углом  $90^\circ$  к сагиттальной плоскости размерами  $8-10 \times 8-10$  см в режиме классического фракционирования до суммарной очаговой дозы 64—66 Гр.

В случае более распространенной стадии процесса T1—2NX—1M0, T3—4N0M0, в том числе и при риске поражения регионарных лимфатических узлов, необходимо проводить так называемую локорегионарную терапию. В объем облучения при низко- и недифференцированных формах, при которых частота метастазов в лимфатические узлы достигает 85%, включаются регионарные лимфатические узлы малого таза, расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий (см. рис. 41 на цв. вклейке).

На первом этапе проводят дистанционную мегавольтную (энергия — 15—18 МэВ) лучевую терапию в статическом режиме через два противоположных поля (переднее и заднее) размерами  $14-16 \times 15-18$  см с границами: верхняя — L5—S1 (допускается середина крестцово-подвздошного сочленения у ослабленных больных), нижняя — нижний край седалищного бугра, боковые — на 1—1,5 см снаружи от тазового кольца. В режиме классического фракционирования подводится суммарная очаговая доза 44—46 Гр. При N1 СОД по возможности дозу увеличивают до 50 Гр и при высоком уровне ПСА проводится на фоне гормонотерапии.

На II этапе осуществляют локальное облучение предстательной железы в суммарной очаговой дозе, эквивалентной 66—70 Гр традиционного фракционирования.

При диссеминированном раке предстательной железы (T1—4N0—1M1) тактика лучевой терапии зависит от распространенности опухолевого процесса. При поражении общих подвздошных и парааортальных лимфатических узлов они облучаются двумя противоположными крупными фигурными полями вместе с очагом и регионарными узлами в режиме обычного фракционирования до СОД = 46—50 Гр. На пораженные метастазами паховые лимфатические узлы дозу доводят до 50—60 Гр. Облучение первичной опухоли проводится в суммарной очаговой дозе 64—70 Гр. При наличии одиночных отдаленных метастазов в кости их облучают параллельно локорегионарной лучевой терапией до СОД, эквивалентной 50—60 Гр.

В случае генерализации опухолевого процесса с поражением костей таза, нижнепоясничного, крестцового отделов позвоночника, верхней трети бед-

ренных костей, что наиболее характерно для рака предстательной железы, на первом этапе проводят сегментарное облучение всего таза через два противоположных поля (0 и 180°) до СОД 20 Гр. Затем объем облучения сокращается до локорегионарного с доведением СОД на предстательную железу и регионарные лимфатические узлы до 44—46 Гр, а в последующем — до локального. При поражении крестцового отдела позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений лонных и седалищных костей СОД локорегионарно рекомендуется довести до 50 Гр. Локальное облучение предстательной железы осуществляют III этапом в режиме среднего фракционирования в РОД 3 Гр ежедневно, 5 фракций в неделю, предпочтительнее в подвижном режиме, до СОД, эквивалентной 64—70 Гр.

При наличии костных метастазов проводят гормонотерапию, вводят бифосфонаты, осуществляют системную лучевую терапию препаратами  $^{89}\text{Sr}$ -хлорида, лучевую (протонную или фотонную) гипофизэктомия, что значительно улучшает прогноз у большинства больных этой категории. Кроме этого остается возможность локального дистанционного облучения средними или крупными фракциями в РОД 3—5 Гр ежедневно до СОД, эквивалентной 30—50 Гр (в зависимости от локализации), наиболее болезненных или угрожающих патологическими переломами либо неврологическими осложнениями метастатических костных очагов вне таза.

В случаях субтотальной или тотальной диссеминации ведущим методом паллиативного лечения остается гормонотерапия. В сдерживании прогрессирования метастатического процесса, купировании болевого синдрома на фоне гормонотерапии или в самостоятельном плане при эндокринной резистентности могут иметь существенное значение методики дистанционного крупнопольного облучения и системная радионуклидная лучевая терапия ( $^{89}\text{Sr}$ -хлорид).

Радионуклидную терапию рекомендуется проводить:

- пациентам с распространенными метастазами адъювантно к дистанционной лучевой терапии;
- больным с отсутствием болевых очагов, но при наличии перемежающихся болей в качестве первого плана;
- больным, у которых возможности облучения внешними источниками исчерпаны и достигнут предел толерантности здоровых тканей;
- пациентам, у которых ожидаемая продолжительность жизни составляет не менее 3 мес;
- пациентам с удовлетворительной мочевыделительной функцией и, учитывая гематологическую токсичность  $^{89}\text{Sr}$ , резервом костномозговой активности (гемоглобин не менее 110 г/л, тромбоциты не менее 150 млн/л, лейкоциты не менее 3 млн/л);
- больным с литическими метастазами с предварительным курсом лечения ингибиторами костной резорбции;
- для усиления эффекта в сочетании с радиосенсибилизирующими препаратами.

Основные направления повышения локальности облучения предстательной железы — это дистанционное конформное облучение, использование

брахитерапии, а также сочетание дистанционной конвенциональной фотонной радиотерапии с локальным протонным облучением или брахитерапией.

Чаще всего для контактного облучения предстательной железы применяют источники ионизирующего излучения  $^{125}\text{I}$ ,  $^{193}\text{Pd}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ . Импланты радиоактивных препаратов вводят непосредственно в железу (см. рис. 42 на цв. вклейке). Суммарная очаговая доза в зависимости от источника составляет обычно от 115 до 160 Гр при использовании брахитерапии в качестве единственного метода лечения у больных локализованным раком предстательной железы и 90—110 Гр при применении в качестве «добавки» к дистанционному облучению.

Во всех случаях прецизионного локального облучения предстательной железы значительно уменьшается доза воздействия на прямую кишку и мочевого пузырь, что положительно сказывается на снижении частоты и тяжести лучевых повреждений со стороны этих органов.

Локальная гипертермия осуществляется чаще всего трансректально с помощью специальных внутриволостных антенн, излучающих электромагнитные волны микроволнового диапазона, на этапе локального облучения предстательной железы с укрупнением РОД до 3 Гр. Рекомендуется проводить локальную гипертермию 1—3 раза в неделю с температурой в опухоли 42—45°C в течение 30—60 мин.

Еще одним путем улучшения результатов лучевой терапии в настоящее время является разработка методик мульти- и динамического фракционирования.

После самостоятельной гормонотерапии, которая считается методом выбора при лечении генерализованного рака предстательной железы, 5 лет переживают только 3,8 % пациентов. Применение расширенных программ дистанционного облучения существенно повысило эффективность лечения больных генерализованным раком предстательной железы. Сегментарное облучение таза в случаях преимущественно костных метастазов, использование фигурных полей у больных с генерализацией процесса по лимфатическим узлам, доведение дозы на первичную опухоль до терапевтического уровня позволили добиться того, что 5 лет переживают 27,5 % больных с костными метастазами (M1B) и 43,5 % больных с отдаленными метастазами в лимфатические узлы (M1A).

## 7.12. РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Среди всех злокачественных новообразований рак мочевого пузыря составляет около 4,5 % у мужчин и 1 % у женщин. С каждым годом наблюдается неуклонный рост заболеваемости раком мочевого пузыря. Среди вновь выявляемых больных 20—30 % имеют инвазивный рак мочевого пузыря.

Основным симптомом опухолей мочевого пузыря является макро- или микрогематурия. Макрогематурия бывает терминальной и тотальной. Первая наблюдается при локализации опухоли в шейке мочевого пузыря, вторая — при любой локализации. Тотальная гематурия может сопровож-

даться отхождением бесформенных сгустков крови, иногда вызывающих тампонаду мочевого пузыря.

Наиболее частая локализация опухоли — шейка мочевого пузыря и мочепузырный треугольник (треугольник Льюто). В 95 % случаев опухоли возникают из переходного эпителия (уротелия) и имеют папиллярное строение.

Рак мочевого пузыря метастазирует довольно редко. Чаще всего метастазами поражаются регионарные лимфатические узлы малого таза, расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Отдаленные метастазы имеют главным образом гематогенное происхождение и локализуются в печени, легких и костях, головном мозге.

#### **TNM классификация**

##### **T — Первичная опухоль**

TX — Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 — Первичная опухоль не определяется

TA — Неинвазивная папиллярная карцинома

Tis — Преинвазивная карцинома (*carcinoma in situ*) (плоская опухоль)

T1 — Опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань

T2 — Опухоль распространяется на мышцы

T2A — Опухоль распространяется на поверхностную мышцу (внутренняя половина)

T2B — Опухоль распространяется на глубокую мышцу (наружная половина)

T3 — Опухоль распространяется на околопузырные ткани

T3A — Микроскопическая

T3B — Макроскопическая (экстрапузырная масса)

T4 — Опухоль распространяется на любую из следующих структур: предстательную железу, матку, влагалище, стенку таза, брюшную стенку

T4A — Опухоль распространяется на предстательную железу, или матку, или влагалище

T4B — Опухоль распространяется на стенку таза или брюшную стенку

##### **N — Регионарные лимфатические узлы**

NX — Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 — Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов

N1 — Имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах до 2 см в наибольшем измерении

N2 — Имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах до 5 см в наибольшем измерении

N3 — Имеются метастазы в лимфатических узлах более 5 см в наибольшем измерении

##### **M — Отдаленные метастазы**

MX — Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 — Нет признаков отдаленных метастазов

M1 — Имеются отдаленные метастазы

**Группировка по стадиям**

Стадия 0A	TA	N0	M0
Стадия 0is	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2A	N0	M0
	T2B	N0	M0
Стадия III	T3A	N0	M0
	T3B	N0	M0
	T4A	N0	M0
Стадия IV	T4B	N0	M0
	Любая T	N1, 2, 3	M0
	Любая T	Любая N	M1

При проведении хирургического лечения выполняют эндовезикальные, трансвезикальные вмешательства, а также цистэктомии и пластические операции. Основным методом среди эндоваскулярных операций является трансуретральная резекция — радикальная операция при одиночных и множественных папилломах, стадиях Tis, TA, T1N0M0 и при рецидивных опухолях. Несмотря на совершенствование оперативных вмешательств, частота рецидивов остается высокой. Так, после трансуретральной резекции рецидивы возникают в 48—95 %, после расширенной резекции при инвазивном раке мочевого пузыря — в 55—67 % случаев. Радикальная цистэктомия также не всегда приводит к полному излечению больных раком мочевого пузыря, частота рецидивов составляет 10—60 %.

Современная лучевая терапия также рассматривается в качестве самостоятельного метода лечения больных раком мочевого пузыря. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости после лучевого лечения составляют при I стадии 60—70 %, при II — 35—45 %, при III—VI стадии — 25—31 %.

Результаты лечения больных раком мочевого пузыря во многом определяются локальной эффективностью противоопухолевых воздействий. До 60—80 % неудач лечения связаны с первичной неизлеченностью опухоли, а также с локальными рецидивами. В этих условиях особенно важным становится достижение полного ответа при первичном лечении больных раком мочевого пузыря. Основными направлениями усиления противоопухолевого эффекта облучения являются дополнение хирургического и лучевого лечения химио- и иммунотерапией. Комбинированное лечение позволяет достигать 5-летней выживаемости при I стадии в 80—90 %, при II — в 55—65 %, при III—IV стадии — в 40—45 % случаев. В то же время и эти показатели свидетельствуют о необходимости дальнейшего повышения эффективности терапии больных раком мочевого пузыря.

Тактика лечения и прогноз больных раком мочевого пузыря зависят от распространенности опухоли, то есть от стадии заболевания. В настоящее время рак мочевого пузыря принято рассматривать не как локальный процесс, а как заболевание всей слизистой оболочки. Кроме этого, к началу лечения у большей части больных могут быть микрометастазы, поэтому основным условием лечения больных является не только локальное хирурги-

ческое вмешательство в опухоль (например, ТУР), но и воздействие на всю слизистую путем использования химио-, лучевой и иммунотерапии.

Чаще всего применяется комбинированное лечение. При выборе метода лечения рак мочевого пузыря условно подразделяется на поверхностный (T0—1) и инвазивный (T2—4).

При терапии поверхностной опухоли лечение обычно начинают с трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря, которая отличается малой травматичностью, относительной безопасностью и возможностью многократного повторения. В плане уменьшения числа рецидивов после ТУР применяют с профилактической целью внутривезикулярную химию — и/или иммунотерапию (БЦЖ, интерферон- $\alpha$ ).

Открытая классическая резекция мочевого пузыря в комбинации с лучевой терапией, в частности с предоперационным облучением, снижает число рецидивов, по данным Российского онкологического центра, в 2—3 раза и увеличивает 5-летнюю выживаемость примерно в 1,5 раза. Использование в послеоперационном периоде полихимиотерапии еще больше снижает возможность возникновения рецидива, особенно поверхностного рака.

Хотя цистэктомия остается единственным радикальным вмешательством при инвазивном раке мочевого пузыря, неудовлетворенность исходом этой операции в связи с калечащим характером, значительной послеоперационной смертностью, многочисленными осложнениями, а также противопоказаниями к операции у многих пациентов из-за сопутствующих заболеваний и преклонного возраста обусловила поиск альтернативных методов лечения. Прогресс в лучевой терапии и появление новых химиотерапевтических препаратов позволили при сочетании радио- и химиотерапии с органосохраняющим оперативным вмешательством добиться сопоставимой с радикальной цистэктомией 5-летней выживаемости, однако, в связи с сохранением нормальной функции мочевого пузыря качество жизни этих пациентов выше.

При одновременном химиолучевом лечении суммарная очаговая доза обычно снижается. Наиболее предпочтительной при инвазивном раке является системно-регионарная, а при метастатическом — системная полихимиотерапия.

Дистанционная лучевая терапия может использоваться как самостоятельный метод и в плане комбинированного лечения. Среди консервативных методов терапии она занимает ведущее место, а при запущенных формах является методом выбора. Несомненное преимущество лучевой терапии — возможность воздействия не только на первичный очаг, но и на зоны регионарного метастазирования. В зависимости от стадии заболевания и соответственно цели облучения (радикальная, паллиативная, симптоматическая, пред- или послеоперационная лучевая терапия) выбирают соответствующие условия облучения, режим фракционирования, оптимальную суммарную очаговую дозу.

Радикальную лучевую терапию проводят: операбельным больным, отказавшимся от операции либо с наличием противопоказаний к оперативному лечению; иноперабельным больным в сравнительно удовлетворительном состоянии (в ряде случаев наблюдается перевод опухоли в операбельное со-

стояние); больным после органосохраняющих операций (ТУР, резекция мочевого пузыря); больным с рецидивами рака мочевого пузыря после других методов лечения (оперативный, химиотерапия).

Радикальная лучевая терапия показана больным с множественными низкодифференцированными опухолями и плоскоклеточным раком в стадии T1, которые имеют худший прогноз. При точно установленной стадии T1N0M0 можно ограничиться локальным облучением мочевого пузыря с перивезикальной клетчаткой. Суммарная очаговая доза должна быть не менее 60–66 Гр при разовой очаговой дозе 2 Гр за фракцию.

В случае T1NXM0 и T2–3N0M0 проводится радикальный курс лучевой терапии с включением в объем облучения на первом этапе не только мочевого пузыря с перивезикальной клетчаткой, но и регионарных тазовых лимфатических узлов. Рекомендуются доза — 44–46 Гр в режиме обычного фракционирования, по 2 Гр ежедневно, 5 фракций в неделю. Затем прицельно на мочевой пузырь с перивезикальной клетчаткой в подвижном режиме либо через сокращенные статические поля разовыми очаговыми дозами 2–3 Гр ежедневно суммарную очаговую дозу доводят до эквивалентной 68–70 Гр.

Паллиативную и симптоматическую лучевую терапию проводят в стадиях T4N0M0, T1–4N1M0, T1–4N0M1.

Паллиативную лучевую терапию выполняют при распространенном местном процессе; ослабленным больным с выраженной сопутствующей патологией; в случае нерадикального удаления опухоли при выявлении прорастания в соседние органы во время операции (послеоперационная лучевая терапия с паллиативной целью). При возможности паллиативное облучение начинают проводить в тех же режимах, что и радикальное, поскольку часто удается не ограничиваться паллиативной дозой 30–40 Гр и при удовлетворительной переносимости и хорошей симптоматической динамике подвести более высокие и даже «радикальные» дозы, что способствует большему регрессу опухоли, регионарных метастазов, снятию отягчающих симптомов и увеличивает продолжительность ремиссии с улучшением качества жизни пациентов.

Симптоматическую лучевую терапию применяют для снятия выраженного болевого синдрома в тазе при местно распространенных опухолях и метастазах, особенно в кости; для купирования макрогематурии у не леченных облучением больных. В случае одиночных метастазов в кости с болевым синдромом проводят локальную лучевую терапию с анальгезирующей целью в режиме среднего или крупного фракционирования до суммарной очаговой дозы, эквивалентной 30–50 Гр, в зависимости от локализации депозитов, лучше с одновременным лечением бифосфонатами при остеолитических изменениях. При множественных костных метастазах симптоматическое облучение проводят на болевые и угрожающие патологическими переломами очаги крупными фракциями по 4–5 Гр также желательно на фоне бифосфонатов. Через 1 мес после окончания лечения бифосфонатами остеолитических метастазов целесообразно провести системную радионуклидную лучевую терапию введением 150 МБк 89-стронция хлорида.

Внутриполостную гамма-терапию осуществляют на аппарате типа «Агат-ВУ» методом afterloading до суммарной очаговой дозы 45—50 Гр. При проведении сочетанной лучевой терапии доза от внутриполостного этапа облучения составляет 30 Гр.

С целью повышения суммарной очаговой дозы при радикальной лучевой терапии до 70—74 Гр без увеличения частоты лучевых повреждений необходимо использовать методики мульти- и динамического фракционирования.

### 7.13. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ СЕМИНОМ

Опухоли яичек составляют 1—3 % всех злокачественных новообразований у мужчин. Чаще всего эти опухоли встречаются в возрасте от 20 до 50 лет, обычно являются односторонними.

К предрасполагающим факторам относятся крипторхизм, при котором частота злокачественных превращений повышается в десятки раз, травма яичка (у 20—60 % больных раком яичка в анамнезе), пороки развития, врожденные деформации. Имеются указания на роль гормональных нарушений в возникновении опухолей этой локализации (снижение уровня половых гормонов, увеличение концентрации гонадотропинов).

Основным клиническим симптомом опухоли яичка является его увеличение. Уплотнение консистенции яичка, бугристость его поверхности, появление чувства тяжести в мошонке и болей встречаются более чем у половины впервые выявленных больных. Повышение температуры тела наблюдается при далеко зашедшем процессе. В случаях, когда опухоль возникает в неопустившемся в мошонку яичке, наиболее частыми симптомами являются боли в животе и пояснице, расстройство стула, явления частичной кишечной непроходимости и наличие опухолевого образования в брюшной полости.

Принято различать герминогенные опухоли яичка (из семенного эпителия) и негерминогенные (из элементов стромы). Семиномы составляют 60—70 % всех герминогенных опухолей. Лучевую терапию чаще всего используют при лечении больных семиномой.

От 30 до 50 % больных при первом обращении уже имеют метастазы. Метастазирование происходит преимущественно в забрюшинные лимфатические узлы. Ретроградное метастазирование происходит в пахово-подвздошные лимфатические узлы. Гематогенные метастазы чаще обнаруживаются в легких и печени.

Для герминогенных опухолей яичка характерно повышение уровней специфических маркеров: бетахорионического гонадотропина и  $\alpha$ -фетопротеина. С помощью этого метода устанавливают диагноз в ранних стадиях, обнаруживают наличие метастазов до их клинического проявления и контролируют эффективность лечения. Повышение уровня  $\alpha$ -фетопротеина практически никогда не обнаруживают у больных с семиномой и негерминогенными опухолями.

**TNM Клиническая классификация****Правила классификации**

Классификация применима только для герминативных опухолей яичка. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза и выделены морфологические подвиды опухоли. Гистопатологическая дифференцировка не применяется.

При данном заболевании часто встречается повышение в сыворотке уровня опухолевых маркеров:  $\alpha$ -фетопroteина (АФП), бета-хорионического гонадотропина ( $\beta$ -ХГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Стадирование основывается на анатомическом распространении и оценке уровня опухолевых маркеров в сыворотке.

Для оценки N-, M- и S-категории применяют следующие методы:

- N-категории — физикальный осмотр, методы визуализации;
- M-категории — физикальный осмотр, методы визуализации, биохимические тесты;
- S-категории — опухолевые маркеры сыворотки.

Стадии подразделяются с учетом наличия и степени повышения опухолевых маркеров. Сывороточные опухолевые маркеры определяют сразу после удаления яичка. При повышении их уровня выполняют серийное исследование согласно нормальной скорости снижения (распада) АФП (полураспад — 7 дней) и ХГТ (полураспад — 3 дня) для оценки степени повышения уровня маркера. Классификация основана на самой низкой оценке ХГТ и АФП после удаления яичка. Уровень ЛДГ в сыворотке (но не уровень полураспада) имеет прогностическое значение у больных с метастазами и применяется для стадирования.

**T — Первичная опухоль**

Степень распространения первичной опухоли оценивают после радикальной орхидэктомии, см. pT. Если орхидэктомия не производилась, употребляют символ TX.

**N — Регионарные лимфатические узлы**

Регионарными лимфатическими узлами являются абдоминальные парааортальные, паракавалыные, внутритазовые и паховые. Узлы, расположенные вдоль *v. spermatic*, считаются регионарными. Внутритазовые и паховые узлы относятся к регионарным после операций на мошонке и в паху. Категория N не зависит от локализации регионарных метастазов.

NX — Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 — Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов

N1 — Имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах до 2 см в наибольшем измерении

N2 — Имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах до 5 см в наибольшем измерении

N3 — Имеются метастазы в лимфатических узлах более 5 см в наибольшем измерении

**M — Отдаленные метастазы**

MX — Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

- M0 — Нет признаков отдаленных метастазов  
 M1 — Имеются отдаленные метастазы  
 M1A — Поражены метастазами нерегионарные лимфатические узлы или легкие  
 M1B — Другие отдаленные метастазы

#### **pTNM Патологическая классификация**

- pT — Первичная опухоль  
 pTX — Недостаточно данных для оценки первичной опухоли (без радикальной орхидэктомии применяется категория pTX)  
 pT0 — Первичная опухоль не определяется (то есть гистологический рубец в яичке)  
 pTis — Внутриканальчатая герминогенная неоплазия (преинвазивный рак)  
 pT1 — Опухоль ограничена яичком и придатком без сосудистой лимфатической инвазии, опухоль может врастать в белочную оболочку яичка, но не во влагалищную оболочку  
 pT2 — Опухоль ограничена яичком и придатком, имеется сосудистая/лимфатическая инвазия или опухоль прорастает через белочную оболочку яичка и врастает во влагалищную оболочку  
 pT3 — Опухоль распространяется на семенной канатик с/без сосудистой/лимфатической инвазии  
 pT4 — Опухоль распространяется на мошонку с/без сосудистой/лимфатической инвазии  
 pN — Регионарные лимфатические узлы  
 pNX — Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов  
 pN0 — Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют  
 pN1 — Имеются метастазы до 2 см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов  
 pN2 — Имеются метастазы до 5 см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов, или распространение опухоли за пределы узла  
 pN3 — Метастазы в лимфатических узлах более 5 см в наибольшем измерении  
 pM — Отдаленные метастазы  
 pM-категории соответствуют M-категориям  
 S — Опухолевые маркеры сыворотки  
 SX — Невозможна оценка маркеров сыворотки  
 S0 — Уровни маркеров соответствуют норме

	*ЛДГ	**ХГТ (МЕ/мл)	***АФП (нг/мл)
S1	< 1,5 × N	и < 5000	и < 1000
S2	1,5 — 10 × N	или 5000—50 000	или 1000—10 000
S3	10 × N	или 50 000	или 10 000

N указывает высшую границу нормы для оценки ЛДГ.

\*лактатдегидрогеназа.

\*\*β-хорионический гонадотропин.

\*\*\*α-фетопроtein.

**Группировка по стадиям**

Стадия 0	pTis	N0	M0	S0, SX
Стадия I	pT1—4	N0	M0	SX
Стадия IA	pT1	N0	M0	S0
Стадия IB	pT2	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
Стадия IS	Любая pT/ТХ	N0	M0	S1—3
Стадия II	Любая pT/ТХ	N1—3	M0	SX
Стадия IIA	Любая pT/ТХ	N1	M0	S0
	Любая pT/ТХ	N1	M0	S1
Стадия IIB	Любая pT/ТХ	N2	M0	S0
	Любая pT/ТХ	N2	M0	S1
Стадия IIC	Любая pT/ТХ	N3	M0	S0
	Любая pT/ТХ	N3	M0	S1
Стадия III	Любая pT/ТХ	Любая N	M1, M1A	SX
Стадия IIIA	Любая pT/ТХ	Любая N	M1, M1A	S0
	Любая pT/ТХ	Любая N	M1, M1A	S1
Стадия IIIB	Любая pT/ТХ	N1—3	M0	S2
	Любая pT/ТХ	Любая N	M1, M1A	S2
Стадия IIIC	Любая pT/ТХ	N1—3	M0	S3
	Любая pT/ТХ	Любая N	M1, M1A	S3
	Любая pT/ТХ	Любая N	M1B Любая S	

При лечении опухолей яичка применяют хирургический метод, химиотерапию, а также лучевую терапию. Лечение больных начинают с операции — орхофуникулэктомии. Исключение составляют лишь очень большие опухоли, особенно опухоли яичка, задержавшегося в брюшной полости. Здесь возможны предварительное лучевое лечение или химиотерапия.

Вариант органосохраняющей операции в качестве альтернативы орхофуникулэктомии обсуждается при наличии синхронных билатеральных опухолей, метакронных контралатеральных опухолей или опухоли единственного яичка при нормальном уровне тестостерона. Если в резецированном яичке обнаружена внутрипротоковая карцинома, то рекомендуется проведение адьювантной лучевой терапии на оставшуюся часть яичка, как это делается при внутрипротоковой карциноме единственного яичка.

Дальнейший план лечения больных определяется гистологическим строением опухоли.

Опухолевые маркеры необходимо определять перед орхофуникулэктомией и после нее (обычно через 7 дней) для оценки времени их полужизни (норма для АФП < 7 дней, β-ХГ < 3 дней).

Больным семиномами одного гистологического типа при I стадии заболевания и отсутствии метастазов после орхофуникулэктомии с целью профилактики метастазов проводят облучение зон регионарного метастазирования либо курсы химиотерапии. При облучении больных семиномой

I стадии в зону лучевого воздействия включают парааортальные и паракавальные лимфатические узлы и подвздошные лимфатические узлы на стороне расположения опухоли. Обычно используют фигурные поля сложной конфигурации. Верхняя граница зоны облучения находится на уровне ТХI, нижняя — по нижнему краю запирающего отверстия. В объем облучения включают лимфатические узлы в области почечной ножки на одноименной стороне. Латеральные границы парааортального поля должны находиться на 1 см латеральнее поперечных отростков позвонков. Облучение проводят разовыми очаговыми дозами 1,8—2 Гр до суммарной очаговой дозы 20—25 Гр. Блоками защищают головку бедра, контралатеральное яичко. Контралатеральное яичко должно быть защищено от рассеянного излучения свинцовой пластиной толщиной не менее 1 см.

Облучение зон паховых лимфатических узлов с одного переднего поля проводят при наличии опухолевых клеток в зоне операции по ходу семенного канатика, опухолевой инфильтрации общей влагалищной оболочки яичка и тканей мошонки, а также при выполнении орхифуниктуэктомии чрезмошоночным доступом, если в анамнезе у пациента было низведение яичка по поводу крипторхизма.

При IIА и IIВ стадиях семиномы проводят лучевую терапию на те же области, что и при I стадии. При местно распространенной опухоли с вовлечением мошонки или при использовании мошоночного разреза дополнительно облучают мошонку. Рекомендуются облучение электронами 6—12 МэВ. Суммарная очаговая доза составляет 30 Гр, на зоны поражения дозу доводят до 36—40 Гр.

При лечении семиномы IIС—IIС стадий сочетают полихимиотерапию с лучевой терапией с индивидуальным планированием объема облучения в зависимости от эффективности химиотерапии, локализации и размеров метастазов.

Лучевая терапия при несеминных опухолях малоэффективна. Необходимо отметить, что если после гистологического исследования выставлен диагноз семиномы, но имеется повышенный уровень  $\alpha$ -фетопротеина, подход к дальнейшему лечению такой же, как при лечении несеминных опухолей. Это же относится и к опухолям яичка смешанного типа, содержащим элементы семиномы.

Прогноз при опухолях яичка зависит от стадии заболевания, а также от гистологического строения опухолей и является наиболее благоприятным при семиномах. Показатели 5-летней выживаемости при I стадии — более 95 %, при II стадии — около 95 %, при III стадии — до 75 %, при IV стадии — меньше 10 %.

## 7.14. РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин. Несмотря на успехи профилактических мероприятий, до сих пор ежегодно в мире выявляется около 500 000 новых случаев рака шейки матки. Во всем мире рак шейки матки занимает второе

место у женщин по частоте после рака молочной железы. Это наиболее часто встречающаяся опухоль у женщин в Африке, Центральной Америке, тропической Южной Америке, Китае, Индии и других странах Азии. В Северной Америке и в Европе рак шейки матки по частоте занимает четвертое место.

В России за год диагностируется около 12 000 больных инвазивным раком шейки матки. У значительной части пациенток опухоль данной локализации выявляется на поздних стадиях, когда эффективность современных методов лечения резко снижается. Не менее 40 % больных умирает в ближайшие годы после окончания первичного лечения от прогрессирования заболевания.

В этиологии рака шейки матки значительную роль играют экзогенные факторы, среди которых особое значение придается особенностям сексуальной и генеративной функций. У больных раком шейки матки отмечают более раннее начало и большую длительность половой жизни по сравнению с контрольными группами. Риск заболевания возрастает по мере увеличения числа сексуальных партнеров, особенно высока заболеваемость раком шейки матки среди проституток. Риск рака шейки матки возрастает десятикратно для женщин, имевших 6 и более сексуальных партнеров, или при начале половой жизни ранее 15 лет. Беспорядочность половой жизни партнера-мужчины также увеличивает риск заболевания рака шейки матки для женщины. В последнее время сообщается о росте заболеваемости среди молодых женщин. Рак шейки матки во многих развивающихся странах поражает женщин из малообеспеченных социально-экономических групп населения. Как правило, это женщины в возрасте 40—55 лет, имеющие до 15 детей (в среднем — 6—7), преимущественно необразованные и проживающие в сельской местности. У больных раком шейки матки повышена частота нахождения антител к вирусу простого герпеса серотипа 2, цитомегаловируса, а также к вирусам папилломы человека типов 16 и 18.

В 90—95 % опухоль имеет гистологическое строение плоскоклеточного рака различной степени зрелости, в 5—8 % — аденокарциномы.

Рак шейки матки у большинства больных отличается «ортодоксальным» клиническим течением. Прогрессия дисплазии и преинвазивного рака приводит к формированию микроинвазивной опухоли. Превращение в инвазивный рак обычно сопровождается снижением дифференцировки опухоли. Возникновение регионарных метастазов — важный момент клинического развития опухоли. При I стадии заболевания частота метастазов в лимфатических узлах таза составляет 15—20 %; при II — 25—30 %; при III — 40—50 %; при IV стадии — 60—80 %. При изучении результатов патологоанатомических исследований установлено, что ведущим осложнением было сдавление мочеточников на двух уровнях: параметральными инфильтратами и конгломератами в области узлов таза или метастазами в поясничных лимфатических узлах. В 75 % наблюдений была отмечена гнойная инфекция мочевых путей, причем в 22 % случаев непосредственной причиной смерти была уремия. Истощение и интоксикация отмечены в 58 %, перитонит — в 8 % случаев. По образному выражению Я. В. Бохмана, рак шейки матки в большинстве случаев «убивает чужими руками», при этом главную роль играют осложнения со стороны мочевыводящих путей.

**TNM Клиническая классификация****T — Первичная опухоль**

TX — Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 — Первичная опухоль не определяется

Tis — Преинвазивная карцинома (*carcinoma in situ*)

T1 — Рак шейки матки, ограниченный маткой (распространение на тело не учитывается)

T1A — Инвазивная карцинома, диагностируется только микроскопически.

Все опухоли, определяемые макроскопически, даже при поверхностном распространении, оцениваются T1B/стадия IB

T1A1 — Инвазия стромы не более 3,0 мм в глубину и 7,0 мм по горизонтали

T1A2 — Инвазия стромы вглубь до 5,0 мм, горизонтальное распространение до 7,0 мм

T1B — Клинически видимая опухоль, ограниченная шейкой, или микроскопическая опухоль больше T1A2/IA2

T1B1 — Клинически определяемая опухоль до 4,0 см в наибольшем измерении

T1B2 — Клинически определяемая опухоль более 4,0 см в наибольшем измерении

T2 — Опухоль шейки с распространением на матку, но без прорастания стенки таза или нижней трети влагалища

T2A — Без инвазии параметрия

T2B — С инвазией параметрия

T3 — Рак шейки с распространением на стенку таза и/или вовлечением нижней трети влагалища, и/или приводит к гидронефрозу, или не функционирующей почке

T3A — Опухоль поражает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенку таза

T3B — Опухоль распространяется на стенку таза и/или приводит к гидронефрозу или не функционирующей почке

T4 — Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки и/или распространяется далее малого таза

*Примечание.* Наличие буллезного отека недостаточно для классификации опухоли как T4.

**N — Регионарные лимфатические узлы**

Регионарными являются лимфатические узлы, расположенные около шейки и тела матки, подчревные (внутренние подвздошные, обтураторные), общие и наружные подвздошные, прекрестцовые и боковые сакральные

NX — Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 — Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов

N1 — Метастазы в регионарных лимфатических узлах

**M — Отдаленные метастазы**

MX — Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

место у женщин по частоте после рака молочной железы. Это наиболее часто встречающаяся опухоль у женщин в Африке, Центральной Америке, тропической Южной Америке, Китае, Индии и других странах Азии. В Северной Америке и в Европе рак шейки матки по частоте занимает четвертое место.

В России за год диагностируется около 12 000 больных инвазивным раком шейки матки. У значительной части пациенток опухоль данной локализации выявляется на поздних стадиях, когда эффективность современных методов лечения резко снижается. Не менее 40 % больных умирает в ближайшие годы после окончания первичного лечения от прогрессирования заболевания.

В этиологии рака шейки матки значительную роль играют экзогенные факторы, среди которых особое значение придается особенностям сексуальной и генеративной функций. У больных раком шейки матки отмечают более раннее начало и бóльшую длительность половой жизни по сравнению с контрольными группами. Риск заболевания возрастает по мере увеличения числа сексуальных партнеров, особенно высока заболеваемость раком шейки матки среди проституток. Риск рака шейки матки возрастает десятикратно для женщин, имевших 6 и более сексуальных партнеров, или при начале половой жизни ранее 15 лет. Беспорядочность половой жизни партнера-мужчины также увеличивает риск заболевания рака шейки матки для женщины. В последнее время сообщается о росте заболеваемости среди молодых женщин. Рак шейки матки во многих развивающихся странах поражает женщин из малообеспеченных социально-экономических групп населения. Как правило, это женщины в возрасте 40—55 лет, имеющие до 15 детей (в среднем — 6—7), преимущественно необразованные и проживающие в сельской местности. У больных раком шейки матки повышена частота нахождения антител к вирусу простого герпеса серотипа 2, цитомегаловируса, а также к вирусам папилломы человека типов 16 и 18.

В 90—95 % опухоль имеет гистологическое строение плоскоклеточного рака различной степени зрелости, в 5—8 % — аденокарциномы.

Рак шейки матки у большинства больных отличается «ортодоксальным» клиническим течением. Прогрессия дисплазии и преинвазивного рака приводит к формированию микроинвазивной опухоли. Превращение в инвазивный рак обычно сопровождается снижением дифференцировки опухоли. Возникновение регионарных метастазов — важный момент клинического развития опухоли. При I стадии заболевания частота метастазов в лимфатических узлах таза составляет 15—20 %; при II — 25—30 %; при III — 40—50 %; при IV стадии — 60—80 %. При изучении результатов патологоанатомических исследований установлено, что ведущим осложнением было сдавление мочеточников на двух уровнях: параметральными инфильтратами и конгломератами в области узлов таза или метастазами в поясничных лимфатических узлах. В 75 % наблюдений была отмечена гнойная инфекция мочевых путей, причем в 22 % случаев непосредственной причиной смерти была уремия. Истощение и интоксикация отмечены в 58 %, перитонит — в 8 % случаев. По образному выражению Я. В. Бохмана, рак шейки матки в большинстве случаев «убивает чужими руками», при этом главную роль играют осложнения со стороны мочевыводящих путей.

**TNM Клиническая классификация****T — Первичная опухоль**

TX — Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 — Первичная опухоль не определяется

Tis — Преинвазивная карцинома (*carcinoma in situ*)

T1 — Рак шейки матки, ограниченный маткой (распространение на тело не учитывается)

T1A — Инвазивная карцинома, диагностируется только микроскопически.

Все опухоли, определяемые макроскопически, даже при поверхностном распространении, оцениваются T1B/стадия IB

T1A1 — Инвазия стромы не более 3,0 мм в глубину и 7,0 мм по горизонтали

T1A2 — Инвазия стромы вглубь до 5,0 мм, горизонтальное распространение до 7,0 мм

T1B — Клинически видимая опухоль, ограниченная шейкой, или микроскопическая опухоль больше T1A2/IA2

T1B1 — Клинически определяемая опухоль до 4,0 см в наибольшем измерении

T1B2 — Клинически определяемая опухоль более 4,0 см в наибольшем измерении

T2 — Опухоль шейки с распространением на матку, но без прорастания стенки таза или нижней трети влагалища

T2A — Без инвазии параметрия

T2B — С инвазией параметрия

T3 — Рак шейки с распространением на стенку таза и/или вовлечением нижней трети влагалища, и/или приводит к гидронефрозу, или не функционирующей почке

T3A — Опухоль поражает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенку таза

T3B — Опухоль распространяется на стенку таза и/или приводит к гидронефрозу или не функционирующей почке

T4 — Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки и/или распространяется далее малого таза

*Примечание.* Наличие буллезного отека недостаточно для классификации опухоли как T4.

**N — Регионарные лимфатические узлы**

Регионарными являются лимфатические узлы, расположенные около шейки и тела матки, подчревные (внутренние подвздошные, обтураторные), общие и наружные подвздошные, прекрестцовые и боковые сакральные

NX — Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 — Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов

N1 — Метастазы в регионарных лимфатических узлах

**M — Отдаленные метастазы**

MX — Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 — Нет признаков отдаленных метастазов

M1 — Имеются отдаленные метастазы

#### Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1A	N0	M0
Стадия IA1	T1A1	N0	M0
Стадия IA2	T1A2	N0	M0
Стадия IB	T1B	N0	M0
Стадия IB1	T1B1	N0	M0
Стадия IB2	T1B2	N0	M0
Стадия IIA	T2A	N0	M0
Стадия IIB	T2B	N0	M0
Стадия IIIA	T3A	N0	M0
Стадия IIIB	T1,T2,T3A N1	M0	
	T3B	Любая N	M0
Стадия IVA	T4	Любая N	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

В настоящее время основными методами лечения больных раком шейки матки являются хирургический, лучевой и комбинированный.

Хирургическое лечение проводят в основном у больных с ограниченными опухолями шейки матки. Для большинства больных с преинвазивным раком методом выбора является конусовидная электроэксцизия шейки матки. У больных с преинвазивным раком экстирпацию матки выполняют по следующим основным показаниям:

- 1) возраст старше 50 лет;
- 2) преимущественная локализация опухоли в шеечном канале;
- 3) распространенный анапластический вариант опухоли с вращением в железы;
- 4) отсутствие в препарате после проведенной ранее конизации участков, свободных от преинвазивного рака (особенно по линии разреза);
- 5) техническая невозможность выполнить широкую электроэксцизию (коническая или укороченная шейка матки при сглаженных влагалищных сводах);
- 6) сочетание преинвазивного рака с миомой матки или опухолями придатков.

В случаях перехода преинвазивного рака на влагалищные своды показана экстирпация матки с верхней третью влагалища. Практически все больные преинвазивным раком шейки матки могут быть излечены.

Оперативное вмешательство широко используется и при лечении больных инвазивным раком шейки матки. Стандартным объемом операции является расширенная экстирпация матки (операция Вертгейма). Операция Вертгейма относится к числу наиболее серьезных онкологических вмешательств; нередко она осложняется повреждением мочевыводящих путей, возникновением так называемых лимфатических кист и лимфостаза.

Комбинированный метод лечения состоит из двух компонентов: хирургического и лучевого, последовательность применения которых может быть различной.

Показаниями к комбинированному лечению являются: IV стадия заболевания (большая экзофитная опухоль; неблагоприятные прогностические факторы; инвазия, превышающая 10 мм), II стадия в тех случаях, когда опухоль сочетается с беременностью и гинекологическими заболеваниями (воспалительный процесс придатков; опухоли матки и яичников), III стадия с поражением регионарных лимфатических узлов (метастатический вариант), невозможность проведения сочетанного лучевого лечения, а также резистентность опухоли к облучению, выявленная при проведении лучевой терапии.

При IV стадии последовательность методов лечения не оказывает существенного влияния на его результативность. Между тем оперативное вмешательство в качестве первого этапа лечения технически проще выполнимо и, соответственно, более эффективно.

Предоперационная лучевая терапия показана при больших экзофитных опухолях (IV стадия); обоснованных подозрениях на метастазы в регионарные лимфатические узлы; некоторых вариантах II стадии рака шейки матки у молодых женщин (переход опухоли на ближайшие к матке отделы параметральной клетчатки или свода влагалища). Основными вариантами предоперационной лучевой терапии являются следующие:

1. Дистанционное облучение первичного очага и зон регионарного метастазирования в статическом или подвижном режиме. Разовые поглощенные дозы составляют 2 Гр, суммарные — порядка 30 Гр. Операция выполняется через 12—14 дней после завершения облучения.

2. Дистанционное облучение тазовых лимфатических узлов через статические поля, разовая очаговая доза в точках В — 4 Гр, суммарная — 16 Гр. На первичный опухолевый очаг до и после дистанционного облучения проводят внутриволостное воздействие по 5—7 Гр в точке А за фракцию. Операцию проводят через 3—7 дней по окончании лучевой терапии.

3. Интенсивное концентрированное дистанционное облучение в подвижном режиме, разовая очаговая доза — 5—6 Гр, суммарная — 20—24 Гр. Расширенную экстирпацию матки проводят на второй-третий день после облучения.

Цель послеоперационного облучения — воздействие на опухолевые клетки, оставшиеся в зоне операции, а также на субклинические очаги поражения. Послеоперационную лучевую терапию осуществляют также у больных, имевших противопоказания к предоперационному облучению, при наличии глубокой инвазии опухоли и при метастазах в регионарные лимфатические узлы, выявленных при гистологическом исследовании удаленного препарата. Достоинством послеоперационного облучения является его целенаправленность, обусловленная четким представлением о распространенности опухолевого процесса.

Послеоперационную дистанционную лучевую терапию проводят с помощью источников высоких энергий (гамма-терапия, линейные ускорите-

ли электронов с энергией тормозного излучения 5—20 МэВ) в статическом или подвижном режиме. Разовые поглощенные дозы при этом обычно составляют 2 Гр, суммарные — 40—46 Гр.

При наличии неблагоприятных прогностических признаков (низкая дифференцировка опухоли, глубокая инвазия, распространение на тело матки, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах) послеоперационная дистанционная лучевая терапия дополняется профилактическим облучением стенок влагалища. При этом разовые дозы на глубине 0,5—1 см составляют около 5 Гр, суммарные — 30—35 Гр. Внутриполостное облучение проводят с ритмом два раза в неделю в дни, свободные от дистанционной лучевой терапии.

Самостоятельная сочетанная лучевая терапия является основным методом лечения, при этом почти у 75% пациенток лучевая терапия — единственный метод лечения.

Эффективность лучевой терапии неуклонно повышается, что является результатом внедрения новых достижений ядерной физики и клинической дозиметрии, однако до сих пор 30—45% больных раком шейки матки погибает от основного заболевания, а у 10—30% пациенток формируются лучевые повреждения, в первую очередь мочевого пузыря и прямой кишки.

Проводят сочетанную лучевую терапию, включающую внутриполостное и дистанционное облучение. Главная цель внутриполостного лучевого воздействия — разрушение первичного опухолевого очага. Оптимальное распределение дозы от внутриполостного облучения достигается размещением источников в полости матки и овоидов в сводах влагалища (рис. 43). Доза при этом рассчитывается на опорную точку А, располагающуюся на 2 см вверх от латерального свода влагалища и на 2 см вбок от оси цервикального канала. Точка В расположена в 5 см от центральной оси таза и анатомически соответствует группе запирательных лимфатических узлов.

Радиоактивные источники размещаются в аппликаторах, которые вводят в полость матки и влагалище. Аппликаторы могут представлять собой просто резиновую внутриматочную трубку и овоиды, вводимые в свода влагалища, либо специальные металлические или пластиковые аппликаторы с современными приспособлениями для последовательного введения.

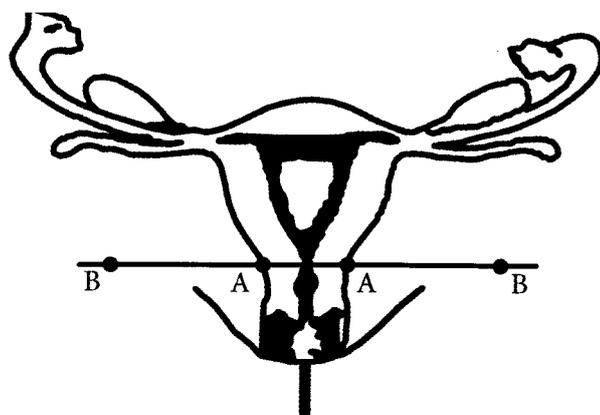


Рис. 43. Рак шейки матки. Точки учета доз на фронтальной схеме матки

галища, либо специальные металлические или пластиковые аппликаторы с современными приспособлениями для последовательного введения.

Для внутриполостной лучевой терапии используются  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{60}\text{Co}$ . Аппараты «Агат-В», «Агат-В3», «Агат-ВУ» обеспечивают автоматизацию всего технологического цикла облучения на основе применения средств современной

микропроцессорной техники. Эти средства включают в себя систему сигнализации, радиационного контроля, дистанционного компьютерного управления полипозиционным перемещением высокоактивных источников, а также наблюдения за больным в процессе сеанса облучения.

В зависимости от активности источников методики внутриволостного облучения проводят с низкой мощностью дозы (НМД), при которой мощность дозы в точке А составляет 50—70 сГр/ч; средней (СМД) — 15—20 сГр/мин и высокой мощности дозы (ВМД) — более 200 сГр/мин. Физическая доза при переходе от НМД к СМД и ВМД соответственно уменьшается на 10—15 % и на 35—40 %, что позволяет достичь примерно равного биологического эффекта.

Суммарная очаговая доза от внутриволостного облучения в точках А зависит от стадии заболевания и мощности дозы ионизирующего излучения. При использовании источников НМД у больных I стадии рекомендуется подводить СОД порядка 60—70 Гр, при II стадии — 70—75 Гр, при III стадии — 80—90 Гр.

Дистанционное облучение проводят на зоны регионарного метастазирования, на краевые отделы первичной опухоли, а в некоторых клинических ситуациях — на область первичного очага.

Источниками дистанционного облучения являются линейные ускорители и гамма-терапевтические аппараты. Облучение осуществляют в статическом или подвижном режимах. Разовые поглощенные дозы составляют 2—3 Гр, суммарные — 40—46 Гр.

При местно распространенном раке шейки матки дистанционное облучение на первом этапе может проводиться с двух встречных открытых полей до достижения суммарной очаговой дозы 20—30 Гр. Затем мочевого пузыря, прямая кишка и первичный очаг экранируются (формирующие блоки, поля сложной конфигурации, методики 4-польного облучения) и доза на точку В доводится до 40—46 Гр (рис. 44). При проведении лучевой терапии у больных I—II стадии первичный опухолевый очаг облучается преимущественно за счет внутриволостных источников. В этих случаях экранирование очага и смежных органов проводится с самого начала облучения.

Применение в качестве радиомодификатора метронидазола, растворенного в диметилсульфоксиде (ДМСО), позволило повысить пятилетнюю выживаемость больных II стадии на 13 %, III стадии — на 23 %.

ДМСО проявляет свои протекторные свойства, как при самостоятельном применении, так и в качес-

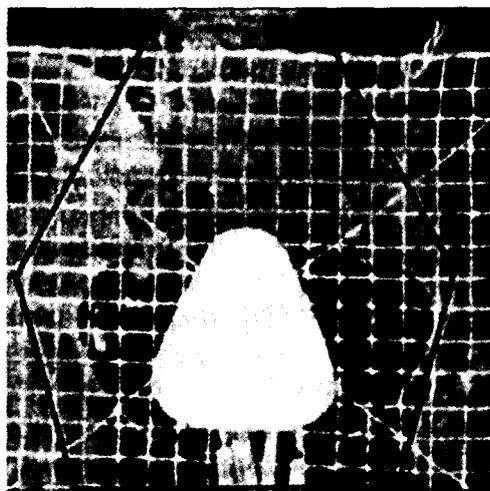


Рис. 44. Рак шейки матки. Дистанционное облучение с использованием формирующего блока (схема фронтального сечения тела)

тве растворителя метронидазола. Частота лучевых повреждений прямой кишки и мочевого пузыря при использовании ДМСО снижается в 4—6 раз. При этом удается полностью избежать тяжелых (язвенных или фистульных) лучевых повреждений.

При I стадии рака шейки матки 5-летняя выживаемость колеблется от 73 до 97,5 %. При II стадии, согласно статистическим данным, охватывающим результаты лечения в крупных клиниках мира, 5-летняя выживаемость больных в среднем составляет 48—50 %.

При III стадии злокачественного процесса 5-летняя выживаемость варьирует от 12,5—35 до 63—69,1 %, и при IV стадии — от 0 до 29,2 %.

### 7.15. РАК ЭНДОМЕТРИЯ (РАК ТЕЛА МАТКИ)

Частота рака эндометрия в последние годы неуклонно возрастает. Рак эндометрия в структуре заболеваемости опухолями женских половых органов занимает около 17,5 %. Показатели заболеваемости раком эндометрия увеличились с 6—7 в 1970 г. до 14—16 на 100 000 женщин в 2004 г.; ежегодный прирост заболеваемости составляет 8—10 %. Увеличение частоты рака эндометрия отмечается преимущественно в странах с высоким экономическим уровнем жизни.

В России за последние 20 лет заболеваемость раком эндометрия увеличилась в 2 раза. Рост заболеваемости связывается с повышением материального уровня жизни, изменением принципов питания (увеличением использования мяса и животных жиров), широким неконтролируемым применением контрацептивов и медикаментов гормональной природы, а также с увеличением общей продолжительности жизни женщин. Летальность от рака эндометрия составляет в мире 4,1; в Европе — 5,7; в России — 5,9 на 100 000 женского населения.

Рак эндометрия является гормонозависимой опухолью, в патогенезе заболевания особую роль играют эстрогены, которые в норме вызывают пролиферативные изменения эндометрия, а при недостаточном влиянии прогестерона приводят к развитию гиперпластических процессов. Основной причиной гиперэстрогении является нарушение овуляции. Клинически это часто проявляется в виде ановуляторных маточных кровотечений. Причина возникновения ювенильных и климактерических кровотечений — персистенция фолликулов, которая создает длительную, повышенную секрецию эстрогенов при низком уровне секреции прогестерона. В этих условиях в эндометрии происходят изменения, свойственные железистой гиперплазии.

Основной симптом рака эндометрия — маточные кровотечения, которые встречаются у 95—98 % больных. В далеко зашедших случаях беспокоят боли, которые связаны с компрессией запирательного или седалищного нерва лимфогенными метастазами или опухолевыми инфильтратами.

Основной путь метастазирования рака эндометрия — лимфатический, при этом в отличие от рака шейки матки поясничные лимфатические узлы

поражаются не реже, чем тазовые. Частота лимфогенных метастазов зависит от степени дифференцировки опухоли, ее локализации, патогенетического варианта, возраста больных, а также глубины инвазии. Отдаленные метастазы выявляются в легких, яичниках, костях скелета.

Аденокарцинома составляет более 90 % всех злокачественных опухолей эндометрия. В зависимости от степени гистологической дифференцировки аденокарцинома эндометрия делится на три основных варианта: высокодифференцированный рак, умеренно дифференцированный, в том числе железисто-солидный рак, низкодифференцированный рак. Высокодифференцированные формы выявляются у 67 % больных, умеренно дифференцированные — у 20 %, и низкодифференцированные — у 9 % пациентов.

#### **TNM Клиническая классификация**

##### **T — Первичная опухоль**

TX — Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 — Первичная опухоль не определяется

Tis — Преинвазивная карцинома (*carcinoma in situ*)

T1 — Опухоль ограничена телом матки

T1A — Опухоль ограничена эндометрием

T1B — Опухоль распространяется не менее чем на половину миометрия

T1C — Опухоль распространяется больше чем на половину миометрия

T2 — Опухоль распространяется на шейку, но не за пределы матки

T2A — Вовлечены только эндоцервикальные железы

T2B — Инвазия стромы шейки

T3 и/или N1 — Местное и/или регионарное распространение как в T3A, B N1

T3A — Опухоль вовлекает серозу и/или яичник (прямое распространение или метастазы) и/или раковые клетки в асците или промывных водах

T3B — Опухоль распространяется на влагалище (прямое или метастазы)

N1 — Метастазы в тазовые и/или парааортальные лимфатические узлы

T4 — Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря и/или толстой кишки

*Примечание.* Присутствия буллезного отека недостаточно для отнесения опухоли к T4.

##### **N — Регионарные лимфатические узлы**

NX — Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 — Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов

N1 — Метастазы в регионарных лимфатических узлах

##### **M — Отдаленные метастазы**

MX — Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 — Нет признаков отдаленных метастазов

M1 — Имеются отдаленные метастазы

**Группировка по стадиям**

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1A	N0	M0
Стадия IB	T1B	N0	M0
Стадия IC	T1C	N0	M0
Стадия IIA	T2A	N0	M0
Стадия IIB	T2B	N0	M0
Стадия IIIA	T3A	N0	M0
Стадия IIIB	T3B	N0	M0
Стадия IIIC	T1, T2, T3	N1	M0
Стадия IVA	T4	Любая N	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Ведущими методами лечения больных раком эндометрия являются хирургический и комбинированный. При хирургическом лечении больных раком эндометрия используют три вида оперативного вмешательства: простая гистерэктомия; модифицированная расширенная гистерэктомия по Я. В. Бохману и операции Вертгейма.

Простая экстирпация матки может быть выполнена при локализованной (T1—2N0M0), дифференцированной (G1—2) опухоли, а также при наличии у больной серьезной сопутствующей патологии. Модифицированную экстирпацию (гистерэктомия с придатками и тазовыми лимфатическими узлами) выполняется при локализованных (T1—2N0M0) опухолях сниженной дифференцировки (G2—3), а также при местно распространенном (T3AN1M0) процессе независимо от степени дифференцировки опухоли (G1—3). В случаях значительного местного распространения опухоли (T2—3N1M0), перехода ее на цервикальный канал необходимой становится операция Вертгейма.

Комбинированный метод считается основным при лечении больных I—II стадий рака эндометрия с проведением предоперационного или послеоперационного облучения, однако у 18—20 % больных раком эндометрия лучевая терапия является самостоятельным и единственным методом лечения.

Основные принципы лучевой терапии больных раком эндометрия:

1) подведение дозы порядка 55—60 Гр от внутриволостного облучения по наружному контуру матки;

2) сочетанная лучевая терапия (внутриполостное + дистанционное облучение) при наличии неблагоприятных прогностических факторов (тотальное поражение полости матки, переход опухоли на цервикальный канал, выход ее за пределы органа, а также при низкой (G3) дифференцировке новообразования);

3) проведение внутриволостного профилактического облучения стенок влагалища у больных с неблагоприятными факторами прогноза;

4) сочетание лучевой терапии с гормональными препаратами (прогестинами) у больных с новообразованиями высокой и умеренной степени дифференцировки;

5) локальное применение электроакцепторных соединений (метронидазола) перед сеансами внутриполостного облучения.

При предлучевой подготовке больных к проведению внутриполостного облучения проводят гистероцервикографию (ГЦГ). При этом выполняют рентгенограммы в двух перпендикулярных проекциях. На прямых рентгенограммах оценивают состояние

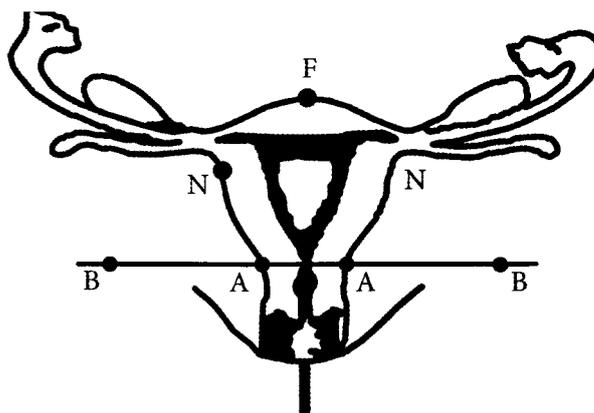


Рис. 45. Рак тела матки. Точки учета доз на фронтальной схеме матки

боковых контуров полости матки, а также ее поперечный размер. На гистерограмме в боковой проекции оценивают состояние передней и задней стенки матки, определяют длину полости матки от внутреннего зева до дна. С помощью УЗИ определяют наружные контуры матки. После выполнения ГЦГ для каждой больной изготавливают фронтальную схему сечения матки, которая служит основой планирования облучения.

Нормировку разовой поглощенной дозы от внутриполостного облучения проводят в 5 точках. Целью внутриполостного облучения является подведение дозы терапевтического уровня ко всему объему матки, поэтому нормировка доз осуществляется не только в стандартных точках А, соответствующих области внутреннего зева, но и в точках N, расположенных на наиболее удаленных друг от друга боковых стенках матки, и в точке F, расположенной в центре дна матки. Внутриполостная лучевая терапия осуществляется на аппаратах «Агат-В» и «Агат-ВУ» два раза в неделю с разовой дозой в опорной точке 5 Гр до суммарных доз по периметру матки порядка 55—60 Гр.

При каждом сеансе внутриполостного облучения регистрируется поглощенная доза в каждой точке учета (рис. 45).

Пятилетняя выживаемость больных РЭ после проведения лучевой терапии в качестве самостоятельного метода лечения составляет при I стадии 57—86%; при II стадии — 53—77%; при III стадии — 37—45%; и при IV стадии — 25%.

## 7.16. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ВУЛЬВЫ

Злокачественные опухоли вульвы составляют от 2,5 до 5% среди всех онкогинекологических заболеваний, уступая по частоте только раку шейки, тела матки и яичников. Средний возраст больных раком вульвы высок по сравнению с другими злокачественными опухолями репродуктивной системы. В постменопаузе заболеваемость возрастает, а у женщин старше 85 лет частота рака вульвы почти сравнивается с уровнем заболеваемости

раком шейки и тела матки. Следует отметить, что средний возраст больных лейкоплакией и краурозом вульвы, на фоне которых чаще всего возникает рак, на 10 лет меньше, чем у больных со злокачественной опухолью вульвы. Эти цифры дают представление о темпах перерождения предраковой патологии данной локализации.

По форме роста выделяют экзофитную, эндофитную и инфильтративно-отечную. Чаще всего встречается экзофитная форма роста, опухоль имеет вид «цветной капусты» или грибовидную форму. Она может иметь ножку, но чаще широким основанием инфильтрирует подлежащие ткани. При эндофитной форме роста опухоль выглядит в виде язвы и не выступает над поверхностью кожно-слизистых покровов.

Характерной особенностью рака вульвы является развитие нескольких очагов малигнизации, которые возникают синхронно или метастхронно. Этот признак отличает рак вульвы от других злокачественных опухолей женских половых органов и соответствует особенностям рака кожи.

Примерно у половины больных раком вульвы до начала лечения пахово-бедренные лимфатические узлы уже поражены метастазами. Частота регионарных метастазов зависит от величины первичной опухоли. По мере увеличения глубины инвазии опухоли частота регионарных метастазов увеличивается.

TNM — классификация злокачественных опухолей вульвы применяется только для первичного рака вульвы. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза. Рак вульвы, распространяющийся на влагалище, классифицируется как рак вульвы.

Регионарными лимфатическими узлами являются бедренные и паховые.

#### **TNM Клиническая классификация**

**T — Первичная опухоль**

TX — Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 — Первичная опухоль не определяется

Tis — Преинвазивная карцинома (*carcinoma in situ*)

T1 — Опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, не более 2 см в наибольшем измерении

T1A — Опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью до 2 см в наибольшем измерении с инвазией стромы не более 1,0 см\*

T1B — Опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, до 2 см в наибольшем измерении с инвазией больше 1,0 см\*

T2 — Опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью более 2 см в наибольшем измерении

T3 — Опухоль распространяется на любую из следующих структур: нижнюю уретру, влагалище, анальное кольцо

T4 — Опухоль распространяется на любую из следующих структур: слизистую оболочку мочевого пузыря, слизистую оболочку верхней части уретры, слизистую оболочку прямой кишки или опухоль фиксирована к кости

*Примечание.* \*Глубина инвазии определяется как распространение опухоли от эпителиально-стромального соединения прилежащих наиболее поверхностных дермальных сосочков до наиболее глубокой точки инвазии.

**N — Регионарные лимфатические узлы**

NX — Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 — Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов

N1 — Метастазы в регионарных лимфатических узлах с одной стороны

N2 — Метастазы в регионарных лимфатических узлах с обеих сторон

**M — Отдаленные метастазы**

MX — Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 — Нет признаков отдаленных метастазов

M1 — Имеются отдаленные метастазы (включая метастазы в лимфатические узлы таза)

**Группировка по стадиям**

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IA	T1A	N0	M0
Стадия IB	T1B	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0,N1	M0
Стадия IVA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4	Любая N	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Наиболее эффективным методом лечения рака вульвы является комбинированный метод. Предоперационное облучение применяется в основном при III стадии заболевания (T3N0—2M0), а также у некоторых больных при II стадии при больших опухолях клитора, задней спайки и промежности. Методом выбора лучевой терапии рака вульвы в настоящее время единодушно признается облучение электронами с энергией 10—15 МэВ. При предоперационном облучении в зону воздействия включают область первичной опухоли, разовые дозы на ложе новообразования составляют порядка 3 Гр, суммарные — 35—40 Гр.

Применение доз более высокого порядка при предоперационном облучении почти всегда ведет к развитию лучевого вульвита, что увеличивает сроки между облучением и операцией, а также существенно повышает риск послеоперационных осложнений. При гамма-облучении, которое может проводиться в отсутствие электронной терапии, суммарные дозы обычно составляют 30—35 Гр. В случаях распространения опухолевого процесса на влагалище или уретру дистанционное облучение дополняют внутривлагалищной гамма-терапией. В зависимости от особенностей распространения опухоли внутривлагалищное облучение осуществляется либо эндовагинально

(аппарат типа «Агат-В», установка излучающей системы вдоль оси влагалища, разовая доза на поверхность слизистой — 5—7 Гр, ритм облучения — 1—2 раза в неделю, суммарная поглощенная доза — 45—60 Гр), либо эндоретрально в аналогичном режиме.

Через 3—5 недель после завершения предоперационного облучения выполняют расширенную одномоментную вульвэктомии и пахово-бедренную лимфаденэктомию. У пациенток с распространенными новообразованиями лечение может быть дополнено послеоперационным облучением зоны вульвэктомии. Суммарные дозы при этом обычно не превышают 30—40 Гр.

Комбинированный метод с послеоперационным облучением применяется при II—III стадиях после радикальной операции, при I—III стадиях после операций, радикальность которых вызывает сомнения, а также при рецидивах заболевания.

Послеоперационная лучевая терапия осуществляется быстрыми электронами с энергией 10—15 МэВ, а при отсутствии такой возможности — посредством гамма-терапии. Зона вульвэктомии подвергается облучению через 2—4 недели после операции, разовые дозы составляют обычно около 2 Гр, суммарные — 40—50 Гр. Зона регионарных лимфатических узлов подвергается послеоперационному облучению преимущественно после вульвэктомий без лимфаденэктомии. В этих случаях разовые дозы на глубине 4,5—5 см составляют 2—3 Гр, суммарные — 45—55 Гр.

Комбинированное лечение рака вульвы позволяет добиться наиболее высоких и стабильных результатов, однако не у всех больных оно может быть выполнено. Это может быть связано с исходным распространением опухоли, а также с общими противопоказаниями к хирургическому вмешательству. Среди больных раком вульвы, средний возраст которых составляет 68 лет, тяжелые сопутствующие заболевания встречаются весьма часто. В этих условиях лучевая терапия становится единственным методом лечения.

Лучевое лечение больных раком вульвы проводят электронами с энергией 10—15 МэВ. При этой энергии пробег частиц в тканях составляет 5—7,5 см, а 80-процентная изодоза проходит на глубине 3—5 см от поверхности. Граница поля должна отстоять на 2—3 см от видимой границы новообразования. При использовании быстрых электронов применяют режим среднего фракционирования, при котором разовая доза на ложе опухоли составляет 3 Гр, суммарную дозу доводят до 50—60 Гр. При отсутствии возможности облучения быстрыми электронами у больных раком вульвы I—II стадии может быть использована внутритканевая гамма-терапия или близкофокусная рентгенотерапия.

Одновременно с воздействием на первичный очаг проводится облучение регионарных лимфатических узлов. Нормировка дозы осуществляется на глубину 4,5 см. При отсутствии клинических признаков метастазов суммарная доза доводится до 35—40 Гр. В случаях увеличенных, а тем более несмещаемых лимфатических узлов доза от дистанционного облучения доводится до уровня 50—60 Гр.

Ткани наружных половых органов отличаются высокой радиочувствительностью. Лучевая терапия рака вульвы связана с высоким риском луче-

вых повреждений и потому должна проводиться на фоне активных профилактических мероприятий. К их числу относятся тщательная предлучевая подготовка и выверенное дозиметрическое планирование (выбор разовых и суммарных очаговых доз, «расщепление» курса облучения, учет индивидуальных особенностей реакции на облучение опухоли и нормальных тканей).

Кроме того, с самого начала облучения необходимо проводить местную профилактику лучевых повреждений (аппликации мазей, димексида и т. п.). Соблюдение этих правил позволяет свести к минимуму риск возникновения тяжелых лучевых повреждений.

Эффективность лечения рака вульвы определяется в основном степенью исходного распространения опухоли, ее локализацией и гистологическим строением, возрастом больных, а также адекватностью проведенного лечения. При I стадии заболевания показатели 5-летней выживаемости составляют 68—75%; при II — 42—49%; при III — 27—35%; при IV стадии — 3—12%.

Определенные надежды возлагаются на сочетанную лучевую терапию — брахитерапию  $^{192}\text{Ir}$  в сочетании с дистанционной лучевой терапией с использованием нетрадиционных режимов фракционирования дозы.

## 7.17. РАК ВЛАГАЛИЩА

Рак влагалища встречается относительно редко и составляет примерно 1—2% от всех злокачественных опухолей женских половых органов. В несколько раз чаще наблюдаются метастатические опухоли влагалища.

Рак влагалища имеет три возрастных пика заболеваемости. Первичные опухоли влагалища у детей первых 5 лет представлены ботриоидными эмбриональными рабдомиосаркомками, в 14—20 лет — светлоклеточными аденокарциномами, а в более старших возрастных группах встречаются почти исключительно опухоли плоскоклеточного строения, поэтому при обнаружении у взрослых другого гистотипа опухоли следует прежде всего думать о метастатическом происхождении новообразования.

По правилам Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO) при одновременном обнаружении плоскоклеточного рака шейки матки и влагалища относят данное наблюдение к раку шейки матки. При одновременном поражении опухолью влагалища и вульвы исходной локализацией считается вульва. Средний возраст больных раком влагалища составляет около 62 лет.

У каждой четвертой больной раком шейки матки определяются мультицентрические очаги *Ca in situ* во влагалище. Кроме того, рак влагалища иногда сочетается с раком вульвы и шейки матки. Эти факты являются основой теории «общего опухолевого поля» дистальных отделов женских половых органов, выстланных многослойным плоским эпителием. Под воздействием экзогенных факторов, таких как вирусная инфекция HPV и HPV-2, в различных участках этого опухолевого поля могут возникать дисплазия и инвазивный рак.

Радиоиндуцированный рак влагалища, как правило, возникает у больных, перенесших сочетанную лучевую терапию по поводу рака шейки матки. При этом средний интервал между лучевой терапией рака шейки матки и появлением рака влагалища составляет 14—18 лет. Относительный риск рака влагалища после лучевого лечения рака шейки матки в 300 раз больше, чем в общей популяции.

В начале 70-х гг. отмечено значительное увеличение частоты светлоклеточной аденокарциномы влагалища и шейки матки. Специальные исследования показали, что это заболевание возникает преимущественно у девочек и молодых женщин, матери которых во время беременности получали диэтилстильбэстрол или сходные с ним по химическому строению нестероидные препараты. Эстрогенотерапия при беременности, главным образом в связи с лечением угрожающего выкидыша, была широко распространена в США и некоторых странах Западной Европы в послевоенные годы. Латентный период возникновения рака шейки матки и влагалища составил в среднем 18 лет. Эти данные послужили основанием для запрета применения эстрогенов во время беременности.

Предраковым заболеванием влагалища является дисплазия, которая в зависимости от выраженности делится на легкую, умеренную и тяжелую.

Преинвазивный рак выявляются в среднем на 10—12 лет раньше, чем инвазивный. Он чаще локализуется в верхней трети влагалища и более чем в 50 % наблюдений характеризуется мультицентрическим ростом. Инвазивный плоскоклеточный рак влагалища макроскопически может быть экзофитным, эндофитным или смешанным. Гистологическая структура плоскоклеточного рака представлена тремя формами: ороговевающий, крупноклеточный неороговевающий и мелкоклеточный. Аденокарцинома влагалища у взрослых встречается редко, еще реже регистрируются неэпителиальные злокачественные опухоли влагалища — саркомы и меланомы.

Метастатические опухоли влагалища чаще всего имеют первичным источником рак шейки и тела матки, саркому матки, хорионкарциному, реже рак яичников и гипернефрому. Плоскоклеточные новообразования влагалища, возникающие через 6—30 лет после лучевой терапии рака шейки матки, чаще всего являются первично множественными радиоиндуцированными опухолями.

Преимущественный тип распространения рака влагалища — лимфогенный. Область лимфогенных метастазов определяется локализацией опухоли. При поражении верхней трети влагалища метастазирование происходит, как и при раке шейки матки, в подвздошные и запирательные лимфатические узлы. Опухоли нижней трети влагалища метастазируют, подобно раку вульвы, в пахово-бедренные лимфатические узлы. Относительно редкие опухоли средней трети влагалища могут метастазировать и в лимфатические узлы таза, и в пахово-бедренные. Поскольку во влагалище выражена сеть внутриорганных анастомозов, могут наблюдаться случаи метастазирования опухолей верхней трети влагалища в паховые лимфатические узлы, а нижней трети — в подвздошные.

Регионарными для верхних двух третей влагалища являются тазовые лимфатические узлы, а для нижней трети — паховые лимфатические узлы.

**TNM Клиническая классификация**

**T — первичная опухоль**

TX — Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 — Первичная опухоль не определяется

Tis — Преинвазивная карцинома (*carcinoma in situ*)

T1 — Опухоль ограничена влагалищем

T2 — Опухоль вовлекает паравагинальные ткани, но не распространяется на стенки таза

T3 — Опухоль распространяется на стенки таза

T4 — Опухоль вовлекает слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки и/или распространяется за пределы таза

Примечание. Наличие буллезного отека недостаточно для классификации опухоли как T4.

**N — регионарные лимфатические узлы**

NX — Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 — Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов

N1 — Метастазы в тазовых или паховых лимфатических узлах

**M — Отдаленные метастазы**

MX — Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 — Нет признаков отдаленных метастазов

M1 — Имеются отдаленные метастазы

**Группировка по стадиям**

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Стадия IVA	T4	Любая N	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Лечение рака влагалища зависит от степени распространенности злокачественного новообразования.

Лучевая терапия преинвазивного рака влагалища в настоящее время применяется главным образом в тех случаях, когда предшествующее лечение (локальная химиотерапия, лазерная или криодеструкция и др.) было неэффективным, либо при возникновении рецидива заболевания. В этих клинических ситуациях используют внутривлагалищное облучение, которое в нашей стране осуществляется преимущественно на аппаратах типа «Агат-В» или «Агат-ВУ». Обычно источники излучения располагаются по всей длине влагалища (преинвазивный рак нередко бывает мультицентрическим), нормировка дозы

производится на поверхность слизистой органа. Облучение всех стенок влагалища осуществляют до суммарной дозы порядка 30—35 Гр. Затем в тех случаях, когда процесс носит ограниченный характер, облучение локализуется на область клинически выраженного поражения. Для этого источники, находящиеся в кольпостате, экранируются с одной стороны специальным свинцовым фильтром, входящим в стандартный комплект аппарата для внутриполостного облучения. Протяженность облучения по длине влагалища также сокращается таким образом, чтобы активные концы источников либо область прохождения одного препарата (аппарат «Агат-ВУ») на 1,5—2 см превышала длину поражения с каждой из его сторон. Режим фракционирования остается прежним, суммарная доза от локализованного облучения доводится до 55—65 Гр. Такое лечение приводит к стойкому излечению у 90—95 % больных *Ca in situ* влагалища и не сопровождается риском серьезных лучевых повреждений.

Основным методом лечения инвазивного рака влагалища является лучевая терапия, главный компонент которой — внутривлагалищное облучение. Принципы внутривлагалищного лечения инвазивного рака влагалища близко соответствуют используемым для *Ca in situ*. К основным отличительным особенностям можно отнести необходимость подведения более высоких суммарных доз. Так, тотальное облучение всех стенок влагалища осуществляется до уровня доз порядка 55—65 Гр, оптимальным режимом фракционирования является облучение два раза в неделю по 5—6 Гр на слизистую. При наличии остаточной опухоли к концу облучения воздействие может быть локализовано (укорочение излучающей системы, использование свинцового фильтра) с доведением суммарной дозы до 70—80 Гр. Дальнейшее увеличение дозы не ведет к улучшению результатов лечения и чревато риском серьезных лучевых осложнений.

Дистанционное облучение у больных раком влагалища применяют преимущественно при II и III стадиях заболевания. В случаях локализации опухоли в верхних отделах органа облучению подвергают группы тазовых лимфатических узлов. Разовые дозы обычно составляют около 2 Гр, суммарные — 40—46 Гр. При опухолях, располагающихся в нижней трети влагалища, дистанционному лучевому воздействию подвергаются группы пахово-бедренных лимфатических узлов. Нормировку дозы осуществляют на глубину 4—5 см, облучение проводят с двух передних полей, разовые дозы — 2—3 Гр, суммарные — 42—46 Гр. При наличии увеличенных конгломератов лимфатических узлов суммарные дозы могут быть доведены до 55—60 Гр.

Показания к хирургическому лечению больных раком влагалища возникают довольно редко. При локализации опухоли в верхней трети влагалища у больных молодого и среднего возраста может выполняться расширенная гистерэктомия с удалением половины влагалища. В случаях выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах после завершения лучевой терапии первичной опухоли и уверенности в ее полном излечении может выполняться регионарная лимфаденэктомия.

Эффективность лечения больных раком влагалища прежде всего зависит от степени исходного распространения опухоли. Самостоятельное хирургическое лечение эффективно при I стадии заболевания и локализации опу-

холи в верхних отделах органа. В этих случаях расширенная гистерэктомия с удалением верхней половины влагалища обеспечивает показатели 5-летней выживаемости порядка 80—85 %. В случаях местно распространенных новообразований хирургическое вмешательство не обеспечивает радикального удаления опухоли даже при прорастании в подлежащие ткани на 1—2 см.

5-летняя выживаемость после лучевой терапии при I стадии составляет порядка 65—70 %, при II — 60—65 %, при III — 25—37 %, при IV стадии — 0—3 %.

В целом принципы лучевой терапии рака влагалища можно сформулировать следующим образом. При I стадии лечение ограничивается проведением внутривлагалищного облучения до суммарной дозы 60—70 Гр. При II и III стадиях внутривлагалищное облучение сочетается с дистанционным. У больных IV стадии паллиативная лучевая терапия состоит из равномерного облучения малого таза с противоположащих открытых полей до суммарной дозы 45—50 Гр, внутривлагалищное воздействие осуществляется по индивидуальному плану.

Регионарная химиотерапия рака влагалища может стать существенным дополнением лучевого воздействия. Более молодой, чем при раке вульвы, возраст больных, хорошее кровоснабжение органа являются предпосылками успешного использования интервенционных вмешательств.

Локальная гипертермия также может служить методом усиления повреждающего действия ионизирующего излучения. Сочетание же внутриартериальной химиотерапии, локальной гипертермии и селективной гипергликемии при раке влагалища может оказаться столь же эффективным, как у больных с опухолями малого таза других локализаций.

Модификация радиочувствительности нормальных и опухолевых тканей также представляет реальный резерв повышения эффективности лечения. При раке влагалища применение модификаторов, особенно местное, может улучшить показатели выживаемости больных раком влагалища в той же степени, как это было у пациенток раком шейки матки.

В целом результаты лечения при раке влагалища в основном определяются эффективностью лучевой терапии, поэтому возможности улучшения этих результатов теснейшим образом связаны с перспективами развития методов лучевого лечения.

## 7.18. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ КОСТЕЙ

Злокачественные опухоли костей в структуре онкологической заболеваемости составляют примерно 1 % от всех злокачественных новообразований. Первичные злокачественные опухоли костей наблюдаются в любом возрасте, но чаще всего в 15—40 лет. Среди злокачественных опухолей костей наиболее часто встречается остеогенная саркома (50—60 %), на втором месте — саркома Юинга, далее следуют хондросаркома, фибросаркома и др. У части больных злокачественные опухоли развиваются в результате малигнизации доброкачественных опухолей и диспластических процессов. Значительно чаще первичных опухолей в костях встречаются метастазы различных злокачественных опухолей.

**TNM — Клиническая классификация**

Классификация применима для всех первичных злокачественных опухолей костей, за исключением злокачественной лимфомы, множественной миеломы, поверхностной/юкстакортикальной остео- и юкстакортикальной хондросаркомы. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза, позволяющее определить морфологический тип опухоли и степень злокачественности.

**Регионарные лимфатические узлы**

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы, соответствующие локализации первичной опухоли. Поражение регионарных лимфатических узлов наблюдается редко; в случае, когда их состояние невозможно определить клинически или морфологически, они классифицируются как N0, а не NX или pNX.

**T — Первичная опухоль**

TX — Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 — Первичная опухоль не определяется

T1 — Опухоль до 8 см в наибольшем измерении

T2 — Опухоль более 8 см в наибольшем измерении

T3 — Прерывистая опухоль в первично пораженной кости

**N — Регионарные лимфатические узлы**

NX — Недостаточно данных для определения регионарных лимфатических узлов

N0 — Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 — Регионарные лимфатические узлы поражены метастазами

**M — Отдаленные метастазы**

MX — Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 — Нет признаков отдаленных метастазов

M1 — Имеются отдаленные метастазы

M1A — Метастазы в легких

M1B — Метастазы в других органах и тканях

**G — Гистопатологическая дифференцировка**

Опухоли делятся на высокодифференцированные (низкая степень злокачественности) и низкодифференцированные (высокая степень злокачественности). Саркома Юинга оценивается как низкодифференцированная.

**Группировка по стадиям**

Стадия IA	T1	N0, NX	M0	Низкая степень злокачественности
Стадия IB	T2	N0, NX	M0	Низкая степень злокачественности
Стадия IIA	T1	0, NX	M0	Высокая степень злокачественности
Стадия IIB	T2	N0, NX	M0	Высокая степень злокачественности

Стадия III	T3	N0, NX	M0	Любая степень злокачественности
Стадия IVA	Любая T	N0, NX	M1A	Любая степень злокачественности
Стадия IVB	Любая T	N1	Любая M	Любая степень злокачественности
Любая	T Любая N		M1B	Любая степень злокачественности

Основными методами лечения опухолей костей являются комбинированный с использованием химио — и/или лучевой терапии и операции, а также их различных сочетаний. Выбор лечения зависит от гистологического типа опухоли, степени ее злокачественности, размеров, локализации и распространенности. Учитывается степень чувствительности к химиотерапии и облучению.

**Опухоль Юинга** локализуется преимущественно в диафизах длинных трубчатых костей, но встречается и в плоских и коротких трубчатых костях. Опухоль чувствительна к облучению, но проведение только лучевой терапии даже в комбинации с операцией не приводит к стойким результатам. Современные принципы лечения состоят в сочетании химиотерапии, облучения и операции, при этом иногда применяют органосохраняющие операции. Благодаря такому сочетанию методов лечения показатели 5-летней выживаемости больных выросли с 4—5 до 60 %.

Обычно проводят химиотерапию, после чего решают вопрос об объеме хирургического вмешательства. Если после индукционной химиотерапии объем регрессии опухоли не позволяет выполнить радикальную органосохраняющую операцию, продолжают химиотерапию и одновременно проводят предоперационную лучевую терапию в суммарной очаговой дозе 45—50 Гр. Операцию выполняют после стихания лучевых реакций.

Если в результате индукционной химиотерапии получена полная или значительная клиническая регрессия опухоли, в дальнейшем можно сделать выбор между операцией и лучевой терапией в туморицидных дозах — 60—66 Гр в режиме классического фракционирования, продолжая при этом химиотерапию (см. рис. 46 на цв. вклейке).

После операции может быть проведена лучевая терапия у пациентов, которым не проводилась предоперационная лучевая терапия. Показания к ее проведению определяются видом оперативного вмешательства (радикальное, нерадикальное), степенью регресса опухоли под влиянием предоперационной химиотерапии.

Лучевую терапию проводят с паллиативной целью, подводя к первичному очагу 56—66 Гр, при метастазах в легких — облучение легких до СОД 12 Гр и дополнительное локальное облучение метастазов в СОД до 30 Гр. При полной регрессии метастатических очагов в легких на фоне проводимой химиотерапии проводят облучение обоих легких в дозе не более 12—13 Гр.

Паллиативное и симптоматическое облучение проводят при *хондросаркоме, остеогенной саркоме*, хотя основным методом лечения этих опухолей

является хирургический, а при остеогенной саркоме — хирургический и химиотерапевтический. Лучевую терапию применяют при расположении опухоли в костях таза или позвоночнике.

### 7.19. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАСТАЗОВ В КОСТИ

Лучевая терапия является одним из наиболее эффективных методов лечения костных метастазов. Облучение не только обладает высоким обезболивающим эффектом, но и применяется для профилактики патологических переломов костей. Облучение пораженных позвонков может уменьшить или предупредить компрессию спинного мозга. В результате облучения костных метастазов наблюдается не только задержка роста опухоли, но и уничтожение метастаза с восстановлением костной структуры или развитием остеосклероза на месте деструктивного процесса.

При облучении пораженных метастазами позвонков в поле лучевого воздействия включаются рядом расположенные позвонки. Наиболее часто используется режим фракционирования по 4—5 Гр в сутки, 5—6 фракций до суммарных доз 20—28 Гр, что изоэффективно дозам 36—40 Гр. При локализации метастазов в шейном отделе позвоночника разовую дозу обычно уменьшают до 3 Гр и доводят облучение до СОД 18—21 Гр. При локализованном поражении позвонка СОД может быть увеличена до 45—50 Гр, при этом облучение проводят в режиме обычного фракционирования разовой дозой 2 Гр 5 раз в неделю.

При множественном поражении ребер, трубчатых костей или костей таза, позвоночника и выраженных болях у ослабленных больных применяют 2—3 облучения разовыми дозами 6—8 Гр с интервалом между ними 2—3 дня.

При лечении больных с метастазами в кости скелета проводится не только дистанционная локальная лучевая терапия, но и системная радионуклидная терапия препаратами  $^{89}\text{Sr}$ -хлорида, самария оксабифора  $^{153}\text{Sm}$ . При генерализованных формах рака молочной железы, предстательной железы с множественными костными метастазами внутривенно вводят самарий оксабифор,  $^{153}\text{Sm}$  из расчета 37 МБк на 1 кг массы тела или внутривенно 150 МБк  $^{89}\text{Sr}$ -хлорида. Проводится лучевая гипофизэктомия: протонная — путем однократного воздействия в дозе 80—120 Гр; или фотонная — разовыми дозами 9 Гр 3 раза в неделю до суммарной дозы 54—63 Гр.

### 7.20. ЛИМФОМА ХОДЖКИНА (ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ)

Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз) — опухолевое заболевание лимфатической системы, симптомы которого впервые описал Т. Hodgkin в 1832 г. Заболеваемость в России составляет 2,3 случая на 100 000 населения. Болеют лимфомой Ходжкина люди любого возраста, несколько чаще мужчины. Пик заболеваемости приходится на возраст 15—40 лет. В насто-

ящее время успехи в лечении лимфогранулематоза позволяют считать его потенциально излечимым онкологическим заболеванием.

Диагноз устанавливают исключительно при гистологическом исследовании ткани опухоли, полученной в результате биопсии. При гистологическом исследовании обнаруживают специфические многоядерные клетки Штернберга (синонимы — «клетка Березовского—Штернберга» или «Штернберга—Рид»). В сложных случаях проводят иммунофенотипирование.

В Международной морфологической классификации лимфом (ВОЗ, 2001) по иммуноморфологическим характеристикам выделяют 4 гистологических варианта классической лимфомы Ходжкина:

- 1) богатый лимфоцитами (5—6 %);
- 2) нодулярный (узловатый) склероз (30—45 %);
- 3) смешанно-клеточный (35—50 %);
- 4) лимфоидное истощение — до 10 %.

Отдельно выделена небольшая группа больных, имеющая сходную с классической лимфомой Ходжкина морфологическую характеристику, но иную иммунологическую. Эта форма болезни имеет наиболее благоприятный прогноз и получила название «нодулярная с лимфоидным преобладанием лимфома Ходжкина».

В течение лимфогранулематоза выделяют четыре стадии согласно классификации, принятой в 1971 г. на конференции, проходившей в городе Энн Арбор (США).

### **Классификация стадий лимфогранулематоза**

#### **Клиническое стадирование**

**Стадия I** — поражение лимфатических узлов одной области (I) или локализованное поражение одного экстралимфатического органа либо ткани (I<sub>E</sub>).

**Стадия II** — поражение лимфатических узлов двух или более областей по одну сторону диафрагмы (II) или локализованное поражение экстралимфатического органа либо ткани и их регионарных лимфатических узлов (а) с поражением или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы (II<sub>E</sub>).

*Примечание.* Количество пораженных лимфатических областей может указываться следующим образом (II<sub>2</sub>).

**Стадия III** — поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа/ткани (III<sub>E</sub>) или с поражением селезенки (III<sub>S</sub>) либо поражение того и другого (III<sub>S+E</sub>).

**Стадия IV** — диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов, с поражением или без поражения лимфатических узлов; или изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (нерегинарных) лимфатических узлов.

*Примечание.* Причина отнесения больного к IV стадии дополнительно обозначается определенным буквенным символом, соответствующим пораженному органу или ткани.

Каждая стадия должна быть разделена на А и В в зависимости от отсутствия (А) или наличия (В) общих симптомов. Среди них:

- 1) необъяснимая потеря массы тела более чем на 10 % за последние 6 месяцев до обращения к врачу;
- 2) необъяснимые подъемы температуры выше 38 °С;
- 3) ночные поты.

В начале XX в. лимфогранулематоз относили к практически неизлечимым заболеваниям. Впоследствии результаты лечения лимфогранулематоза стали называть «символом успехов лучевой терапии». Лучевая терапия в настоящее время применяется на разных этапах течения заболевания в сочетании с различными другими методами лечения.

В 1928 г. R. Gilbert предложил облучать не только увеличенные лимфатические узлы, но и смежные с ними области, то есть зоны субклинического поражения. В дальнейшем V. Peters внедрила облучение большими полями, а Н. Kaplan впервые применил облучение больных с локальными стадиями лимфогранулематоза по радикальной программе на медицинском ускорителе. При этом ранее считавшимся фатальным заболеванием были получены 75 % 6-летней безрецидивной выживаемости у больных локализованными формами.

С 70-х гг. XX века в специализированных клиниках стали применять многопольное или мантиевидное облучение в зависимости от наличия необходимых источников излучения. В России также была налажена методика облучения через фигурные поля сложной конфигурации, предложенная в 1962 г. Н. Kaplan. В ЦНИРРИ (Л. П. Симбирцева) проводили облучение больных на линейном ускорителе встречными полями больших размеров (40 × 40 см) через индивидуально изготовленные матрицы с экранированием критически важных органов. В ведущих центрах Москвы (А. С. Павлов, И. А. Переслегин, Е. М. Филькова, Г. Д. Байсоголов) использовалась радикальная программа с применением и многопольной методики облучения лимфатических коллекторов.

В настоящее время выбор метода лечения ориентирован на прогноз — благоприятный, промежуточный и неблагоприятный.

К благоприятной прогностической группе относят больных с IA и IIA стадиями без факторов риска. Лучевая терапия в качестве самостоятельного лечения применяется у этих больных, однако часто облучение проводят через 2—3 нед после завершения 2—4 курсов ПХТ. Облучению подвергают зоны исходного поражения в дозе 30—36 Гр. Режим облучения — 5 раз в неделю, разовая доза — 1,8 Гр. Суммарная очаговая доза зависит от эффекта химиотерапии: при полной регрессии опухоли — 30 Гр, при частичной — 36 Гр. На зоны исходно больших конгломератов СОД доводят до 40 Гр. Пациенткам молодого возраста, у которых имеется поражение подвздошных лимфатических узлов, возможно сохранение детородной функции путем хирургического перемещения яичников из зоны облучения.

К больным промежуточной прогностической группы относят пациентов с I и II стадиями и наличием хотя бы одного фактора риска:

- массивное поражение средостения: МТИ (медиастинально-торакальный индекс)  $\geq 0,33$  (по данным рентгенографии) или опухоль средостения  $\geq 7,5$  см (по данным КТ);
- массивное поражение селезенки (наличие пяти и более очагов, диффузная инфильтрация органа);
- экстранодальное поражение;
- СОЭ  $\geq 30$  мм/ч в стадии Б и СОЭ  $\geq 50$  мм/ч в стадии А;
- поражение трех и более лимфатических областей;
- наличие отдельных лимфатических узлов диаметром  $> 5$  см или конгломерата лимфатических узлов размером  $> 10$  см;
- возраст  $> 60$  лет.

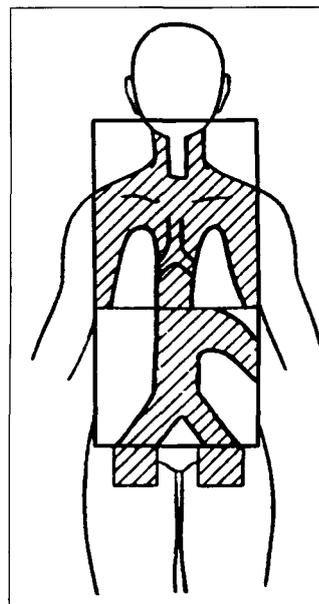
Лечение больных этой группы начинают с проведения 4 курсов ПХТ, затем через 2—3 нед после завершения химиотерапии осуществляют облучение зон исходного поражения в СОД 30—36 Гр. Облучение проводят 5 раз в неделю, разовая доза — 1,8 Гр. СОД зависит от эффекта химиотерапии: при полной регрессии опухоли — 30 Гр, при частичной — 36 Гр. На зоны исходно больших конгломератов СОД может быть доведена до 40 Гр.

К группе с неблагоприятным прогнозом относят больных с III и IV стадиями заболевания. Лечение таких больных начинают с проведения не менее 8 курсов ПХТ. Через 3 нед после окончания ПХТ проводят следующие варианты объемов облучения:

- исходные большие массивы (первичные размеры опухоли  $> 7,5$  см) и не полностью регрессировавшие очаги отдельных зон исходного поражения (остаточные патологически измененные лимфатические узлы после 8 курсов химиотерапии) в СОД 30—36 Гр;
- все исходные очаги;
- исходные очаги и профилактическое облучение смежных зон;
- тотальное облучение лимфатических узлов или субтотальное (без подвздошных и паховых зон) нодальное облучение (рис. 47);
- радикальная программа с профилактическим облучением легких и/или печени.

Облучение проводят 5 раз в неделю, разовая доза — 1,8 Гр. Очаги поражения скелета также подвергают облучению.

При возникновении рецидивов лимфомы Ходжкина используют химиолучевое лечение, причем у больных с локальным рецидивом в ранее не облученной или недостаточно облученной зоне можно применить только облучение. Кроме того, облучение сочетают с высокодозной химиотерапией в период подготовки к трансплантации стволовых кроветворных клеток.



**Рис. 47.** Лимфома Ходжкина. Схема облучения через фигурные поля сложной конфигурации

В первой половине XX в. показатели 5-летней выживаемости при лимфогранулематозе составляли около 5%. При проведении современных программ лечения 20-летняя безрецидивная выживаемость больных лимфомой Ходжкина составляет 60%, при этом в группе больных с локальными стадиями эти показатели достигают 80—90%.

## 7.21. НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

Неходжкинские лимфомы являются гетерогенной группой неопластических заболеваний, происходящих из клеток лимфатической (иммунной) системы. Прогноз зависит от вида, стадии лимфомы и колеблется от благополучного (продолжительность жизни — до 20 лет) до крайне неблагоприятного (продолжительность жизни — менее 1 года).

Причина возникновения лимфом остается неизвестной. Среди факторов риска рассматриваются ионизирующая радиация, химические канцерогены, вирусы.

Больные лимфомой часто страдают инфекционными заболеваниями в связи с тем, что опухолевые клетки подавляют развитие аналогичных нормальных клеток и вызывают иммунодефицитное состояние. В настоящее время увеличивается число больных неходжкинскими лимфомами среди заболевших СПИДом.

В 2001 г. была принята классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которой сегодня пользуются в большинстве стран мира. Диагноз лимфомы может быть установлен только при исследовании морфологического субстрата, полученного при биопсии опухоли. Увеличение лимфатического узла без видимых причин до размера более 1 см и существование такого увеличенного узла более 1 мес является основанием для выполнения биопсии.

По распространенности пораженных лимфатических узлов определяют стадию заболевания. Неходжкинские лимфомы подразделяются на стадии так же, как и лимфома Ходжкина [Энн Арбор, 1971].

Неходжкинские лимфомы имеют много подвидов, которые отличаются по гистологической картине, клиническим проявлениям. В зависимости от течения болезни принято различать индолентные и агрессивные лимфомы. Индолентные лимфомы имеют медленное и благоприятное течение. Таких пациентов часто длительное время наблюдают без специального лечения. Агрессивные лимфомы характеризуются быстрым прогрессированием, большим количеством симптомов и требуют немедленного начала лечения. Встречаются лимфомы с промежуточными характеристиками; лимфомы, при которых поражаются органы и ткани без поражения лимфатических узлов, называются экстранодальными.

Современные программы лечения включают полихимиотерапию и лучевую терапию. При отсутствии лейкемизации (поражения костного мозга) заболевания, обычно сопровождающейся цитопенией, проводят интенсивную полихимиотерапию с последующей трансплантацией аутологичного кост-

ного мозга, заготовленного у больного до проведения интенсивного лечения. Иногда применяют аллогенную трансплантацию костного мозга.

Лечение индолентной лимфомы начинают при появлении первых признаков прогрессирования заболевания. При местно распространенных стадиях часто используют облучение пораженных лимфатических узлов. При генерализованных стадиях проводят химиолучевое лечение.

Агрессивные и высокоагрессивные лимфомы требуют проведения химиотерапии, как при острых лимфобластных лейкозах.

В настоящее время на фоне современных возможностей полихимиотерапии имеется тенденция к снижению ранее принятых объемов облучения до облучения пораженных зон, крупных очагов, а также к уменьшению разовых очаговых доз до 1,7—1,8 Гр при обычном фракционировании или до 1,2—1,3 Гр 2 раза в день через 4 ч при мультифракционировании. Суммарные дозы на пораженные лимфатические узлы — 36 Гр, на непораженные области при радикальном облучении — не больше 30 Гр. На исходно крупные очаги и оставшиеся после ПХТ рекомендуется подводить СОД 42—44 Гр.

При I—II стадиях НХЛ низкой степени злокачественности при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов проводят радикальную лучевую терапию с облучением лимфатических коллекторов выше и ниже диафрагмы через фигурные поля сложной индивидуальной конфигурации в суммарных очаговых дозах 30—36 Гр. При наличии неблагоприятных прогностических факторов радикальную лучевую терапию проводят после 2—3 циклов ПХТ.

У больных III—IV стадий НХЛ низкой степени злокачественности, которые чаще всего являются фолликулярными, радикальная лучевая терапия также эффективна, так как фолликулярная лимфома очень чувствительна к облучению.

Пациентам с III—IV стадией НХЛ высокой степени злокачественности проводят облучение исходно пораженных очагов после достижения полной ремиссии после ПХТ.

Облучение применяют при лечении экстранодальных форм НХЛ. Уровень разовых и суммарных очаговых доз зависят от органа, подвергаемого облучению. При облучении легких РОД составляет 1—1,2 Гр, СОД — 16—18 Гр на одно легкое тотально, СОД на оба легких тотально — 7—8 Гр, на очаг в легком СОД доводят до 30—36 Гр. Облучение печени проводят с использованием РОД 1,5 Гр до СОД 22—24 Гр на всю печень. Очаги поражения кости облучают разовыми дозами 2 Гр, суммарными — 36—38 Гр. Облучение всей почки проводят разовыми дозами 1,5 Гр до СОД 15 Гр на всю почку, а на патологический очаг в почке подводят СОД 32—36 Гр. Головной и спинной мозг облучают разовыми дозами 1,5—1,8 Гр до СОД 22—24 Гр, очаги в ЦНС облучают в суммарных дозах 40 Гр. Лучевую терапию используют при лечении больных лимфомой желудка, орбиты, кожи, гортани, слюнных желез, щитовидной железы, мочевого пузыря, молочной железы, органов желудочно-кишечного тракта. В ЦНИРРИ (Н. В. Ильин) разработан способ тотального электронного облучения лимфомы кожи на ЛУЭ.

Начаты разработки радиоиммунотерапии лимфом путем применения моноклональных антител, меченных  $^{131}\text{I}$ .

При лечении рецидивов НХЛ в ЦНИРРИ (Н. В. Ильин) в качестве альтернативы ПХТ используют субтотальное облучение тела разовой дозой 1 Гр до СОД 5 Гр. При лечении фолликулярных НХЛ в некоторых странах иногда применяют низкодозное тотальное облучение тела по 0,1–0,25 Гр за сеанс, 3–4 фракции в неделю, до СОД 1,5–2 Гр.

## 7.22. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В течение последних 10–20 лет наблюдается тенденция к неуклонному росту заболеваемости первичными и метастатическими опухолями головного мозга. Заболеваемость первичными доброкачественными и злокачественными опухолями головного мозга в настоящее время составляет 10,9–12,8 на 100 000 населения. Среди первичных опухолей головного мозга приблизительно 60 % относятся к злокачественным глиомам. Более половины больных с опухолями головного мозга старше 40 лет. В 2000 г. ВОЗ была принята гистологическая классификация опухолей нервной системы, в которой существует деление на нейроэпителиальные опухоли, опухоли менингеальных оболочек, опухоли селлярной области, герминоклеточные опухоли ЦНС, лимфомы и гемопоэтические новообразования ЦНС, метастатические опухоли.

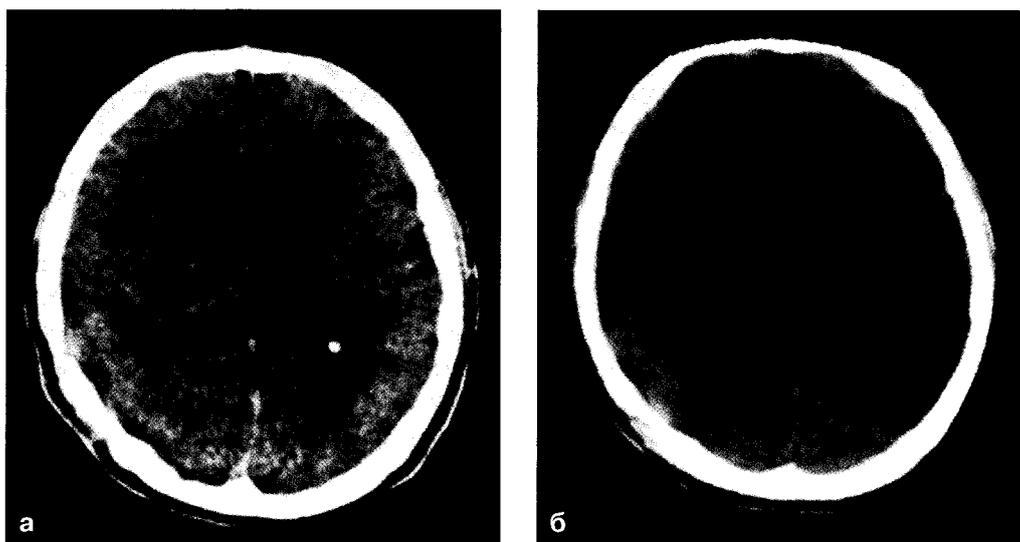
Классическая лучевая терапия супратенториальных опухолей головного мозга применяется в плане комбинированного лечения после операции, а также в случае рецидива заболевания.

Целью послеоперационной лучевой терапии является дополнительное воздействие на опухоль при нерадикальном ее удалении или облучение ложа опухоли после радикальных операций для предупреждения рецидива.

Лучевая терапия глиальных опухолей осуществляется дистанционными и радиохирургическими методами или их сочетанием. Дистанционную лучевую терапию проводят на высокоэнергетических источниках излучения — гамма-терапевтических установках и линейных ускорителях электронов (ЛУЭ). Чаще всего применяется статическое многопольное облучение (см. рис. 48 на цв. вклейке, рис. 49).

Для проведения интраоперационной лучевой терапии используют высокоэнергетические электроны (10–15 МэВ), генерируемые линейными или циклическими ускорителями. Регулированием энергии электронного пучка, подбора различных формирующих поля блоков или тубусов можно добиться точного и максимального облучения опухоли и минимального облучения нормальных тканей.

Во время операции к опухоли за один сеанс облучения подводят суммарную поглощенную дозу 15–20 Гр. Такая доза эквивалентна примерно 40 Гр, подведенным обычным способом — 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю. Однократное облучение опухоли в дозе 15–20 Гр не влияет на течение послеоперационного периода, вызывает гибель большинства субклинических метастазов



**Рис. 49.** Опухоль головного мозга. КТ до (а) и после (б) лучевой терапии. План облучения (в)

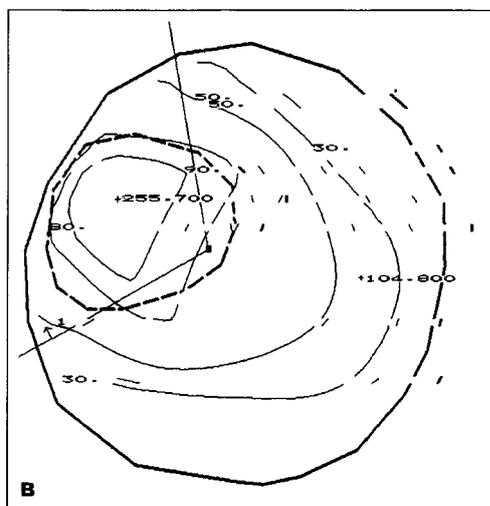
и радиочувствительных клеток, предупреждая диссеминацию жизнеспособных опухолевых клеток во время операции. После удаления опухоли осуществляется обычное послеоперационное облучение до суммарной дозы 60 Гр.

При стереотаксическом радиохирургическом лечении осуществляют прицельное облучение малых мишеней, для чего применяют специальные стереотаксические устройства — «Гамма-нож» (gamma-knife) и «Кибер-нож» (cyber-knife). Используются точные оптические направляющие системы для трехмерной (three-dimensional — 3D) радиотерапии множественными источниками.

Некоторые критерии отбора больных для стереотаксического радиохирургического лечения:

- наличие одного или более метастазов в головном мозге (до 10);
- диаметр очагов — не более 3—3,5 см;
- локализация очагов в функционально важных зонах или в глубинных структурах мозга;
- удовлетворительное физическое и психическое состояние пациентов (по шкале Карновского — не менее 70 баллов).

Ограничение по диаметру очага, а соответственно, и по его объему обусловлено предупреждением развития лучевых повреждений.



Противопоказания к стереотаксическому радиохирургическому вмешательству:

- большие размеры патологического очага (более 3,5 см в диаметре);
- серьезные снижения уровня психического и физического состояния пациента;
- наличие быстро прогрессирующего неврологического дефицита и симптомов дислокации мозга;
- выраженная диссеминация интракраниального метастатического процесса;
- неэффективное лечение экстракраниальных опухолевых очагов.

Суммарная очаговая доза при проведении облучения метастазов зависит от ранее проведенного облучения всего головного мозга. Рекомендуемые дозы после подведения дозы 30 Гр на весь головной мозг: доза по краю опухоли 24 Гр для очагов диаметром менее 20 мм и 18 Гр — для метастазов диаметром более 20 мм.

После проведения стереотаксического радиохирургического вмешательства могут развиваться постлучевые реакции в виде отека в зоне облучения с возможным увеличением как самого очага, так и зоны перифокального отека, а также формирование внутримозговых кист. Применение ПЭТ позволяет провести дифференциальный диагноз между продолженным ростом метастаза и лучевой реакцией.

При лечении некоторых опухолей головного мозга применяют бор-нейтрон-захватную терапию. Используют феномен накопления в опухоли бора ( $^{10}\text{B}$ ), который в результате реакции нейтронного захвата при облучении нейтронами низких энергий (тепловых) выделяет альфа-частицы с высокой поражающей способностью и малой длиной пробега.

Лучевую терапию применяют и при лечении субтенториальных опухолей головного мозга. Медуллобластомы наиболее чувствительны к облучению. Лучевую терапию в качестве самостоятельного вида лечения обычно выполняют после декомпрессии и биопсии опухоли. Медуллобластомы склонны к метастазированию по спинномозговому каналу, поэтому облучению подвергают не только мозжечок, но и весь спинной мозг. Существуют разные варианты облучения. Например, облучение полушарий головного мозга проводят в дозе 30—35 Гр, задней черепной ямки — в суммарной дозе 50—55 Гр, а также всего спинного мозга в дозе около 30 Гр. При других вариантах спинной мозг не облучают до первого рецидива по спинномозговому каналу. После подтверждения распространения опухоли облучают спинной мозг в дозах 30—35 Гр.

При проведении операции в зависимости от радикальности хирургического вмешательства облучению подвергают ложе удаленной опухоли или ее неудалимую часть в дозах 45—60 Гр, весь головной мозг — в дозе 30—35 Гр, а также спинной мозг в дозе 30 Гр.

Саркомы мозжечка подвергают облучению в суммарных дозах не менее 60 Гр, доза за фракцию составляет 1,8 Гр.

Больным анапластическими эпендимомы проводят облучение в плане комбинированного лечения после оперативного вмешательства и в сочета-

нии с химиотерапией. Производят облучение области первичного поражения, которое сочетают с облучением всего головного мозга или с учетом распространения опухоли — всего спинного мозга. Суммарные поглощенные дозы в первичной опухоли составляют 45—60 Гр.

Целью облучения увеличенного гипофиза является его разрушение. Чаще всего это связано с наличием аденом. Облучение неизмененного гипофиза является гормональным воздействием при лечении больных генерализованными опухолями молочной железы, предстательной железы при наличии костных метастазов. В большинстве случаев уменьшается выраженность болей, увеличивается на 6—12 мес продолжительность жизни.

Лучевую терапию аденом гипофиза проводят в качестве самостоятельного вида лечения или после хирургического вмешательства с целью предупреждения рецидивов.

Облучение гипофиза осуществляют на гамма-аппаратах и линейных ускорителях электронов (ЛУЭ) в статических и подвижных режимах, а также на синхроциклотронах, формирующих узкие протонные пучки.

Облучение неувеличенного гипофиза проводится через поля небольших размеров (2 × 2 см); при облучении аденом гипофиза, выходящих за пределы турецкого седла, размеры полей подбираются индивидуально.

Статическое облучение проводят через два височных поля или через три поля — два височных и лобное. Обычно облучают два поля в день, разовая доза с двух полей составляет 1,8 Гр. Суммарные поглощенные дозы находятся в интервале 55—70 Гр. Часто используется метод расщепления дозы, при котором необходимую суммарную дозу подводят за два курса с перерывом в 4—6 мес.

Глубокое расположение гипофиза, являющегося небольшим образованием, необходимость тщательного щажения окружающих мозговых тканей требуют применения подвижных методов лучевой терапии или прецизионных, сверхточных воздействий. Проводят подвижное, или ротационное, облучение с углом качания 180°.

При протонной терапии аденом гипофиза используют пучок протонов диаметром 5—10 мм по 50-процентной изодозе. Облучение однократное в течение 8—20 мин. Поглощенные дозы составляют 80—120 Гр. При облучении аденом гипофиза больших размеров выполняют двух- или трехзонное облучение.

### **7.23. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ СПИННОГО МОЗГА**

Лучевая терапия опухолей спинного мозга показана только после оперативного их удаления или с симптоматической целью. В качестве самостоятельного вида лечения облучение проводят в случаях поражения спинного мозга при неходжкинских лимфомах, лимфогранулематозе, эндотелиомах, ангиомах и других процессах, отличающихся радиочувствительностью.

Выполняют дистанционное облучение на высокоэнергетических источниках — гамма-аппаратах и линейных ускорителях электронов. Лучевую те-

рапию осуществляют в статическом или подвижном режиме. При статической лучевой терапии облучение проводят с двух паравертебральных полей с наклоном к продольной оси на  $15-20^\circ$ . Разовая поглощенная доза — 2 Гр, суммарная поглощенная доза зависит от гистологического варианта опухоли, ее размеров и составляет от 40 до 60 Гр.

Ротационное облучение проводят в виде маятникового, с углом качания  $120^\circ$ . Разовые поглощенные дозы также составляют 2 Гр, а суммарные — в зависимости от вида опухоли варьируют от 40 до 60 Гр.

При планировании облучения учитывают, что толерантные дозы применительно к гамма-облучению составляют 57 Гр при облучении участка спинного мозга длиной 20 см и 30 Гр при высоте поля облучения более 20 см.

# ЛУЧЕВЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ

**Лучевые повреждения** — патологические изменения в организме, органах и тканях, развивающиеся в результате воздействия ионизирующего излучения. При проведении лучевой терапии отмечают общие и местные лучевые повреждения. Общие реакции являются ранними изменениями. Местные лучевые повреждения в области локального облучения делят на ранние и поздние. Условно к ранним лучевым повреждениям относят изменения, развившиеся в процессе проведения лучевой терапии и в течение 100 дней после ее окончания. Радиобиологическое обоснование этих сроков включает время, необходимое для восстановления сублетальных повреждений. Лучевые повреждения, которые появляются позже 3 мес, часто спустя многие годы после лучевой терапии, называют поздними, или отдаленными, последствиями облучения.

Рекомендации МКРЗ определяют допустимый уровень частоты лучевых повреждений при проведении лучевой терапии — не более 5%.

В процессе проведения лучевого лечения могут появиться лучевые реакции — изменения, которые проходят в течение 2—4 нед часто без лечения.

У части больных отмечают только ранние или только поздние местные лучевые повреждения. Клиническое проявление и течение лучевых повреждений обусловлены величиной и распределением во времени суммарной поглощенной дозы, а также толерантностью тканей в облучаемом объеме и, повидимому, индивидуальной чувствительностью.

В настоящее время типы нормальных тканей подразделяют на так называемые иерархические, или Н-типа (от англ. hierarchy), и гибкие, или F-типа (от англ. flexible). Первый вид тканей различают по характеру клеток: стволовые, фракции роста, постмитотические зрелые клетки. Процессы при облучении в них протекают быстро, они являются ответственными за появление ранних лучевых повреждений. К ним относятся гемопоэтические клетки, слизистые оболочки, эпителий тонкой кишки. Ткани второго типа состоят из клеток, в которых процессы обновления идут медленно. К ним относятся ткани почки, печени, клетки центральной нервной системы. При облучении тканей гибкого типа возникают поздние лучевые повреждения.

Появление ранних лучевых повреждений связывают с функциональными нарушениями кровообращения, радиационной гибелью клеток и снижением процессов репарации в окружающих опухоль здоровых тканях. Ранние

повреждения в малой степени зависят от величины дозы за фракцию, имеют значение отношения  $\alpha/\beta$  более 10 Гр, при этом укорочение общего времени курса облучения ведет к возрастанию их частоты и степени тяжести. Но ранние повреждения могут быстро регрессировать. Их появление не всегда свидетельствует о возникновении со временем поздних лучевых повреждений.

При развитии поздних лучевых повреждений выявляются морфологические изменения кровеносных и лимфатических сосудов. Постепенно эти изменения приводят к облитерации и тромбозу сосудов, склеротическим и другим изменениям. Появление поздних лучевых повреждений, возникающих спустя 3 мес после окончания лечения, зависит от дозы за фракцию, характеризуется значением отношения  $\alpha/\beta$  от 1 до 5 Гр и не имеет связи с длительностью курса облучения. Поздние лучевые повреждения, как правило, требуют лечения, хотя изменения тканей носят практически необратимый характер.

Уровень необходимых туморицидных доз зачастую превышает уровень толерантности окружающих опухоль тканей и органов.

**Толерантные дозы гамма-излучения для различных органов и тканей при фракционировании дозы по 2 Гр 5 раз в неделю (цит. по М. С. Бардычеву, 1996)**

Орган/ткань	Суммарная очаговая доза, Гр
Кожа	50–65
Подкожная жировая клетчатка	60
Слизистые оболочки полости рта	30
Хрящ	55–60
Кость	80
Головной мозг	40–45
Продолговатый мозг	25
Спинальный мозг	30–45
Лимфатические узлы	50
Сердце	45
Легкое	30
Пищевод	60
Тонкая кишка	35
Мочевой пузырь	60
Прямая кишка	50–60

К основным факторам, влияющим на возникновение и степень тяжести лучевых повреждений, относятся величина и мощность поглощенной дозы; режим фракционирования дозы; объем облучаемых здоровых тканей; исходное состояние организма, облучаемых тканей — сопутствующие заболевания.

Увеличение суммарной дозы ведет к увеличению риска лучевых повреждений. Мощность дозы также прямо (но не линейной зависимостью) связана с вероятностью возникновения поздних повреждений. Режим фракционирования существенно влияет на прогноз лучевых повреждений. Сниже-

ние разовой дозы, суточное дробление дозы, использование расщепленных курсов облучения уменьшают появление поздних лучевых повреждений. Сопутствующие заболевания, которые сопровождаются ухудшением трофических процессов в тканях, такие как сахарный диабет, анемия, а также хронические воспалительные процессы в органах, попадающих в зону облучения, значительно увеличивают риск лучевых повреждений.

В настоящее время наиболее полной считается классификация Радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (RTOG/EORG, 1995). Классификация дополнена критериями Кооперативной группы исследователей для более точной характеристики преимущественно ранних токсических эффектов, так как современная лучевая терапия, как правило, применяется в сочетании с вводящей, одновременной или адъювантной химиотерапией. В классификации повреждения оцениваются по шестибальной шкале от 0 до 5 с учетом степени тяжести их проявлений, при этом символу «0» соответствует отсутствие изменений, а «5» — смерти пациента в результате лучевого повреждения.

## Острые радиационные повреждения (RTOG)

Орган/ткань	0	1	2	3	4
Кожа	Нет изменений по сравнению с исходным состоянием	Фолликулярные слабые или невыраженные эритема; эритема; сухой эпидермит; снижение потоотделения	Болезненная или яркая эритема, островковый влажный эпидермит, умеренный отек	Сливной влажный эпидермит вне кожных складок, отек с вдавлением	Язва, кровотечение, некроз
Слизистые оболочки	То же	Иницированность — может быть легкой боль, не требующая назначения анальгетиков	Островковый мукозит, могущий продуцировать воспалительное серозно-геморрагическое отделяемое, может быть умеренная боль, требующая анальгезии	Сливной фибринозный мукозит; может быть сильная боль, требующая назначения наркотиков	Язва, кровотечение или некроз
Глаз	То же	Легкий конъюнктивит с/без иницированности склер; повышенное слезотечение	Умеренный конъюнктивит с кератитом или без, требующий назначения стероидов и (или) антибиотиков; сухость глаза, требующая назначения искусственных слез; ирит со светобоязнью	Тяжелый кератит с изъязвлением роговицы; обильным снижением слезототы или полей зрения; острая глаукома; панфталмит	Потеря зрения (моноталь или билатеральная)
Ухо	То же	Легкий наружный отит с эритемой, зудом как результатом сухого эпидермита, не требующий лечения. Аудиограмма не изменена по сравнению с исходной	Умеренный наружный отит, требующий локального лечения; серозный средний отит; снижение слуха только при тестировании	Тяжелый наружный отит с отделяемым или влажным эпидермитом; симптомы снижения слуха; шум в ушах, не связанный с приемом лекарств	Глухота
Слюнные железы	Нет изменений по сравнению с исходным состоянием	Легкая сухость рта, небольшое ступение слюны; могут быть незначительные нарушения вкусоощущения, например металлический привкус. Указанные изменения не приводят к смене пищеводного рациона по сравнению с исходным, например к увеличению потребления жидкости во время еды	От умеренной к полной сухости; густая вязкая слюна; заметно нарушен вкус	—	Острый некроз слюнных желез

Продолжение табл.

Орган/ткань	0	1	2	3	4
Глотка и пищевод	То же	Легкая дисфагия или боли при глотании, может потребоваться назначение местных анестетиков или ненаркотических анальгетиков; может потребоваться щадящая диета	Умеренные нарушения или боли при глотании; могут потребоваться наркотические анальгетики; назначение пюре или жидкой пищи	Выраженная дисфагия или боли при глотании, дегидратация или потеря веса более 15% от исходного, требующая назначения питательной трубки, внутривенное введение жидкости или парентеральное питание	Полная обструкция, изъязвление, перфорация, свищ
Гортань	То же	Легкая или переходящая охриплость; кашель, не требующий назначения противокашлевых средств; эритема слизистой	Персистирующая охриплость, но голос сохранен; иррадиирующая боль в ухе, сухое горло, очаговый фибринозный экссудат или незначительный отек черпаловидных хрящей, не требующий назначения наркотиков; кашель, требующий назначения противокашлевых средств	Шепотная речь, боль в горле или иррадиирующая боль в ухе, требующая назначения наркотиков; слизивной фибринозный экссудат, значительный отек черпаловидных хрящей	Существенное нарушение дыхания, стридор или кровохарканье с необходимостью трахеостомии или интубации
Верхние отделы желудочно-кишечного тракта	Нет изменений	Анорексия с потерей массы тела $\leq 5\%$ от исходного, тошнота, не требующая назначения антиэметиков, абдоминальный дискомфорт, не требующий назначения парасимпатолитических средств или анальгетиков	Анорексия с потерей массы тела $\leq 15\%$ от исходного; тошнота и (или) рвота; требующие назначения антиэметиков; абдоминальные боли; требующие назначения анальгетиков	Анорексия с потерей веса $> 15\%$ от исходного или требующая назначения питательной трубки или парентеральной поддержки. Тошнота и (или) рвота, требующие постановки трубки или парентеральной поддержки; сильные абдоминальные боли, несмотря на лечение; рвота кровью или выявленное вздутие петель кишки	Илеус, подострая или острая непроходимость, перфорация, желудочно-кишечное кровотечение, требующее трансфузии; абдоминальная боль, требующая трубной декомпрессии или отведения кишки

Продолжение табл.

Орган/ткань	0	1	2	3	4
Нижние отделы желудочно-кишечного тракта, включая таз	То же	Возросшая частота или изменения в качестве кишечных отравлений, не требующие назначения медикаментов, ректальный дискомфорт, не требующий анальгетиков	Диарея, требующая назначения парасимпатолитиков (например, лomotил); слизистые выделения, не требующие санитарных прокладок; ректальные или абдоминальные боли, требующие назначения анальгетиков	Диарея, требующая парентеральной поддержки; выраженные слизистые или кровавистые выделения, требующие санитарных прокладок; абдоминальное вздутие (при обзорной рентгенографии — вздутие кишечных петель)	Острая или подострая непроходимость, свищ или перфорация; желудочно-кишечное кровотечение; требующее трансфузии; абдоминальные боли или тенезмы, требующие трубной декомпрессии или отведения кишки
Легкие	То же	Незначительные симптомы — сухой кашель или одышка при физическом напряжении	Постоянный кашель, требующий назначения наркотиков, противокашлевых средств; одышка при минимальном усилии, но не в покое	Сильный кашель, не купирующийся назначением наркотиков и противокашлевых средств или одышка в покое; клинические или рентгенологические свидетельства острого пульмонита/могут потребоваться периодическая оксигенотерапия или введение стероидов	Тяжелая дыхательная недостаточность; нерывные оксигенотерапия или вспомогательная вентиляция
Мочеполовая система	Без изменений	Учащенное мочеиспускание или никтурия в два раза более, чем исходные, упорная дизурия, не требующая лекарственной терапии	Мочеиспускание или никтурия не чаще 1 раза в час. Упорная дизурия, спазмы мочевого пузыря, требующие назначения локальных анестетиков (например, пиридиума)	Частота мочеиспускания и никтурия ежечасно или чаще; дизурия, боли в тазу или спазмы мочевого пузыря, требующие регулярного частого назначения наркотиков; макрогематурия с отхождением стустков или без	Гематурия, требующая трансфузий; острая обструкция мочевого пузыря, не связанная с отхождением стустков, изъязвление или некроз

Окончание табл.

Орган/ткань	0	1	2	3	4
Сердце	Без изменений по сравнению с исходным состоянием	Бессимптомные, но объективно зафиксированные на ЭКГ изменения или перикардальная патология без свидетельств другой сердечной патологии	Клиническая симптоматика с изменениями на ЭКГ и рентгенологическими проявлениями застойной сердечной недостаточности или перикардальной патологии; специфического лечения не требуется	Застойная сердечная недостаточность, стенокардия, перикардальная патология, аритмии, не отвечающие на консервативные мероприятия	Застойная сердечная недостаточность, стенокардия, перикардальная патология, аритмии, не отвечающие на консервативные мероприятия
ЦНС	Нет изменений	Полный функциональный статус (т.е. сохранена работоспособность) с минимальными неврологическими находками, лечения не требуется	Существующие неврологические проявления достаточны для того, чтобы потребовался домашний уход; может потребоваться сиделка; лечение, включающее стероиды, могут потребоваться противосудорожные средства	Неврологические проявления, требующие госпитализации для начала лечения	Серьезные неврологические нарушения, включающие параличи, кому или эпилептические припадки более 3 раз в неделю, несмотря на лечение; требуется госпитализация
Гематологические показатели					
Лейкоциты (x1000)	≥4,0	3,0 — <4,0	2,0 — <3,0	1,0 — <2,0	<1,0
Тромбоциты (x1000)	>100	75-≤100	50-<75	25-<50	<25 или спонтанные кровотечения
Нейтрофилы (x1000)	≥1,9	1,5-<1,9	1,0-<1,5	0,5-<1,0	<0,5 или сепсис
Гемоглобин (GM%)	>11	11-9,5	<9,5-7,5	<7,5-5,0	—
Гематокрит (%)	≥32	28-≤32	<28	Требуется гемотрансфузия	—

Шкала оценки поздних лучевых повреждений RTOG/EORTC

Орган/ткань	0	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень	5-я степень
Кожа	Нет изменений	Легкая атрофия, изменения пигментации, небольшая эпиляция	Островковая атрофия, умеренная телеангиоэктазия, тотальная эпиляция	Значительная атрофия, массивная телеангиоэктазия	Изыязвление	Смерть, прямо связанная с поздними радиационными эффектами
Подкожная клетчатка	То же	Легкая индурация (фиброз) и уменьшение количества подкожной жировой клетчатки	Умеренный асимптоматичный фиброз, легкая контрактура в зоне облучения; линейная редукция <100%	Выраженная индурация и уменьшение количества жировой клетчатки; контрактура в зоне облучения >10% в линейном измерении	Некроз	То же
Слизистые оболочки	То же	Нет изменений, сухость	Умеренная атрофия и телеангиоэктазия; мало слизи	Значительная атрофия с полной сухостью	Изыязвление	То же
Слюнные железы	То же	Легкая сухость во рту, хороший ответ на стимуляцию	Умеренная сухость во рту, плохой ответ на стимуляцию	Полная сухость во рту, нет ответа на стимуляцию	Фиброз	То же
Спинальный мозг	То же	Легкий синдром Лермита	Выраженный синдром Лермита	Объективные неврологические находки на уровне облучения или ниже	Моно-, пара-, квадрангиальная	То же
Головной мозг	То же	Легкая головная боль; небольшая летаргия	Умеренная головная боль; выраженная летаргия	Сильные головные боли, выраженная дисфункция ЦНС (частичная потеря силы или дискинезия)	Судорожные припадки или параличи, кома	То же
Глаза	Нет изменений	Бессимптомная катаракта. Малое изъязвление роговицы или кератит	Катаракта с симптомами. Умеренное изъязвление роговицы; небольшая ретинопатия или глаукома	Выраженный кератит, выраженная ретинопатия или отслоение сетчатки	Выраженная глаукома	Панофтальмит/слепота

Продолжение табл.

Орган/ткань	0	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень	5-я степень
Гортань	То же	Осиплость, легкий отек черпаловидных хрящей	Умеренный отек черпаловидных хрящей, хондрит	Выраженный отек, выраженный хондрит	Некроз	
Легкие	То же	Бессимптомное течение или легкие симптомы (сухой кашель), незначительные рентгенологические проявления	Умеренный фиброз и пульмонит с симптомами (сильный кашель), субфебрильная температура, очаговые рентгенологические изменения	Выраженный фиброз или пульмонит, массивные рентгенологические изменения	Выраженная дыхательная недостаточность/непрерывные ингаляции кислорода/вспомогательная вентиляция	
Сердце	То же	Бессимптомное течение или легкие симптомы; переходящая инверсия зубца T и изменения ST; синусовая тахикардия (110 в покое)	Умеренная стенокардия при нагрузке; умеренный перикардит; нормальные размеры сердца; постоянно патологический зубец T и изменения ST, низкий комплекс QRS	Выраженная стенокардия; перикардиальный выпот, констриктивный перикардит, умеренная сердечная недостаточность, увеличение сердца, нарушения ЭКГ	Тампонада/выраженная сердечная недостаточность, выраженный констриктивный перикардит	
Пищевод	То же	Небольшой фиброз, легкое затруднение при глотании твердой пищи, нет боли при глотании	Невозможность нормально принимать твердую пищу, глотание полужидкой пищи, может быть показана дилатация	Выраженный фиброз, невозможность глотания только жидкости; может быть боль при глотании, требуется дилатация	Некроз/перфорация, свищ	
Тонкая/толстая кишка	Нет изменений	Небольшая диарея; легкие спазмы, стул 5 раз в день, небольшие ректальные выделения или кровотечение	Умеренная диарея и спастические боли; стул более 5 раз в день; избыточная ректальная слизь или периодическое кровотечение	Не проходимость или кровотечение, требующие хирургического вмешательства	Некроз/перфорация, свищ	

Окончание табл.

Орган/ткань	0	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень	5-я степень
Печень	То же	Небольшая утомляемость, тошнота, диспепсия, слегка нарушена функция печени	Умеренные симптомы; нарушение некоторых печеночных тестов, нормальный сывороточный альбумин	Печеночная недостаточность с нарушением трудоспособности, существенно нарушены печеночные тесты; низкий альбумин; отеки или асцит	Некроз/печеночная кома или энцефалопатия	
Почки	То же	Преходящая альбуминурия; нет гипертензии; небольшие нарушения функции почек, мочевины 25–35 мг %, креатинин 1,5–1,0 мг %, клиренс креатинина более 75 %	Постоянная умеренная альбуминурия (2+); умеренная гипертензия; нет анемии, связанной с почечными нарушениями; небольшое снижение почечной функции: мочевины >36–60 мг %, клиренс креатинина >50–74 %	Выраженная альбуминурия, значительная гипертензия; постоянная анемия (<10 г %); серьезное нарушение функции почек; мочевины >60 мг %, креатинин >4,0 мг %, клиренс креатинина <50 %	Злокачественная гипертензия. Уремическая кома	
Мочевой пузырь	То же	Легкая атрофия эпителия; легкая телеангиэктазия (микрогематурия)	Умеренно учащенное мочеиспускание, тотальная телеангиэктазия, преходящая макрогематурия	Выраженная частота мочеиспускания и дизурия, выраженная тотальная телеангиэктазия (часто с петехиями); частая гематурия; уменьшение емкости мочевого пузыря (<150 мл)	Некроз/сокращенный мочевой пузырь (емкость — 100 мл). Выраженный геморрагический цистит	
Кости	Нет изменений	Бессимптомные изменения, нет задержки роста, снижение плотности кости	Умеренная боль или хрупкость, задержка роста, неравномерный остеоэктолиз	Выраженная боль или хрупкость, полное прекращение роста кости, массивный остеоэктолиз	Некроз/спонтанный перелом	
Суставы	То же	Небольшая тугоподвижность сустава, легкое ограничение движений	Умеренная тугоподвижность; преходящая или умеренная боль в суставе, ограничение движений	Выраженная тугоподвижность сустава, боль с выраженным ограничением движений	Некроз/полная фиксация	

**Профилактика лучевых повреждений** включает рациональный выбор вида энергии излучения, учет особенностей распределения энергии в облучаемом объеме, а также распределение во времени, использование радиомодификаторов. К профилактическим мерам относятся обязательное лечение хронических сопутствующих заболеваний, назначение витаминов, ферментов, естественных или искусственных антиоксидантных препаратов. Местная профилактика предполагает не только лечение хронических процессов в органах, попадающих в объем облучения, но и дополнительное воздействие препаратами, улучшающими трофику тканей. Важным является лечение ранних лучевых реакций. Доказано защитное действие рационального использования радиомодификаторов.

**Лечение поздних лучевых повреждений.** Лечение поздних лучевых повреждений *кожи* строится с учетом клинической формы повреждения. Высокоэффективно использование низкоинтенсивного лазерного излучения. Применяют стероидные и витаминизированные масла. При лечении лучевого фиброза используют рассасывающие препараты: диметилсульфоксид, лидазу, глюкокортикоиды. Иногда приходится прибегать к радикальному иссечению поврежденных тканей с последующим кожно-пластическим замещением дефекта. В настоящее время лучевые повреждения кожи связывают с ошибками планирования и проведения лучевой терапии.

Для лечения поражений *слизистой полости рта* применяют естественные или искусственные антиоксидантные препараты: токоферол, аскорбиновую кислоту, экстракт элеутерококка, препараты триовит, ионол, дибунол, мексидол. Обязательно назначают щадящую диету, антибактериальную (с учетом индивидуальной чувствительности) и противогрибковую терапию.

В процессе лучевой терапии рака *гортани* целесообразно полоскание горла антисептическими средствами, ингаляции с противовоспалительными и улучшающими репарацию слизистой оболочки препаратами.

В лечении лучевых *пульмонитов* наиболее эффективны применение ингаляций 15—20-процентного раствора диметилсульфоксида, активная антибиотикотерапия, отхаркивающие средства, бронхолитическая терапия, общеукрепляющее лечение.

Лечение лучевых повреждений *сердца* проводят по общим принципам кардиологии в зависимости от вида проявлений осложнений — лечение нарушений ритма, ишемических изменений, симптомов сердечной недостаточности.

При лучевом *эзофагите* рекомендуется прием перед едой свежего сливочного масла, масла облепихи или оливкового масла.

Местное лечение лучевых повреждений *кишки* направлено на снижение воспалительных процессов в поврежденном участке кишки и на стимуляцию репаративных процессов. По рекомендациям М. С. Бардычева — автора многочисленных работ, посвященных профилактике и лечению лучевых повреждений, необходимо в течение недели применять очистительные клизмы с теплым настоем отвара ромашки, затем в течение 2—3 нед утром и вечером вводить с учетом уровня поражения 50—75-процентный раствор

димексида в сочетании с 30 мг преднизолона. В последующие 2—3 нед назначают масляные микроклизмы, мази метилурацила, каратолина, масла шиповника или облепихи. Интенсивные боли в прямой кишке следует купировать свечами метилурацила с новокаином, анестезином, платифиллином и преднизолоном. Ректовагинальные или везиковагинальные свищи диаметром до 1 см обычно при этом лечении закрываются в сроки от 6 до 12 мес. При ректальных свищах большего диаметра необходима операция для вывода сигмовидной кишки с формированием искусственного заднего прохода. При формировании в отдаленных сроках стенозов в облученных сегментах тонкой или толстой кишки проводят соответствующее хирургическое лечение.

Для профилактики возникающей при облучении поддиафрагмальных отделов *диареи* рекомендуются вяжущие и абсорбирующие средства (вяжущий сбор, крахмал, активированный уголь, энтеросорбенты), а для ее купирования используется имодиум. Для снятия *тошноты* и *рвоты* эффективны антиэметики в сочетании с седативными препаратами и витаминами группы В. Показано также назначение антиоксидантов — витаминов А (100 000 ЕД/сут.), С (по 1—2 г 2 раза в день). Для нормализации функции кишечника и профилактики дисбактериоза назначают ферментные препараты (фестал, энзистал, мезимфорте) и бифидумбактерин (хилак-форте, вита-флор и т. п.). Рекомендуется рациональная и щадящая диета с исключением всех раздражающих продуктов (острое, соленое, жареное, специи, крепкие спиртные напитки и т. п.).

Лечение лучевых *циститов* включает интенсивную противовоспалительную терапию и стимуляцию репаративных процессов. Лечение состоит в применении антибиотиков в соответствии с индивидуальной чувствительностью, инстилляциями в мочевого пузыря антисептических растворов и средств, стимулирующих репаративные процессы (растворы протеолитических ферментов, 5-процентного раствора димексида, 10-процентного дибунола или метилурацила). При возникновении стеноза мочеочника проводят бужирование или устанавливают стенты. При нарастании гидронефроза и угрозе уремии показано наложение нефростомы.

При лечении лучевых циститов и ректитов дополнение стандартных схем лечения облучением низкоинтенсивным лазером повысило эффективность лечения лучевых повреждений мочевого пузыря и прямой кишки.

Лучевые *лимфостазы* и слоновость конечностей часто развиваются в результате облучения регионарных лимфатических коллекторов или когда лучевое лечение сочетается с хирургическим (когда удаляются регионарные лимфатические коллекторы). Лечение заключается в восстановлении путей лимфооттока с помощью микрохирургического лимфовенозного шунтирования.

Особое значение поддерживающей неспецифической лекарственной терапии должно придаваться *при крупнопольном облучении*. Для борьбы с панцитопенией назначают соответствующую гемостимулирующую терапию (дексаметазон, препараты колониестимулирующего фактора). Всем больным показано назначение антиагрегантов и средств, улучшающих

микроциркуляцию (трентал, курантил, теаникол, эскузан). Для купирования лучевых реакций эффективна также низкоинтенсивная системная лазертерапия.

В плане снижения риска лучевых повреждений важными представляются стратегические подходы к использованию методов и средств, снижающих влияние пострadiационных эффектов на нормальные ткани, таких как лазерное излучение, гипокситерапия и другие радиопротекторы и иммуномодуляторы.

# ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ НЕОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

При лучевой терапии неопухолевых заболеваний применяют так называемые малые дозы облучения — 1,5—2,0 Гр при острых и 3,0—10,0 Гр при хронических процессах. Облучение обычно проводят 3 раза в неделю. Разовые дозы при лечении острых заболеваний составляют 0,2—0,3 Гр, при хронических — 0,5—0,7 Гр.

В результате в области облучения малыми дозами наблюдаются следующие местные процессы:

- противовоспалительный эффект;
- десенсибилизирующий эффект;
- уменьшение или исчезновение болей;
- антиспастический эффект;
- антисекреторный;
- заживление без образования келоидных рубцов;
- восстановление нарушенных трофических процессов.

Лучевая терапия показана в тех случаях, когда имеется резистентность к другим видам лечения или когда облучение имеет заведомые преимущества перед другими видами терапии, например хороший косметический эффект при заживлении, легкая переносимость лечения, локальность воздействия и др.

Показаниями к лучевой терапии являются:

- 1) воспалительные, в том числе гнойные, процессы хирургического профиля, послеоперационные осложнения, постампутационный болевой синдром и некоторые виды раневых осложнений;
- 2) дегенеративно-дистрофические заболевания костно-суставного аппарата с болевым синдромом;
- 3) воспалительные и некоторые гиперпластические заболевания нервной системы;
- 4) некоторые заболевания кожи.

При лечении больных с неопухолевыми заболеваниями выбор источников ионизирующего излучения, качества рентгеновских лучей, разовых и суммарных доз зависит от:

- 1) остроты патологического процесса (острый, подострый, хронический);
- 2) фазы развития воспалительных изменений (инфильтрация, нагноение, грануляция, регенерация);

3) глубины расположения очага и плотности подлежащих тканей (мягкие ткани, кость, хрящ).

Различия в подходе к лечению неопухолевых заболеваний определяются правилами:

1) чем острее процесс перед началом лечения, тем меньше должны быть разовые и суммарные дозы и длиннее интервалы между сеансами облучения;

2) чем ближе очаг к плотным тканям, например к костям, тем более «жесткое» облучение следует применять (при рентгенотерапии напряжение на трубке — 230 кВ) для получения равномерного распределения дозы на глубине.

Лучевую терапию проводят в виде самостоятельного метода лечения, а также в комплексе с медикаментозными препаратами или в качестве этапа комбинированного лечения до или после операции.

Во время лечения отменяют дополнительные местные химические, термические и механические воздействия. Противопоказаниями являются выраженные изменения крови (анемия, лейкопения), лучевая болезнь, лучевые повреждения. У детей ограничиваются применением лучевой терапии при заболеваниях конечностей с организацией надежной защиты всего тела с помощью специальной ширмы.

При проведении лучевой терапии по поводу неопухолевых заболеваний не отмечается общих реакций со стороны организма.

**Лечение гнойно-воспалительных заболеваний** сочетается с антибактериальной терапией и при необходимости с оперативным вмешательством.

Проводят лечение одиночных фурункулов во всех фазах воспалительного процесса, особенно при локализации на лице, в области шеи, вблизи суставов, в кожных складках. В период нагноения необходимо обязательное дренирование гнойника.

При карбункуле в случае значительной воспалительной инфильтрации с развитием нагноения применяют послеоперационную рентгенотерапию.

Облучение проводят в начале образования абсцесса и флегмоны и после дренирования в качестве послеоперационной лучевой терапии.

Лечение облучением показано во всех фазах гидраденита. При хроническом рецидивирующем гидрадените лучевая терапия обладает противорецидивным эффектом. Во время сеанса облучения рентгеновскую трубку наклоняют под углом 10—15° кнаружи. Во время проведения лучевой терапии и в течение 2—3 недель после его окончания нельзя брить волосы в подмышечной области, обрабатывать кожу спиртом, йодом. При наличии гнойника облучение продолжают после его вскрытия.

Облучение проводят при остром парапроктите в фазе инфильтрации или после оперативного вмешательства при наличии гнойника. Особенно показано комбинированное лечение — операция и облучение при хронических, длительно текущих и упорно не поддающихся консервативному и хирургическому лечению парапроктитах. Облучение в послеоперационном периоде снимает перифокальное воспаление и ускоряет отторжение некротических масс, что приводит к закрытию свища.

Лучевую терапию проводят при ограниченном рожистом воспалении. При осложненном варианте при наличии флегмонозного воспаления облучение проводят в послеоперационном периоде.

Облучение рекомендуется в виде самостоятельного лечения при паронихии и кожном панариции в фазе инфильтрации. В большинстве случаев лечение эффективно без применения антибактериальной терапии. При подкожном панариции в фазе нагноения, а также при костной и костно-суставной форме панариция применяют послеоперационное облучение, которое приводит к ускорению рассасывания инфильтрата и заживления раны. Сочетается с антибактериальной терапией.

Лучевая терапия показана при рецидивирующих гематогенных остеомиелитах, посттравматических и огнестрельных остеомиелитах в рамках комбинированного лечения. При наличии секвестров облучение проводят после секвестрэктомии. Эффект лучевой терапии проявляется в уменьшении болей после первых сеансов облучения, затем в уменьшении отека и инфильтрации мягких тканей. К концу курса облучения, через 10—14 дней прекращается выделение гноя, резко уменьшаются воспалительных явлений. Полное заживление обычно происходит через пару недель после окончания лечения. При воспалении мягких тканей при открытых переломах с угрозой развития остеомиелита, после некоторых оперативных вмешательств лучевая терапия позволяет ликвидировать воспаление с помощью нескольких облучений и предотвратить развитие остеомиелита. При огнестрельных остеомиелитах с резко выраженным воспалением в мягких тканях, свищами, обильными гнойными выделениями иногда рекомендуется проведение предоперационной лучевой терапии на фоне антибактериального лечения, что улучшает условия операции и заживление в послеоперационном периоде.

Облучение высокоэффективно при возникновении некоторых послеоперационных осложнений. Особенно эффективно лечение послеоперационного анастомозита, которое можно начинать сразу, при первых признаках отсутствия эффекта от обычно принятой противовоспалительной противотечной консервативной терапии. Для этого во время рентгеноскопии после дачи бариевой взвеси производят разметку области облучения — на коже обозначается проекция области сужения. Суммарная доза зависит от динамики процесса, иногда достаточно нескольких сеансов облучения, после которых появляется самостоятельный стул, прекращается парентеральное питание, исчезают рентгенологические признаки анастомозита. Показанием к лучевой терапии является наличие послеоперационных свищей, лечение которых часто затруднено, а течение сопровождается рецидивами. Облучение рекомендуется в плане комбинированного лечения слюнных, панкреатических, кишечных, мочевых свищей с использованием противовоспалительного действия на инфильтраты и радиационного эффекта временного снижения функции облучаемых желез. Эти же механизмы действия малых доз облучения используют при лучевой терапии послеоперационных паротитов, которые возникают у пожилых, ослабленных больных после различных операций.

Противовоспалительный эффект облучения используют при лечении вяло гранулирующих ран, длительно не заживающих трофических язв и других процессов, при которых необходимо местное улучшение трофических процессов.

Постампутационные осложнения в виде каузалгии, фантомных болей и невритов. При каузалгии в зависимости от клинической ситуации при ампутации руки облучают культю, а также шейное сплетение, передний отдел подмышечной области, область локтевого сгиба; после ампутации ноги облучению подвергают культю и место выхода седалищного нерва, область бедренного треугольника, подколенную ямку. При лучевой терапии по поводу фантомных болей используют не только местный противовоспалительный и анальгезирующий эффект, но и проводят так называемое косвенное воздействие путем облучения соответствующих симпатических узлов — шейных или поясничных.

Лучевая терапия может быть применена при ограниченных термических поражениях. В остром периоде ожоговой болезни с помощью облучения можно ликвидировать явления острого воспаления, уменьшить отек, предупредить развитие избыточных грануляций, келоидных рубцов, что особенно важно при локализации на лице, в области суставов, на руках и других функционально активных зонах (см. рис. 50 на цв. вклейке).

Предоперационную лучевую терапию применяют при подготовке вялогранулирующих ран к аутопластике. Послеоперационное облучение проводят при длительно незаживающих ранах, при наличии свищей в области кожного лоскута. При глубоких ограниченных ожогах и отморожениях применяют облучение в периоде нагноения и отторжения некротического струпа для ускорения процесса и заживления и подготовке к пластическим операциям.

**Лучевая терапия при дегенеративно-дистрофических заболеваниях костей и суставов** обычно проводится при наличии болевого синдрома. Целью облучения является ликвидация или уменьшение болей, а также воздействие на области асептического воспаления и ишемии мягких тканей, что приводит к уменьшению тугоподвижности суставов или позвоночника.

Лучевая терапия показана лицам старше 40 лет с четко установленными диагнозами деформирующего артрозоартрита, спондилеза, тендинита, эпикондилита и др. При укладках больного для облучения тазобедренного или плечевого сустава центральный луч направляют под углом 15—20° кнаружи. Размер поля соответствует размеру пораженного сустава или отдела позвоночника. Очаговую дозу рассчитывают на капсулу сустава, корешки спинного мозга и др. Результаты лучевой терапии оценивают спустя 1—2 мес после окончания облучения, так как эффект может проявиться как в процессе лечения, так и в течение указанного времени. Повторное облучение в случае рецидива болей проводят при эффективности первого курса, но не ранее чем через 6—8 мес после его окончания.

**Лучевая терапия нервной системы** применяется при невритах тройничного и лицевого нервов, неврите плечевого сплетения, радикулитах, постгерпетических ганглионитах, а также синдромах. При поражении ветвей тройничного нерва облучают места их выхода, а также, особенно при поражении

всех ветвей, тройничный ганглий, расположенный на передневерхней поверхности пирамиды височной кости. При облучении тройничного ганглия дозу рассчитывают на глубине 4—5 см, ветвей тройничного нерва — 2—3 см. При радикулитах облучают область соответствующих корешков спинного мозга с двух узких полей (4,0 × 15,0 см), расположенных паравертебрально под углом 30° к срединной линии. При неврите седалищного нерва в зависимости от локализации болей проводят облучение пояснично-крестцовой области, места выхода нерва (ягодичная складка), подколенной ямки.

Особое место занимает лучевая терапия в комплексном лечении синингомиелии, синингомиелобульбии. Используют сегментарно-спинальную методику. До начала облучения пораженных сегментов спинного мозга проводят облучение верхних шейных симпатических узлов на уровне угла нижней челюсти полями 4 × 4 см разовой дозой 0,3—0,4 Гр с целью улучшения проводимости по нервам с улучшением микроциркуляции тканей. Суммарная доза 1,5—1,6 Гр при облучении ежедневно одного из узлов. Затем осуществляют дистанционное облучение пораженных участков спинного мозга с целью торможения роста глиальных клеток разовыми дозами 1,3—1,5 Гр с двух полей через день до суммарной очаговой дозы около 10 Гр. Повторяют облучение при рецидиве заболевания, но не ранее чем через 10—12 мес. При синингомиелобульбии через 1—2 нед после окончания облучения пораженных сегментов спинного мозга добавляют облучение бульбарной области с двух боковых полей 4 × 4 см, разовой дозой 0,8—1,0 Гр, доводя до суммарной дозы 5,0 Гр за 4—5 фракций.

Лучевая терапия показана при упорных, не поддающихся лечению другими средствами **некоторых кожных заболеваний**, таких как ограниченные нейродермиты, экземы, зудящие дерматозы в старческом возрасте. Разовые дозы 0,3—0,5 Гр, ритм облучения — 2—3 раза в неделю, суммарная доза — до 5,0 Гр.

При лечении неопухолевых заболеваний в основном используют следующие условия облучения: напряжение генерирования 230 кВ; ток — 5—10 мА; фильтр 2—4 мм Al; СПО = 3—4 мм Al или 0,3—0,5 мм Cu. Размеры поля облучения превышают размеры патологического очага на 0,5—1 см. При острых процессах разовые дозы составляют 0,2—0,3 Гр, облучение проводят, как правило, через день до суммарной дозы 1,5—2,0 Гр. При хронических процессах постепенно увеличивают разовую дозу до 0,5—0,7 Гр, суммарные дозы в зависимости от заболевания и эффекта лечения — в пределах 3,0—5,0—7,0—10,0 Гр.

В последние годы получило распространение лечение больных **ревматоидным артритом** препаратами радиоактивного золота <sup>198</sup>Au. Применяют внутрисуставное введение препарата больным при наличии активного синовита в крупных и средних суставах. Поглощенная доза β-излучения составляет 70—100 Гр на глубине 1 мм. Стойкий терапевтический эффект у большинства больных наступает через 4—6 месяцев после проведенного лечения. При дистанционном облучении также стойкий эффект оказывают практически противоопухолевые дозы гамма-терапии — 20 Гр.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Расчет биологически изоэффективных доз при дистанционной лучевой терапии (Виноградов В. М., Коврыжкина Т. А., Акимов А. А., 1997)

Таблица 1. Значение  $\alpha/\beta$  для поздних лучевых осложнений нормальных тканей человека

Критическая ткань или орган	Характер лучевого повреждения	Объем облучаемых тканей	Толерантная доза (Гр) (2 Гр $\times$ 5 раз в неделю)	Значения $\alpha/\beta$ (Гр)
Спинной мозг	Миелит	10 см	45	1,7
Спинной мозг	Миелит	20 см	30–35	
Головной мозг	Некроз	Весь орган	45–50	3,3
Кожа и подкожная клетчатка	Фиброз	100 см <sup>2</sup>	55	2,5
Легкие	Фиброз	Оба легких 1/3 объема легких	18 30–35	3,6
Сердце	Перикардит	Весь орган	40–45	5,5
Почки	Нефрит	Обе почки	20	2,5
Гортань	Хондронекроз		70	3,5

Таблица 2. Биологически изоэффективные суммарные дозы относительно стандартного фракционирования по критерию возникновения поздних лучевых повреждений кожи, костей — фиброз, остеорадионекроз ( $\alpha/\beta = 2,5$ )

Число фракций	Доза за фракцию (Гр)															
	0,8	1,0	1,15	1,25	1,35	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	6,0		
1	—	1	1	1	1	1	2	3	4	5	6	7	8	11		
2	1	1	2	2	2	3	4	6	7	9	11	14	16	23		
3	2	2	3	3	3	4	6	8	11	14	17	21	25	34		
4	2	3	4	4	5	5	8	11	15	19	23	28	33	45		
5	3	3	5	5	6	7	10	14	18	23	29	35	42	57		
6	3	5	6	6	7	8	12	17	22	28	35	42	50	68		
7	4	5	6	7	8	9	14	19	26	33	40	49	58	79		
8	5	6	7	8	9	11	16	22	29	37	46	56	67			
9	5	7	8	9	10	12	18	25	33	42	52	63				
10	6	8	9	10	11	13	20	28	37	47	58	70				
11	6	8	10	11	13	15	22	31	40	51	63	77				
12	7	9	11	12	14	16	24	34	44	56	69	84				
13	8	10	12	13	15	17	26	36	48	61	75					
14	8	11	13	15	16	19	28	39	51	65	81					
15	8	12	14	16	17	20	30	42	55	70						
16	9	12	15	17	19	21	32	45	59	75						
17	10	13	16	18	20	23	43	48	62	79						
18	10	14	17	19	21	24	36	50	66							
19	11	15	18	20	22	25	38	53	70							
20	12	16	19	21	23	27	40	55	73							
21	12	16	20	22	24	28	42	59	77							
22	13	17	20	23	25	29	44	61	81							
23	13	18	21	24	26	31	46	64								
24	14	19	22	25	28	32	48	67								



Таблица 3. Биологически изоэффективные суммарные дозы относительно стандартного фракционирования по критерию возникновения лучевого фиброза легких ( $\alpha/\beta = 3,6$  Гр)

Число фракций	Доза за фракцию (Гр)														
	0,8	1,0	1,15	1,25	1,35	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	6,0	
1	—	1	1	1	1	1	2	3	3	4	5	6	8	10	
2	1	2	2	2	2	3	4	5	7	9	11	13	15	20	
3	2	2	3	3	4	4	6	8	11	13	16	19	23	31	
4	2	3	4	4	5	5	8	11	14	18	22	26	31	41	
5	3	4	5	5	6	7	10	14	18	22	27	32	38	51	
6	4	5	6	6	7	8	12	16	21	27	32	39	46	62	
7	4	6	7	7	8	9	14	19	25	31	38	45	54	72	
8	5	6	8	9	9	11	16	22	28	35	43	52	61	82	
9	6	7	9	10	11	12	18	24	32	40	49	58	69		
10	6	8	10	11	12	14	20	27	35	44	54	65	77		
11	7	9	11	12	13	15	22	30	39	49	60	71	84		
12	7	10	12	13	14	16	24	33	42	53	65	78			
13	8	10	13	14	15	18	26	35	46	58	70	84			
14	9	11	14	15	17	19	28	38	49	62	76				
15	9	12	15	16	18	20	30	41	53	66	81				
16	10	13	16	17	19	22	32	43	56	71					
17	11	14	17	18	20	23	34	46	60	75					
18	11	15	17	19	21	24	36	49	64	80					
19	12	16	18	20	23	26	38	52	67						
20	13	16	19	22	24	27	40	54	71						
21	13	17	20	23	25	29	42	57	74						
22	14	18	21	24	26	30	44	60	78						
23	14	19	22	25	27	31	46	63	81						
24	15	20	23	26	28	33	48	65							



Таблица 4. Биологически изоэффективные суммарные дозы относительно стандартного фракционирования по критерию возникновения поздних лучевых повреждений спинного мозга ( $\alpha/\beta = 1,7$  Гр)

Число фракций	Доза за фракцию (Гр)															
	0,8	1,0	1,15	1,25	1,35	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	6,0		
1	—	1	1	1	1	1	2	3	4	5	6	7	9	12		
2	1	1	2	2	2	3	4	6	8	10	12	15	18	25		
3	2	2	3	3	3	4	6	8	11	15	18	23	27	37		
4	2	3	3	4	4	5	8	11	15	20	25	30	36	50		
5	3	4	4	5	5	6	10	14	19	25	31	38	45	62		
6	3	4	5	6	7	8	12	17	23	28	37	45	54	75		
7	4	5	6	7	8	9	14	20	27	34	43	53	63	87		
8	4	6	7	8	9	10	16	23	30	39	49	60	72			
9	5	6	8	9	10	12	18	25	34	44	55	68	81			
10	5	7	9	10	11	13	20	28	38	50	62	75				
11	6	8	10	11	12	14	22	31	42	54	68	83				
12	6	9	11	12	13	15	24	34	46	59	74					
13	7	9	11	13	14	17	26	37	49	64	80					
14	7	10	12	14	15	18	28	40	53	69						
15	8	11	13	15	17	19	30	43	57	74						
16	9	12	14	16	18	21	32	45	61	79						
17	9	12	15	17	19	22	34	48	65							
18	10	13	16	18	20	23	36	51	68							
19	10	14	17	19	21	25	38	54	72							
20	11	14	18	20	22	26	40	57	76							
21	11	15	18	21	23	27	42	60	80							
22	12	16	19	22	24	28	44	62								
23	12	17	20	23	25	30	46	65								
24	13	17	21	24	27	31	48	68								



Таблица 5. Биологически изоэффективные суммарные дозы относительно стандартного фракционирования по критерию возникновения поздних лучевых повреждений миокарда ( $\alpha/\beta = 5,5$  Гр)

Число фракций	Доза за фракцию (Гр)															
	0,8	1,0	1,15	1,25	1,35	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	6,0		
1	—	1	1	1	1	1	2	3	3	4	5	6	7	9		
2	1	2	2	2	2	3	4	5	7	8	10	12	15	18		
3	2	3	3	3	4	6	6	8	10	13	15	18	21	28		
4	3	3	4	4	5	6	8	11	14	17	20	24	28	37		
5	3	4	5	6	6	7	10	13	17	21	25	30	35	46		
6	4	5	6	7	7	8	12	16	20	25	30	36	42	55		
7	5	6	7	8	9	10	14	19	24	29	35	42	49	64		
8	5	7	8	9	10	11	16	21	27	34	40	48	56	73		
9	6	8	9	10	11	12	18	24	30	38	46	54	63	83		
10	7	9	10	11	12	14	20	27	34	42	51	60	70			
11	7	9	11	12	13	15	22	29	37	46	56	66	77			
12	8	10	12	13	15	17	24	32	41	50	61	72	84			
13	9	11	13	15	16	18	26	35	44	55	66	78				
14	9	12	14	16	17	20	28	37	47	59	71	84				
15	10	13	15	17	18	21	30	40	51	63	76					
16	11	14	16	18	20	22	32	43	54	67	81					
17	11	15	17	19	21	24	43	45	58	71						
18	12	16	18	20	22	25	36	48	61	76						
19	13	16	19	21	23	26	38	51	65	80						
20	13	17	20	22	25	28	40	53	68							
21	14	18	21	23	26	29	42	56	71							



Таблица 6. Биологически изоэффективные суммарные дозы относительно стандартного фракционирования по критерию возникновения поздних лучевых повреждений кожи, костей — фиброз, остеорадионекроз ( $\alpha/\beta = 2,5$  Гр)

Изоэффективные суммарные дозы при нестандартном фракционировании (Гр)	Доза за фракцию (Гр)														
	0,8	1,0	1,15	1,25	1,35	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	5,0	6,0		
10	7	8	8	8	8	9	10	11	12	13	14	17	19		
14	10	10	10	12	12	12	14	15	17	19	20	23	26		
18	13	14	15	15	15	16	18	20	22	24	26	30	34		
22	16	17	18	18	19	20	22	24	27	29	32	37	42		
26	19	20	22	22	22	23	26	29	32	35	37	43	49		
30	22	23	24	25	26	27	30	33	37	40	43	50	57		
34	25	26	27	28	29	30	34	38	41	45	49	57	64		
38	28	29	31	32	32	34	38	42	46	50	55	63	72		
42	31	33	34	35	36	37	42	47	51	56	60	70	79		
46	34	36	37	38	39	41	46	51	56	61	66	77			
50	36	39	40	42	43	44	50	55	61	66	72	83			
54	39	42	44	45	46	48	54	60	66	72	78				
58	42	45	47	48	50	52	58	64	71	77	83				
62	45	48	50	52	53	55	62	69	76	82					
66	48	51	53	55	56	59	66	73	80						
70	51	54	57	58	60	62	70	77							
74	54	57	60	62	63	66	74	82							
78	57	61	63	65	67	69	78								
82	60	64	66	68	70	73	82								



Таблица 8. Биологически изоэффективные суммарные дозы относительно стандартного фракционирования по критерию возникновения поздних лучевых повреждений спинного мозга ( $\alpha/\beta = 1,7$  Гр)

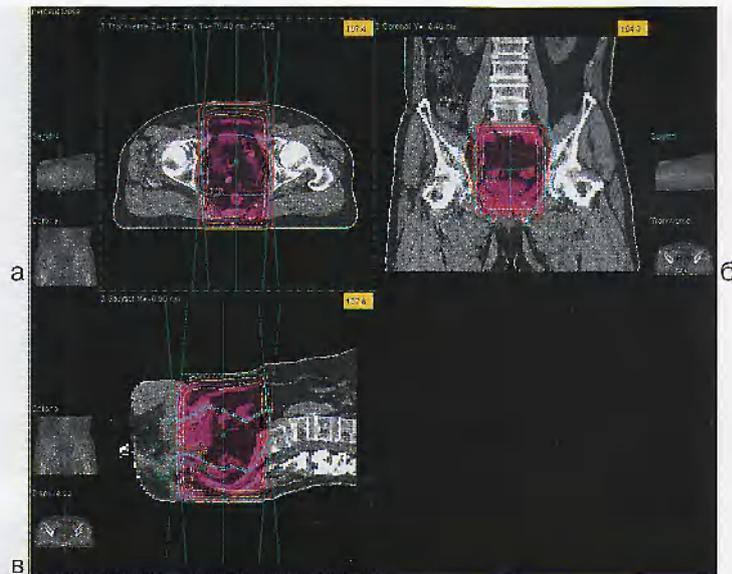
Изоэффективные суммарные дозы при нестандартном фракционировании (Гр)	Доза за фракцию (Гр)															
	0,8	1,0	1,15	1,25	1,35	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	5,0	6,0			
10	7	7	8	8	8	9	10	11	13	14	15	18	21			
14	9	10	11	11	11	12	14	16	18	20	22	25	29			
18	12	13	14	14	15	16	18	20	23	25	28	32	37			
22	15	16	17	17	18	19	22	25	28	31	34	40	46			
26	17	19	20	21	21	22	26	29	33	36	40	47	54			
30	20	22	23	24	25	26	30	34	38	42	46	54	62			
34	22	25	26	27	28	29	34	39	43	48	52	61	71			
38	26	28	29	30	31	33	38	43	48	53	58	68	79			
42	28	31	32	34	35	36	42	48	53	59	65	76				
46	31	33	35	37	38	40	46	52	58	64	71	83				
50	34	36	38	40	41	43	50	57	63	70	77					
54	36	39	41	43	44	47	54	61	69	76	83					
58	39	42	45	46	48	50	58	66	74	81						
62	42	45	48	50	51	54	62	70	79							
66	44	48	51	53	54	57	66	75								
70	47	51	54	56	58	60	70	79								
74	50	54	57	59	61	64	74									
78	51	57	60	62	64	67	78									
82	53	60	63	66	67	71	82									



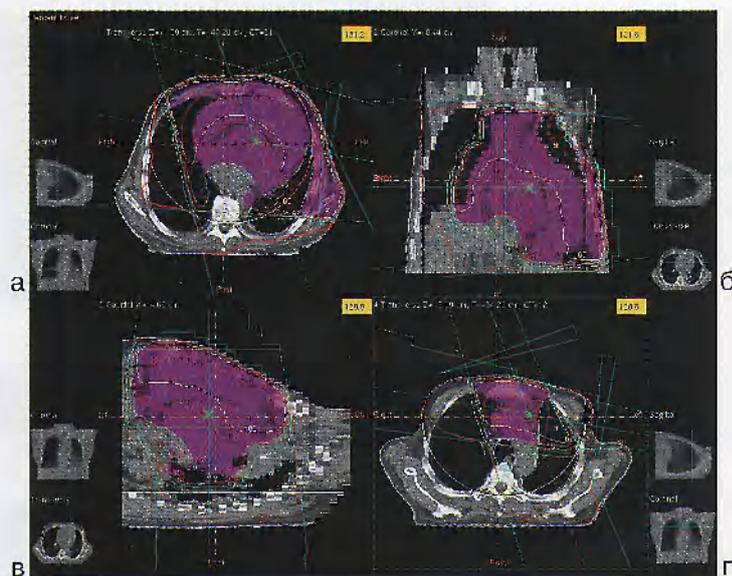
## Список рекомендуемой литературы

- Клиническая рентгенорадиология* (руководство). Т. 5: Лучевая терапия опухолей и неопухолевых — заболеваний // Под ред. Г.А. Зедгенидзе/АМН СССР. — М.: Медицина, 1985. — 496 с.
- Бардычев М. С., Цыб А. Ф.* Местные лучевые повреждения, М., 1985. — 240с.
- Лучевая терапия злокачественных опухолей.* Руководство для врачей // Е.С. Киселева, Г.В. Голдобенко, С.В. Канаев и др. /Под ред. Е. С. Киселевой. — М.: Медицина, 1996. — 464 с.
- Избранные лекции по клинической онкологии.* / Под ред. акад. РАМН В. И. Чисова, проф. С.Л. Дарьяловой. М., 2000. — 736 с.
- Романчишен А. Ф., Жаринов Г. М.* Курс онкологии // Пособие для студентов и врачей общего профиля. — Санкт-Петербург. — 1999. — 252 с.
- Лучевая терапия в лечении рака.* Практическое руководство // Всемирная организация здравоохранения. — Лондон — Вайнхайм — Нью-Йорк — Токио — Мельбурн — Мадрас. — 2000. — 338 с.
- Жаринов Г. М., Важенин А. В.* Очерки лучевой терапии рака шейки матки // Челябинск. — «Иероглиф». — 2002. — 218 с.
- Гранов А. М., Винокуров В. Л.* Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии // Под ред. чл. -корр РАМН проф. А. М. Гранова, проф. В.Л. Винокурова. — 2002. — Спб. — «Фолиант». — 352 с.
- С. П. Ярмоненко, А. А. Вайнсон.* Радиобиология человека и животных: Учебное пособие // Под ред. С. П. Ярмоненко. — М.: Высш. шк., 2004. — 549 с.
- Ваганов Н. В. Важенин А. В.* Медико-физическое обеспечение лучевой терапии // Челябинск, «Иероглиф», 2004. — 200 с.
- Асатурян М. А., Коробкова И. М., Фролова З. В., Британчук М. М.* Современные принципы лучевой терапии злокачественных опухолей // Сборник учебных пособий по актуальным вопросам лучевой диагностики и лучевой терапии / Под ред. проф. Г. Е. Труфанова. — СПб.: «Элби-СПб», 2004. — С. 253—271
- Р. В. Ставицкий.* Аспекты клинической дозиметрии. — М. — «МНПИ», 2000 г. — 388с.
- Кишковский А. Н., Дударев А. Л.* Лучевая терапия неопухолевых заболеваний. — М.: Медицина, 1977. — 176 с.

- А. Ф. Романчишен, Г. М. Жаринов, М. А. Асатурян.* Принципы лучевой терапии злокачественных опухолей // Пособие для студентов и врачей. — Санкт-Петербург, СПбГПМА. — 1998. — 95 с.
- Асатурян М. А., Коробкова И. М., Фролова З. В., Британчук М. М.* Основы и клиническое применение лучевой терапии // Лучевая диагностика и лучевая терапия: Учебное пособие / Под ред. проф. Г. Е. Труфанова. — СПб.: ВМедА, 2005. — С. 106-134



**Рис. 16.** Рак предстательной железы, конформное тормозное облучение (20 МэВ) с двух параллельных противоположных полей. Распределение дозы: а) схема поперечного сечения; б) схема фронтального сечения; в) схема сагиттального сечения тела



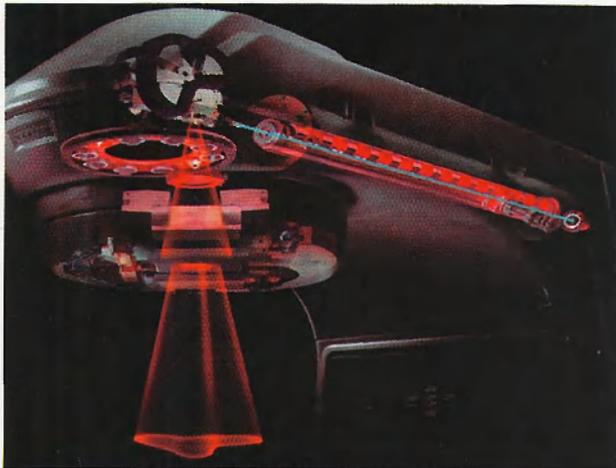
**Рис. 17.** Центральный рак легкого, конформное облучение с двух непараллельных полей с клиновидными фильтрами. Распределение дозы: а, г) схемы поперечного сечения разного уровня; б) схема фронтального сечения; в) схема сагиттального сечения тела



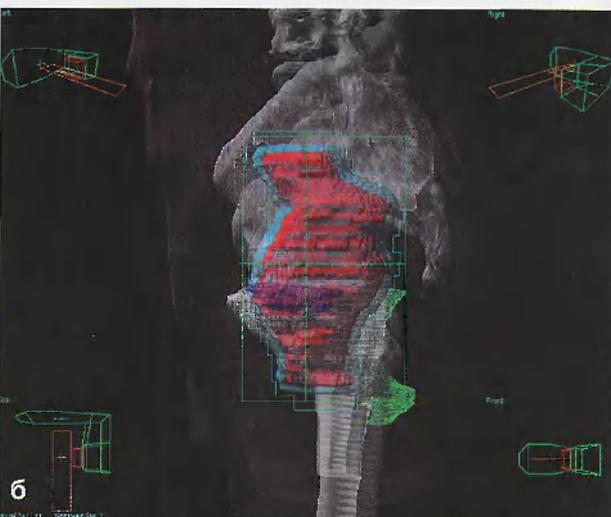
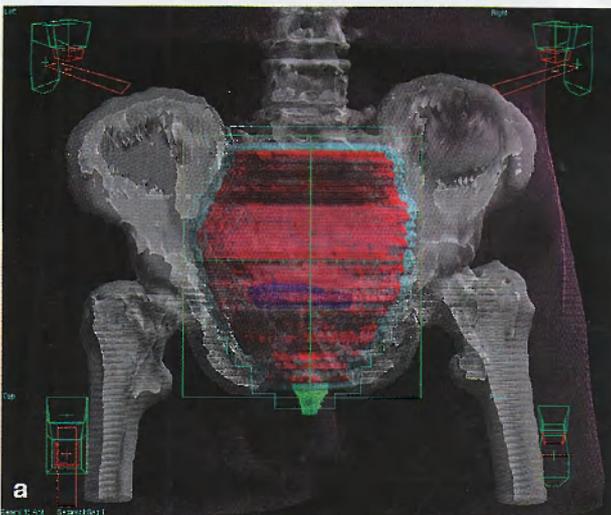
**Рис. 20.** Сеанс электромагнитной (СВЧ) внутриполостной гипертермии. Аппарат «PRIMUS U+R»



**Рис. 21.** Сеанс электромагнитной (СВЧ) внутриполостной гипертермии. Аппарат «Яхта-3»



**Рис. 23.** Линейный ускоритель с многолепестковым коллиматором



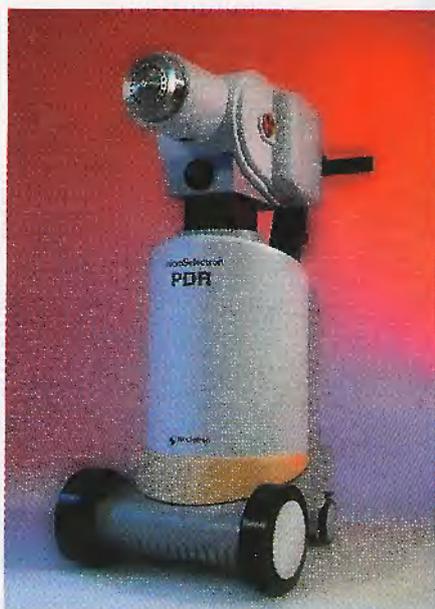
**Рис. 24.** Трехмерное планирование конформного облучения: а) вид из пучка при облучении рака предстательной железы с переднего поля (BEV — beam's eye view); б) вид из пучка при облучении рака предстательной железы с бокового поля (BEV — beam's eye view)



**Рис. 25.** Линейный ускоритель электронов



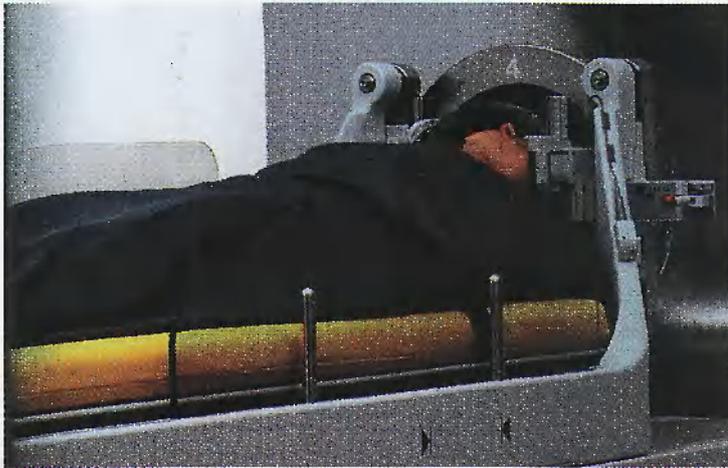
**Рис. 26.** Синхроциклотрон



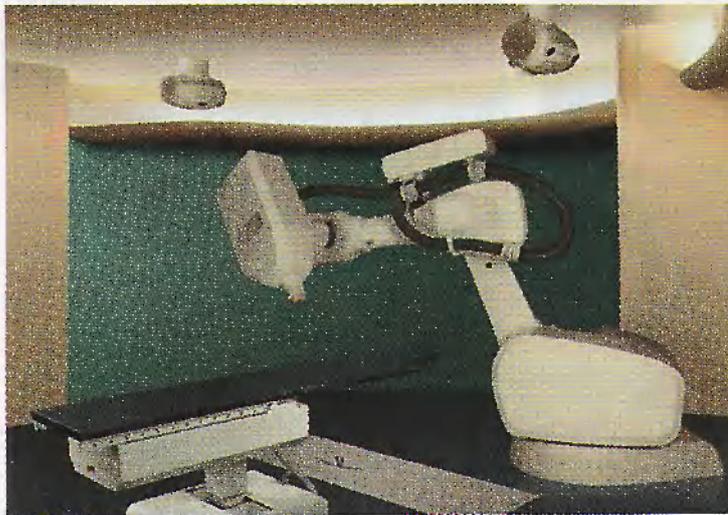
**Рис. 27.** Аппарат для внутрисполостной лучевой терапии «Microselectron»



**Рис. 28.** Аппликаторы для внутрисполостного облучения



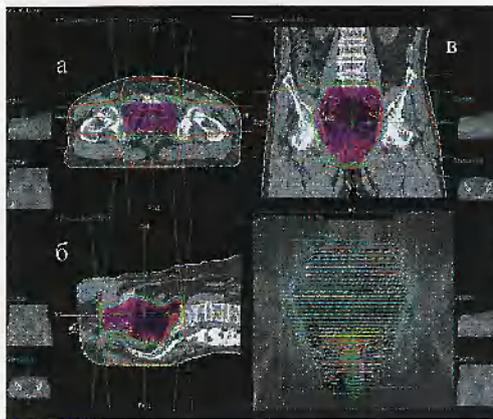
**Рис. 29.** Установка «Гамма-нож»



**Рис. 30.** Установка «Кибер-нож»



**Рис. 31.** Установка для интраоперационного облучения «Intrabeam PRS»



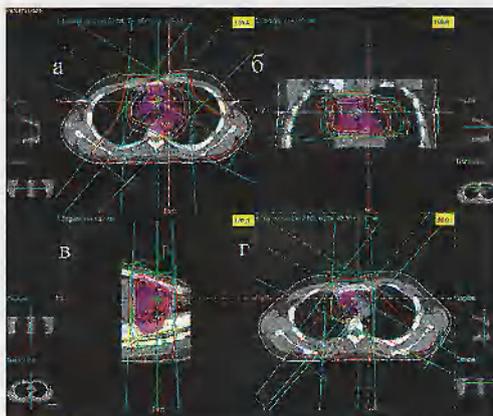
**Рис. 32.** Рак предстательной железы, конформное тормозное облучение (20 МэВ) с двух параллельных противоположащих полей. Анатоми-топографическая карта (срез) с нанесенными изодозными кривыми: а) схема поперечного сечения; б) схема сагиттального сечения; в) схема фронтального сечения тела



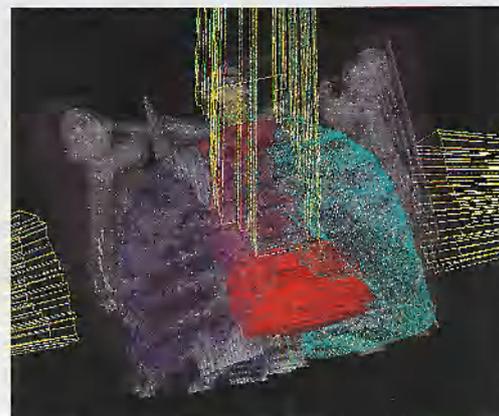
**Рис. 33.** Укладка для проведения сеанса дистанционного облучения на линейном ускорителе. На боковой поверхности тела больной нанесены метки для центрации пучка излучения



**Рис. 34.** Проверка качества укладки на рентгеновском симуляторе лучевой терапии



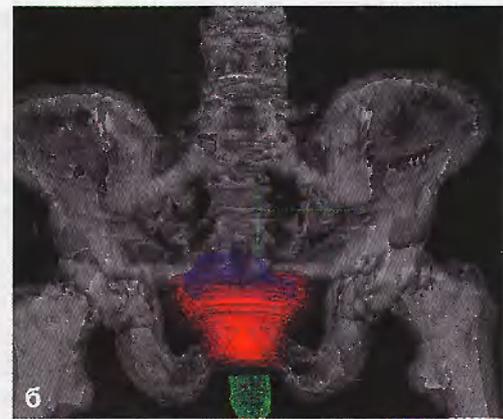
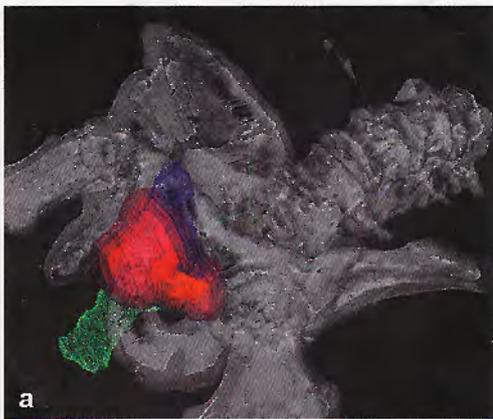
**Рис. 36.** Центральный рак легкого, конформное облучение. Распределение дозы: а, г) схемы поперечного сечения разного уровня; б) схема фронтального сечения; в) схема сагиттального сечения тела



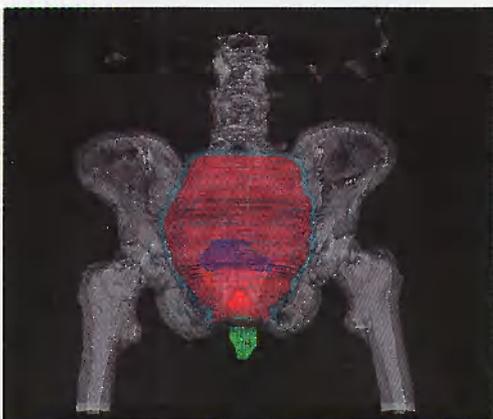
**Рис. 37.** Рак пищевода, конформное облучение. Трехмерная визуализация дозного распределения



**Рис. 38.** Рак молочной железы, конформное облучение. Трехмерная визуализация дозного распределения



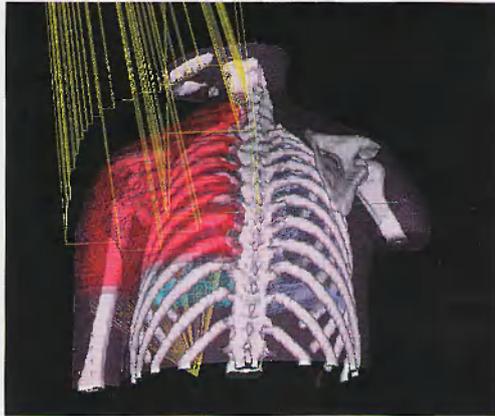
**Рис. 40.** Рак предстательной железы, локальное конформное облучение (а — переднебоковая плоскость, б — фронтальная плоскость). Трехмерная визуализация дозного распределения: синий — мочевой пузырь; зеленый — прямая кишка; желтый — семенные пузырьки; красный — предстательная железа



**Рис. 41.** Рак предстательной железы, локо-регионарное конформное облучение. Трехмерная визуализация дозного распределения: синий — мочевой пузырь; зеленый — прямая кишка; желтый — семенные пузырьки; красный — предстательная железа



**Рис. 42.** Рак предстательной железы, брахитерапия <sup>125</sup>I



**Рис. 46.** Саркома плечевой кости, конформное облучение. Трехмерная визуализация дозного распределения



**Рис. 48.** Опухоль головного мозга, конформное облучение с трех полей. Трехмерная визуализация дозного распределения: красный — клинический объем мишени; синий — планируемый объем мишени; зеленый — хиазма (критический орган); желтый — глазные яблоки (критический орган)



а



б

**Рис. 50.** Лучевая терапия термических поражений. До (а) и после (б) лучевой терапии