

# *Радиомодификация*

## *определение*

*Искусственное ослабление или усиление  
реакций биологических объектов  
на действие ионизирующих излучений*

*а так же*

*способ управления их чувствительностью  
к ионизирующим излучениям.*

# Радиомодификация виды

## I. РАДИОПРОТЕКЦИЯ

(понижение чувствительности нормальных клеток к ИИ)

- **Фармако-химическая** (Серотонин; Мексамин)
- **Антиоксиданты** (Vit A, C, E)
- **Гипоксирадиотерапия** (ГГС-8; ГГС-10)

>активация репарации поврежденных здоровых клеток

## II. РАДИОСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ

(повышение чувствительности опухолевых клеток к ИИ)

- **Гипертермия**
- **Гипероксирадиотерапия**
- **ЭАС** (соединения, содержащие тиоловые группы – доноры электронов)
- **Гипергликемия**

>блокада репарации поврежденных опухолевых клеток

## Гипертермия определение

*Это вид термотерапии, основанный на контролируемом, временном повышении температуры тела, отдельного органа или его части, поражённого патологическим процессом до температуры 41-45°C.*



# Гипертермия разновидности

## Общая гипертермия

нагревание всего тела пациента без определенной локализации воздействия.

## Регионарная

нагревание определенного, анатомически ограниченного региона

- полости (плевральной или перитонеальной)
- или изолированного органа

методом перфузии подогретой до определённой температуры жидкости.

## Локальная

нагревание определенной области тела, не ограниченной анатомически.

- повехностная
- глубокая

# Гипертермия концепции лечения



1. Гипертермия  
как фактор  
усиления  
действия  
облучения  
(радио-  
модификация)



2. Гипертермия  
как фактор  
усиления  
действия  
химиотерапии  
(химио-  
сенситизация)



3. Гипертермия  
как фактор  
активации  
противо-  
опухолевого  
иммунитета



4. Гипертермия как  
фактор прямого  
разрушения  
опухолевых клеток

# Обоснование применения гипертермии в качестве радиомодификатора

## три зоны гипертермии:

Температурный  
диапазон

Оказываемый эффект

43 — 45°C

прямое уничтожение опухолевых клеток

40 — 42°C

сенсibilизация опухолевых клеток к лучевому воздействию и химиотерапевтическим средствам

38 — 40°C

стимуляция роста опухоли

*Рекомендации ESHO  
(Европейское общество гипертермической онкологии)  
по проведению гипертермии:*

1

*Для достижения эффекта радиомодификации во время проведения сеанса гипертермии необходимо достижение достаточного температурного градиента*

*+ 1,0 °C за 5 мин*

2

*Температура должна находиться на уровне 40-42 °C по времени на протяжении не менее 50 % сеанса*

# Стандартное применение Локальной Гипертермии (ГТ) в качестве радиомодификатора

*При лечении пациентов с онкологическими заболеваниями*

*\* Схемы радикального лечения*

***в комбинации с***

- лучевой терапией
- химиотерапией

на этапах неoadъювантной и адъювантной терапии

*и*

***в самостоятельных курсах радикальной лучевой терапии***

# Другое применение Локальной Гипертермии (ГТ)

*При лечении пациентов с онкологическими заболеваниями*

*\*\* Поддерживающая терапия*

***в сочетании с***

иммунотерапией, фитотерапией, витаминотерапией,  
озонотерапией

и пр.

# Стандартное применение Локальной Гипертермии (ГТ)

## Основная цель

**комбинирования гипертермии с лучевой терапией и химиотерапией:**

- *достижения на предоперационном этапе быстрых и глубоких патоморфологических изменений в ЗНО для перевода больных с неоперабельными опухолями в операбельное состояние, обеспечения абластичности хирургического этапа лечения.*
- *достижение эффекта радиомодификации у пациентов с первичными или рецидивными формами ЗНО, в том числе и радиорезистентными (изначально или приобретенно)*

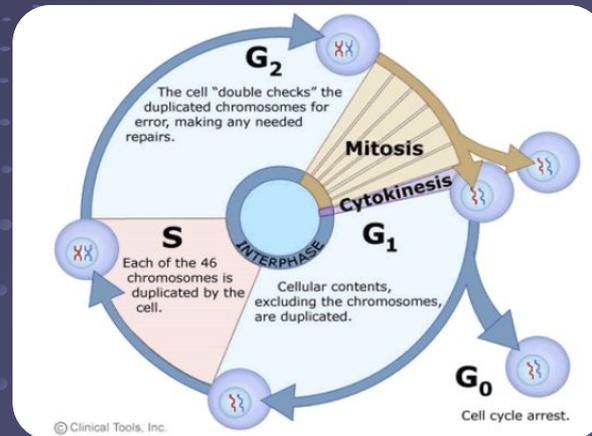
# Обоснование применения гипертермии в качестве радиомодификатора

(тканевой уровень)

## Гипертермия

- 1) Усиление оксигенации → усиливает повреждающее действие ионизирующего излучения
- 2) образование БТШ → «фиксация» повреждений, вызванных излучением → замедление механизма репарации ДНК
- 3) перегрев опухолевых тканей → блокада микроциркуляции (тромбоз)
- 4) угнетает ангиогенез в опухоли → усиливает повреждающее действие излучения

# Обоснование применения гипертермии в качестве радиомодификатора (клеточный уровень)



## Гипертермия

**A** → блокирует S-фазу клеточного цикла → т.е. блокирует репарацию ДНК → усиливает повреждающее действие излучения

**B** → пролонгирует G<sub>2</sub>-фазу клеточного цикла (наиболее уязвимая для свободных радикалов) → усиливает повреждающее действие излучения

## Показания для проведения гипертермии

- *местно-распространенные формы ЗНО*
- *новообразования, у которых в процессе лечения развилась устойчивость к лучевой терапии и/или химиотерапии*

# Опухоли, в лечении которых наблюдался значительный положительный эффект от применения глубокой локальной ГТ

*Саркомы мягких тканей*

*Коло-ректальный рак (в т.ч. с метастазами в печень)*

*РМЖ, особенно рецидивы*

*Рак шейки матки*

*Злокачественные глиомы головного мозга*

*Рак предстательной железы*

## Противоказания для проведения гипертермии

- *Наличие имплантированного водителя ритма или инсулиновой помпы*
- *Ранний послеоперационный период, угроза кровотечения*
- *Свежий тромбоз*
- *Сердечная недостаточность*
- *Состояние после трансплантации*
- *Склонность к эпилептическим припадкам*
- *Кахексия*
- *Декомпенсация любого соматического заболевания*
- *Нагноение*
- *Анемия, лейкопения, тромбоцитопения и др*

# Обоснование применения гипертермии в качестве химиосенсибилизатора

## Гипертермия

A) → усиливает циркуляцию → усиливает перфузию опухолевых тканей → повышается доставка цитостатиков в опухоль

B) → усиливает метаболизм → усиливает поглощение цитостатиков → повышение цитостатического эффекта при меньших дозах препарата и с меньшими побочными явлениями

C) → усиливает проницаемость клеточных мембран

D) → воздействуя на S- и G2- фазы клеточного цикла → т.е. блокирует репарацию ДНК → усиливает повреждающее действие цитостатиков

## Гипертермия

→ тромбоз мелких сосудов → падает теплоотведение → селективный повышенный тепловой шок → апоптоз

## Часть II

# *Системы локальной гипертермии в онкологии*

*Обзор оборудования*

# Все системы для локальной гипертермии подразделяются:

По способу передачи энергии

По глубине прогрева тканей

Излучающего (антенного) типа

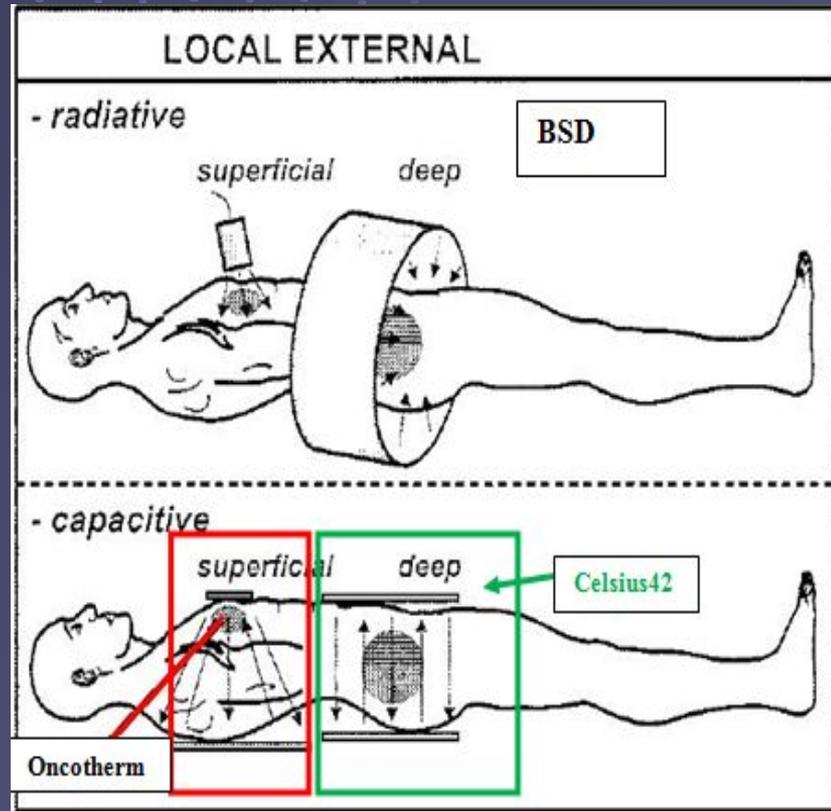
Поверхностного действия

1-но и N-

и

Емкостного типа

Глубокого действия



# Примеры систем для гипертермии

антенного  
типа



емкостного  
типа



Термотрон-RF8



## *Использование парных антенн-излучателей в системах радиантного типа:*



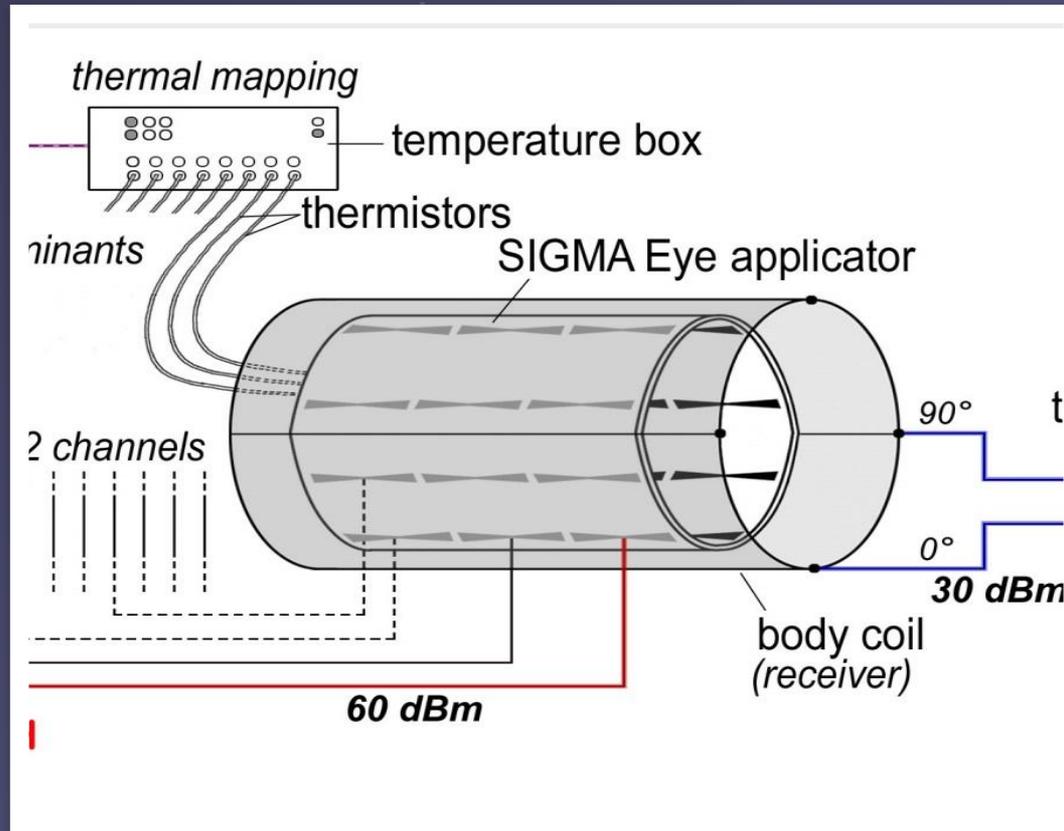
*Модель BSD 2000/3D. Расположение пациента в аппликаторе. Используется частота от 70 до 140 МГц (100 МГц). Мониторинг за нагревом опухоли осуществляется с помощью термисторных сенсоров, устанавливаемых в опухоль или около неё с помощью минимальноинвазивной техники под контролем КТ или УЗИ.*

*Использование парных антенн-излучателей в системах радиантного типа:*



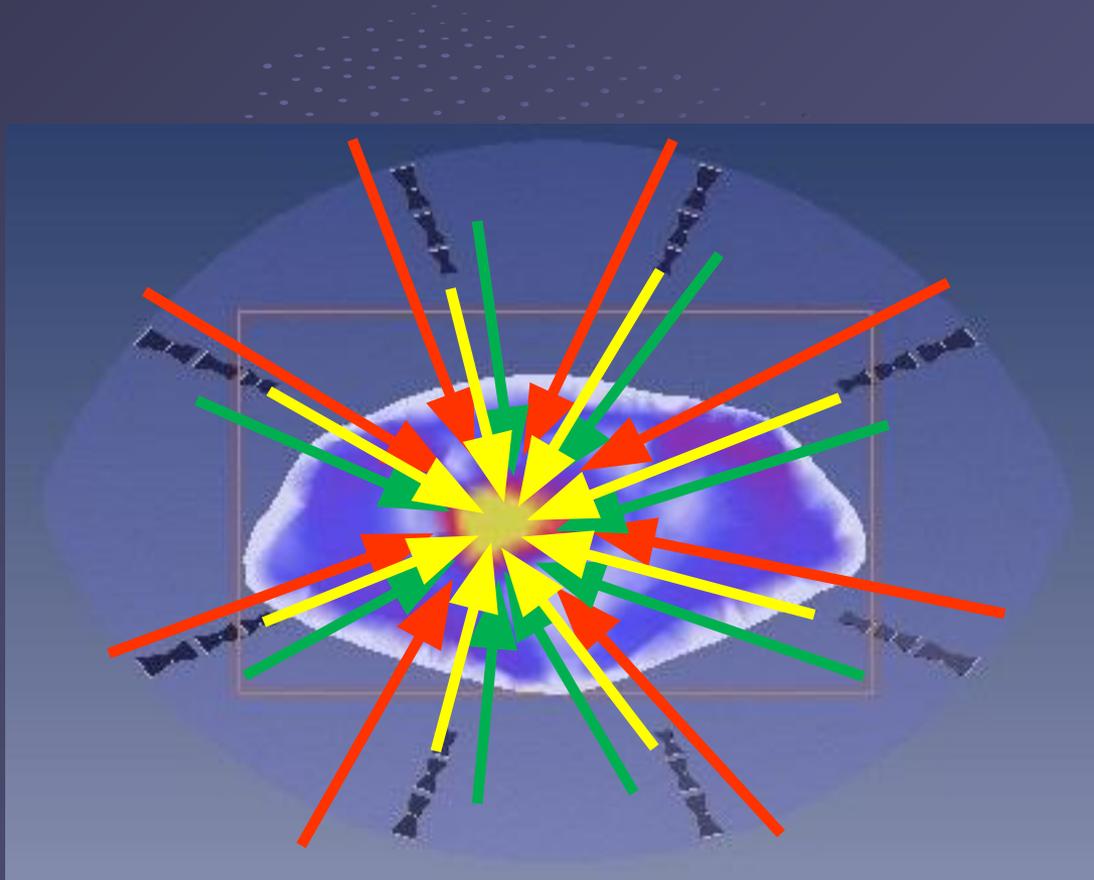
*Модель BSD 2000/3D-MRI. Используется высокопольный МРТ 1,5Т для неинвазивного мониторинга степени нагрева опухоли .*

## Использование парных антенн-излучателей в системах радиантного типа:



Аппликаторы состоят из трех параллельно расположенных колец по четыре пары антенн в каждом. Используя все 12 пар антенн нагрев тканей осуществляется в четко заданных границах объекта в формате 3D

## *Использование парных антенн-излучателей в системах радиантного типа:*



*Варьируя параметрами фазы волны и её амплитуды для каждой из антенн, задается глубина фокусирования волны от каждой антенны и степень нагрева.*

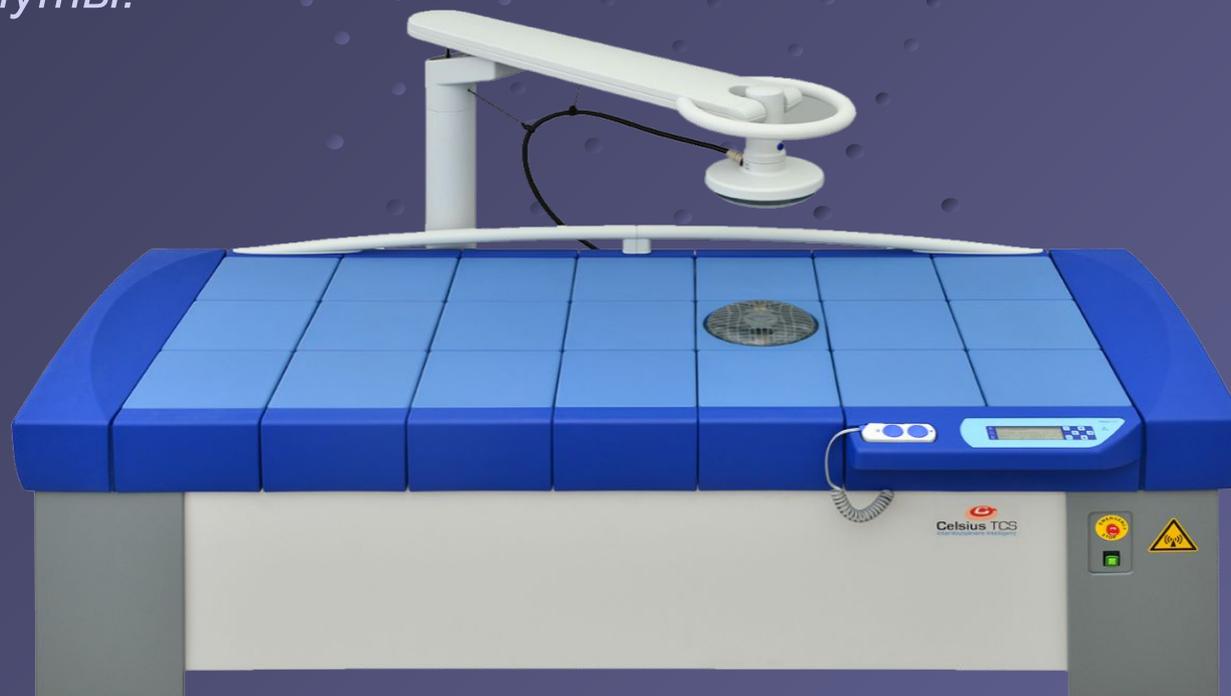
## Система емкостного типа

Гипертермическая система емкостного типа была разработана для оптимального использования в онкологической практике.



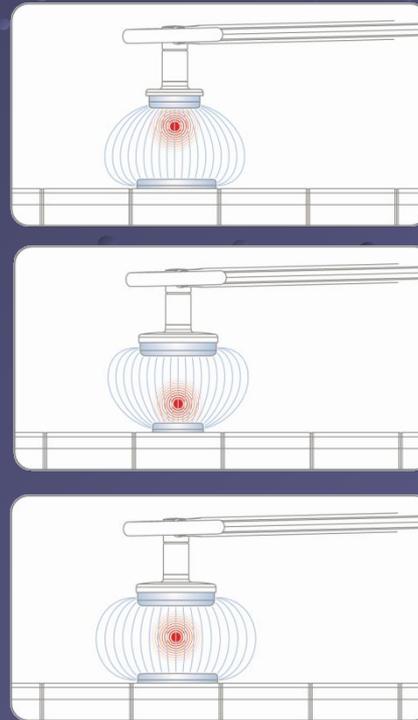
## Система емкостного типа универсальность

Используется одна пара активных электродов. Верхний электрод устанавливается на подвижной «руке», нижний - в одном из 18 положений на поверхности стола. Смена положения электродов осуществляется в считанные минуты.



## Система емкостного типа универсальность

Комбинацией электродов двух размеров (150мм и 250мм в диаметре) область максимального нагрева тканей может быть определена в теле пациента



## Система емкостного типа универсальность

*Электроды системы можно свободно комбинировать в зависимости от типа и расположения опухоли.*

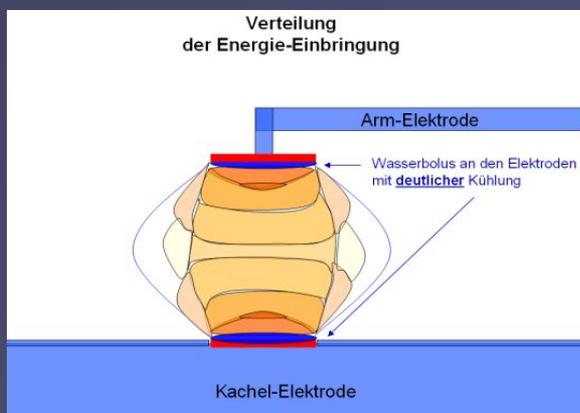


# Система емкостного типа

## безопасность

Охлаждение до  
 $+8^{\circ}\text{C}$

Мощная система охлаждения встроенная в аппарат, посредством водяных болюсов электродов позволяет лучше отводить тепло, возникающее на поверхности кожи.



## Система емкостного типа безопасность

С помощью ручного выключателя пациента пациент может в любой момент прервать лечение, если почувствовал недомогание.

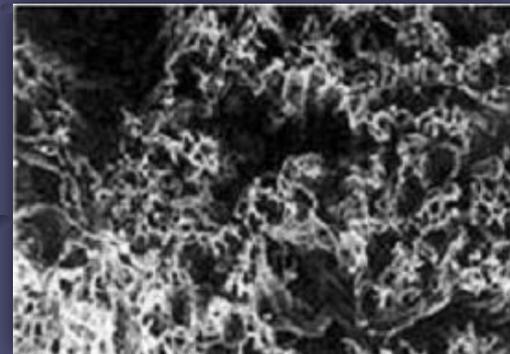
Функция автоматической остановки при превышении мощности отключит систему при отсутствии сигнала от пациента.



*Нормальные кровеносные сосуды в  
здоровых тканях.*



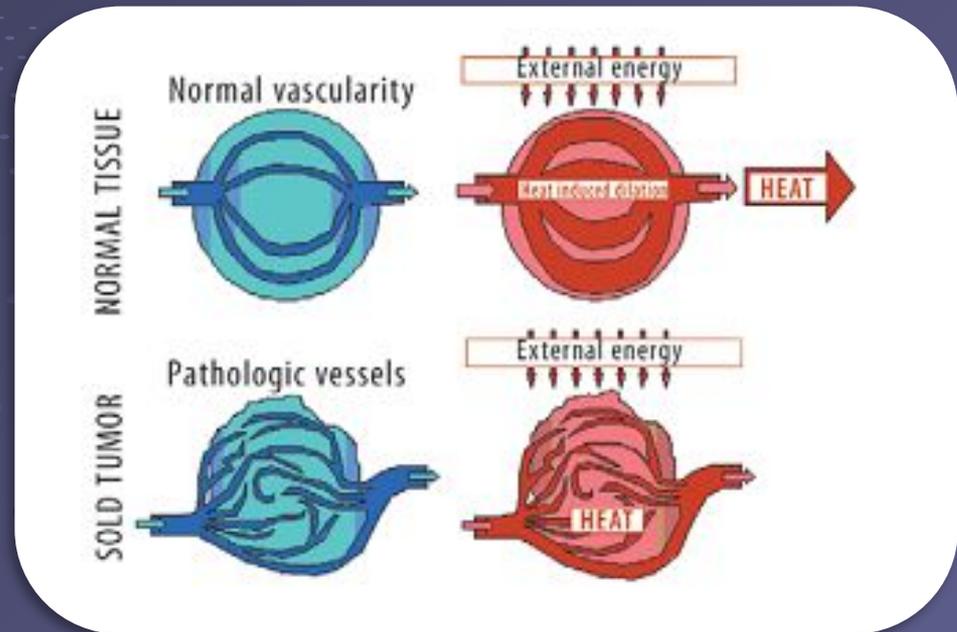
*Патологические кровеносные  
сосуды в опухолевой ткани.  
Ущербный ангиогенез. Мышечная  
оболочка дефектная.*



## Механизм избирательного перегрева опухолевых тканей.

В здоровой ткани кровоток при увеличении температуры непрерывно и значительно возрастает (до 10 раз) вплоть до 44-45 °С

В опухоли – возрастает незначительно (в 1,5-2 раза) или не возрастает вообще, а при температуре 42-43° С резко падает.



При дальнейшем проведении гипертермии сосуды в опухоли тромбируются, происходит резкое падение кровотока .

# Система емкостного типа

## протоколы процедур

Безопасность и качество лечения гарантируется применением рекомендованных и подтвержденных протоколов проведения процедур.

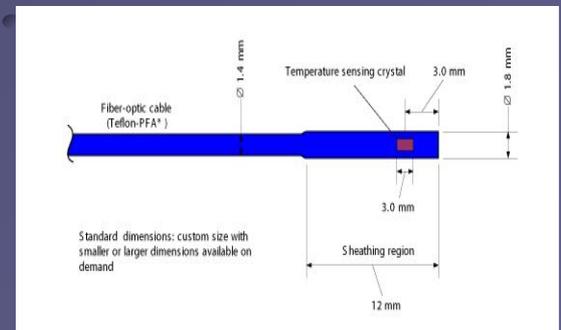
| 250mm<br>Elektrode oben<br><br>250mm<br>Elektrode<br>unten | Sitzung 1       | Sitzung 2       | Sitzung 3       | Sitzung 4       | Sitzung 5       | Sitzung 6       | Sitzung 7       | Sitzung 8       | Sitzung 9       | Sitzung 10      | Sitzung 10 +    |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Sitzungsdauer  | 60 min          |
| 1 Stufe<br>Dauer<br>Leistung                               | 20 min<br>60 W  | 20 min<br>60 W  | 20 min<br>60 W  | 20 min<br>60 W  | 20 min<br>70 W  |
| 2 Stufe<br>Dauer<br>Leistung                               | 10 min<br>70 W  | 10 min<br>80 W  | 10 min<br>80 W  | 10 min<br>80 W  | 10 min<br>90 W  |
| 3 Stufe<br>Dauer<br>Leistung                               | 10 min<br>80 W  | 10 min<br>100 W | 10 min<br>100 W | 10 min<br>100 W | 10 min<br>110 W |
| 4 Stufe<br>Dauer<br>Leistung                               | 10 min<br>100 W | 10 min<br>120 W | 10 min<br>120 W | 10 min<br>120 W | 10 min<br>130 W |
| 5 Stufe<br>Dauer<br>Leistung                               | 5 min<br>110 W  | 5 min<br>130 W  | 5 min<br>130 W  | 5 min<br>140 W  | 5 min<br>150 W  |
| 6 Stufe<br>Dauer<br>Leistung                               | 5 min<br>120 W  | 5 min<br>140 W  | 5 min<br>140 W  | 5 min<br>150 W  | 5 min<br>170 W  |
| Energie  | 291 kJ          | 333 kJ          | 333 kJ          | 339 kJ          | 378 kJ          |

Therapiekonzept *Celsius TCS (Thermo Cancer Select)*

# Система емкостного типа

контроль температуры нагрева

## ИНВАЗИВНЫЙ МОНИТОРИНГ



## *Проведение радиомодификации с помощью локальной гипертермии*

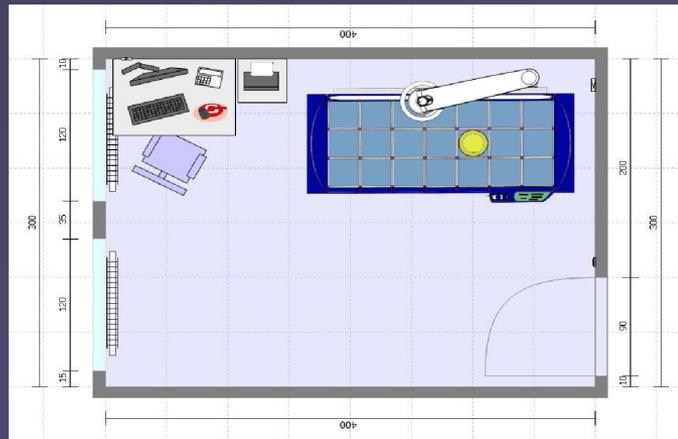
- 1. Сеансы проводятся 1 раз в 2-3 дня.*
- 2. Между сеансами радиомодификации и лучевой терапии промежуток времени не должен превышать 3-х часов. Оптимально – 1,5 – 2,5 часа.*
- 3. Длительность сеанса 60 минут.*
- 4. Предварительные сеансы «привыкания» пациента к локальной гипертермии.*
- 5. Использование некоторых технических приемов для преодоление не толерантности (прерывание, понижение, доп.болюсы)*

## **Размеры:**

Необходимая площадь для установки оборудования: не более 12 кв.м.

Внутри кабинета минимальная площадь для оборудования должна составлять по крайней мере 2.5м\*1.5м, площадь для компьютерного стола - 1м\*1м. Систему необходимо разместить таким образом, чтобы к ней был доступ с двух сторон (однако идеальным вариантом было бы иметь доступ с 3 сторон).

## **Пример кабинета**



**Доступ к интернету:** Постоянный доступ к интернету желателен для установления удаленного технического обслуживания системы

# Гипертермия

*Данные рандомизированных исследований по изучению эффективности применения глубокой локальной гипертермии в схемах комбинированного лечения злокачественных новообразований.*

# Химиотерапия и Гипертермия

## Саркома мягких тканей

Issels и др.

Мюнхен, Германия

| ХТ                                      | ХТ   |
|---|--|
| (этопозид,<br>ифосфамид,<br>адриамицин) | (этопозид,<br>ифосфамид<br>,<br>адриамицин<br>)<br>+ГТ |

2-х годичный

Локальный контроль опухоли

(CR+PR+SD)

|  |      |      |
|--|------|------|
| Для конечностей                        | 64 % | 84 % |
| Для брюшной полости/<br>грудной стенки | 38%  | 57%  |

Данные Фазы III рандомизированного исследования, проведенного на 340 пациентах, представлены на конференции Американского общества медицинской онкологии в 2007 г.

## Химиотерапия и Гипертермия

### Опухоли поджелудочной железы

| <b>Такаги и др.<br/>Киото, Япония</b>            | <i>ХТ(<br/>гемцитабин)</i> | <i>ХТ<br/>(гемцитабин)<br/>+ ГТ</i> |
|--|----------------------------|-------------------------------------|
| <i>Локальный контроль<br/>опухоли (CR+PR+SD)</i> | <b>14,3 %</b>              | <b>57,1%</b>                        |
| <i>1-но годовичная<br/>выживаемость</i>          | <b>30 %</b>                | <b>49 %</b>                         |
| <b>Maluto и др.<br/>Верона, Италия</b>           | <i>ХЛТ</i>                 | <i>ХЛТ<br/>+ ГТ</i>                 |
| <i>1-но годовичная<br/>выживаемость</i>          | <b>47 %</b>                | <b>68 %</b>                         |

*Данные представлены на 10-м международном конгрессе по гипертермической онкологии . Мюнхен, апрель 2008.*

# Лучевая терапия и Гипертермия

Нерезектабельные опухоли головы и шеи IV ст. с метастазами в лимфатические узлы шеи (n=141)

**Valdagni & Amicchelli,  
Италия, 2004 г**

*PT*

*PT+ГТ*

*Полная регрессия*

**41 %**

**83 %**

*5-летняя безрецидивная  
выживаемость*

**0 %**

**53 %**

*5-летняя выживаемость*

**24 %**

**68 %**

*Данные Фазы III рандомизированного исследования, проведенного на 141 пациенте, 2004 г.*

# Лучевая терапия и Гипертермия

Данные метаанализа , 2010 г: исследования по сравнению лучевой терапии (РТ) и **терморрадиотерапии (РТ+ГТ)** при раке шейки матки

| Автор               | Локальный контроль |             | Общая выживаемость |             |
|---------------------|--------------------|-------------|--------------------|-------------|
|                     | РТ                 | РТ+ГТ       | РТ                 | РТ+ГТ       |
| Datta, 1987 (n=64)  | 46 %               | <b>67 %</b> | 73 %               | <b>81 %</b> |
| Harima, 2001 (n=40) | 49 %               | <b>80 %</b> | 48 %               | <b>58 %</b> |
| Sharma, 1989 (n=50) | 50 %               | <b>70 %</b> | -                  | -           |

*Добавление ГТ улучшает локальный контроль и общую выживаемость при РШМ . Не увеличивает частоту тяжелых, ранних или поздних осложнений.*

# Лучевая терапия и Гипертермия

Рандомизированные исследования, Фаза III

Рак шейки матки (n=114). Срок наблюдения : 12 лет

| <b>Van der Zee и др.,<br/>Нидерланды, 2007 г</b> | <i>PT</i><br><i>n=56</i> | <i>PT+ГТ</i><br><i>n=58</i> |
|--|--------------------------|-----------------------------|
|--|--------------------------|-----------------------------|

|                           |             |             |
|---------------------------|-------------|-------------|
| <i>Локальный контроль</i> | <b>36 %</b> | <b>56 %</b> |
|---------------------------|-------------|-------------|

|  |             |             |
|--|-------------|-------------|
| <i>Общая 3-летняя<br/>выживаемость</i> | <b>25 %</b> | <b>50 %</b> |
|--|-------------|-------------|

|   |             |             |
|---|-------------|-------------|
| <i>Общая 12-летняя<br/>выживаемость</i> | <b>20 %</b> | <b>37 %</b> |
|---|-------------|-------------|

*Van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumors: a prospective randomized multicentric trial. Lancet 200; 335: S.1119-1125*

# Опыт клинического применения терморрадиотерапии в РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН

**Частота полных регрессий опухоли (в %)**  
после полного курса лучевого или термолучевого лечения

| Локализация опухоли                                | Метод лечения |    |
|--|---------------|----|
|  | ЛТ+ГТ         | ЛТ |
| Рак предстательной железы                          | 94            | 69 |
| Саркомы мягких тканей                              | 45            | 14 |
| Регионарные метастазы плоскоклеточного рака на шее | 57            | 12 |
| Плоскоклеточный рак анального канала               | 100           | 60 |
| Рецидивный аденогенный рак прямой кишки            | 24            | 5  |
|  | 19 - 45 (32)  |    |

# Опыт клинического применения терморадиотерапии в РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН

**5-летняя общая выживаемость (в%)**  
после полного курса лучевого или термолучевого лечения

| Локализация опухоли                                   | Метод лечения |           | 11-<br>-39<br>(22) |
|---|---------------|-----------|--------------------|
|   | ЛТ+ГТ         | ЛТ        |                    |
| Рак предстательной железы                             | <b>68</b>     | <b>53</b> |                    |
| Саркомы мягких тканей                                 | <b>46</b>     | <b>35</b> |                    |
| Регионарные метастазы плоскоклеточного<br>рака на шее | <b>24</b>     | <b>9</b>  |                    |
| Плоскоклеточный рак анального канала                  | <b>69</b>     | <b>30</b> |                    |
| Рецидивный аденогенный рак прямой кишки               | <b>40</b>     | <b>6</b>  |                    |

# ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ



Клинические рекомендации по диагностике и  
лечению больных саркомой мягких тканей

Клинические рекомендации по диагностике и  
лечению больных раком прямой кишки

*Утверждено на Заседании правления Ассоциации онкологов России,*

*Москва 2014 г.*

# Применение локальной гипертермии в сочетании с лучевой терапией и химиотерапией у пациентов клиники ФГБУ «НИИ онкологии», Томск

- *Рак гортани и гортаноглотки*
- *Злокачественные опухоли головного мозга*
- *Саркомы мягких*
- *Рак прямой кишки*
- *Рак легкого и рецидивы опухоли*
- *Рак шейки матки и рецидивы опухоли*

С 2015 по 2017 гг в Томском НИМЦ (НИИ онкологии)  
разработаны и утверждены медицинские технологии  
комбинированного лечения с применением ГТ

- «Комбинированное термохимиолучевое лечение больных местнораспространенным раком шейки матки»
- «Совершенствование комбинированного лечения больных злокачественными новообразованиями гортани с использованием локальной гипертермии»
- «Термохимиолучевое лечение злокачественных глиом головного мозга»
- «Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого с применением лучевой терапии на фоне локальной гипертермии»
- «Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием локальной гипертермии»
- «Применение локальной гипертермии в комбинированном лечении больных саркомами мягких тканей»

# Динамика показателей распространенности первичной опухоли

**До лечения**



**Показания к экстирпации  
71% пациентов**

**На момент  
выполнения операции**



**Фактически выполнено  
экстирпаций в 33% случаев**

*В настоящее время использование метода локальной гипертермии включено в руководство **NCCN** для лечения рецидивного рака молочной железы (США, с 2007 г.),*

*а также в рекомендациях Европейской школы медицинской онкологии (**ESMO**) при лечении сарком мягких тканей (с 2008 г.)*



Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†

The ESMO / European Sarcoma Network Working Group\*

*Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii92–vii99, 2012 doi:10.1093/annonc/mds253

Благодарим за внимание !

Технологии  
оборудование



СПЕКТРУМ