



**Некоторые пути
преодоления
радиорезистентности
злокачественных опухолей**

***Челябинский областной онкологический
диспансер***

Член-корр.РАМН А.В.Важенин

Основные направления повышения эффективности лучевой терапии

- преодоление радиорезистентности гипоксических клеток опухоли
(химическая радиомодификация, терморрадиотерапия)
- использование плотноионизирующего излучения в комбинированном и комплексном лечении онкологических больных
- применение нетрадиционных схем фракционирования



Аппаратный парк радиологической службы области

•ЧООД:

•SL-15

•SL-20

•Рокус-АМ

•Агат-Р

•Луч-1

•РТА-02

•Бетатрон МБ-10Э

•Селектрон LDR

•Микроселектрон LDR

•АГАТ-ВУ

•Штырьковые источники

•Офтальмобрахитерапия

•План. системы

•Симулятор

ДКБ Челябинска:

•АГАТ-С

•РТА-02

ОД Магнитогорска:

•Рокус-АМ

•Агат-Р

•РТА-02

•АГАТ-ВУ

СНЕЖИНСК:

•Нейтронный генератор НГ-12И

ОД Миасса:

•Агат-Р

•РТА-02

•АГАТ-ВУ

ОД Копейска:

•Агат-Р

•РТА-02

Озерск:

•Агат-С

•РТА-02

Коркино:

•РТА-02

Место применения радиомодификации:

У 70% больных имеет место местно-распространенный процесс

Все локализации в онкогинекологии

Рак гортани

Рак слизистой полости рта

Мелкоклеточный рак легкого

Рак прямой кишки

Опухоли мозга

Саркомы мягких тканей

Увеальные меланомы

Рак пищевода

Терморрадиотерапия: основные локализации



Рак предстательной железы

СА прямой кишки

Рак шейки матки

**Рак анального канала
прямой кишки**

Рак пищевода

Основные достижения применяемых методик ГТ

- достигнутые результаты позволили заметно расширить показания для применения метода лучевой терапии в качестве адъювантного пособия в терапии опухолей
- удалось добиться увеличения степени лучевого повреждения опухоли.
- снижения частоты и тяжести ранних и поздних лучевых реакций и повреждений
- увеличить процент радикальных операций в запущенных случаях, при ранее нерезектабельных процессах.
- снизить процент рецидивов при ряде локализаций

Эффективность лечения с использованием:
 радиомодификации, нетрадиционных режимов, высокоионизирующего
 излучения и термотерапии в терапии ряда локализаций (**ЛТ+**).

Локализация опухоли	3-летняя выживаемость	
	ЛТ+	ЛТ
Рак предстательной железы (T2-3N1-2M0-1)	*	*
Местно-распространенный РШМ матки (T2-3N1-2M0-1)	66%	42%
Рак прямой кишки (T3-4N0-3 M0)	61%	44%
Рак пищевода (T2-3 N0-3 M0)	*	*
Рак гортани(T2-3 N0-2 M0)	84%	71%
Опухоли ротоглотки (T3-4N1-3 M0)	29%	7,8%
	*	*

Теоретическое обоснование для внедрения метода терморадиомодификации

- ◆ прямая тепловая деструкция опухоли в режимах 50-59°C, приводящее к денатурации белка в зоне воздействия
- ◆ усиление оксигенации органа за счет его гиперемии и как следствие этого увеличение радиопоражаемости опухоли;
- ◆ образование в ткани опухоли белка термального шока, который индуцирует иммунную реакцию.

Wolf D, 1998, Kan M., 1998

Характеристика аппарата «Радиотерм – Ч»

Мощность – 40 Вт

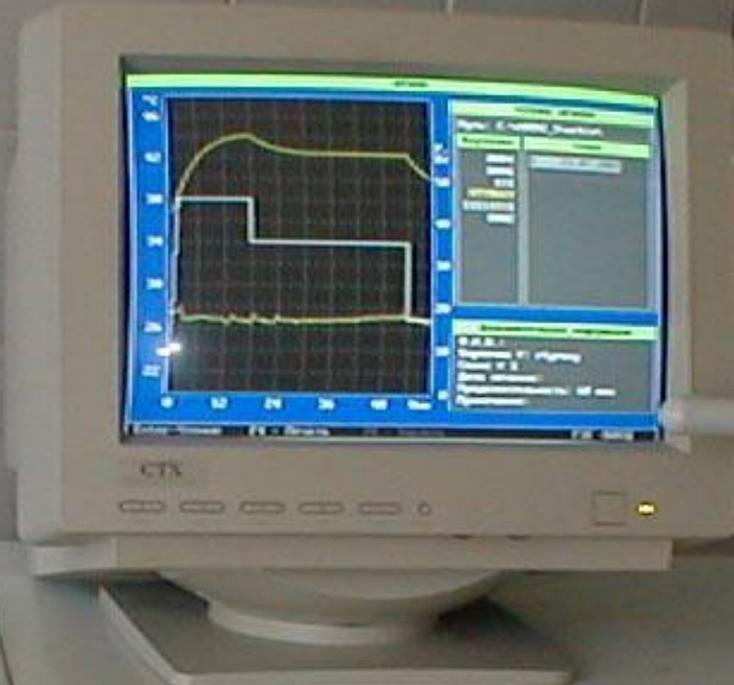
Радиочастотный диапазон 40,46 МГц

Принцип излучения – комбинированный

Контроль температуры

в 4-х точках уретры





ADEN



Методика термолучевого лечения при раке предстательной железы

Не более
60 мин трансуретрально



ТТ(2-3 раза в неделю)
50-59°

ДГТ

СПЛИТ курс ЛТ в режиме
динамического
Фракционирования до СОД 70ГР

Термолучевая терапия рака предстательной железы

- данная методика проведена **108** больным (T3-4N0-1M0-1)
- **снижение уровня I-PSS** на 84% (в контрольной группе- на 67%)
- **Уровень PSA** в среднем через 3 мес снизился на 85% против 64% в контрольной группе
- Отмечено **снижение объема предстательной железы** на 46% через 6 мес после лечения против 16% в группе контроля
- На 67% через 6 мес после лечения отмечено **снижение объема остаточной мочи** против 29%



Местно-распространенный рак шейки матки

I методика: Сочетанного – лучевого
лечения с применением на первом
этапе 2-3 курсов индукционной
полихимиотерапии

II методика: Сочетанная лучевая
терапия с применением как химио- так и
терморрадиомодификации

Безрецидивная выживаемость больных РШМ в основной (химиолучевое лечение) и контрольной группах

131 больная получила комплексное лечение при МРШМ
в условиях индукционной ПХТ

Безрецидивная выживаемость	1 год	3 года	5 лет
Основная группа	93%	64%	64%
Контрольная группа	71%	46%	40%

Методика СЛТ в условиях индукционной ПХТ и терморрадиомодификации при местно-распространенном раке шейки матки

Не менее двух курсов ПХТ

ДГТ 30Гр

СЛТ по расщепленному курсу

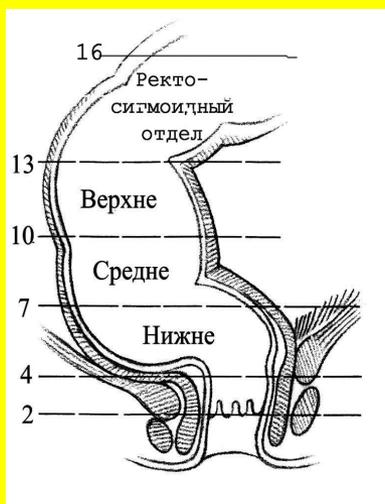
ДГТ + ТТ+ВГТ (2-3 раза в неделю)



Термолучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки

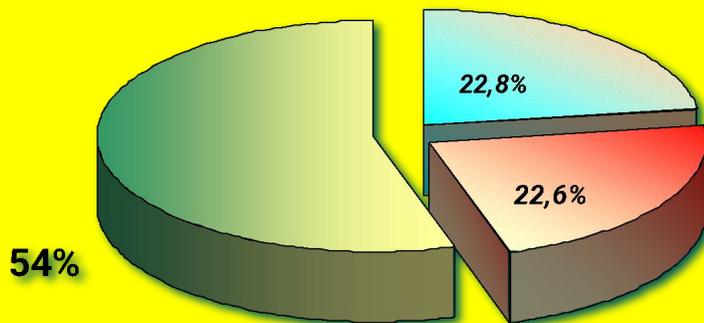
- Проведена **28 пациенткам** с МРШМ
- В **80%** случаев имела место **аденокарцинома шейки матки**, как наиболее неблагоприятная в плане прогноза
- Сроки наблюдения от **3 - 19 мес**
- Полный эффект имел место у **26% больных**
- **Частичный у 74%**
- Все пролеченные больные живы до настоящего времени





Терморациомодификация при раке прямой кишки

В 54% случаев терморациомодификация в сочетании с 5-FU проводится при локализации опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки

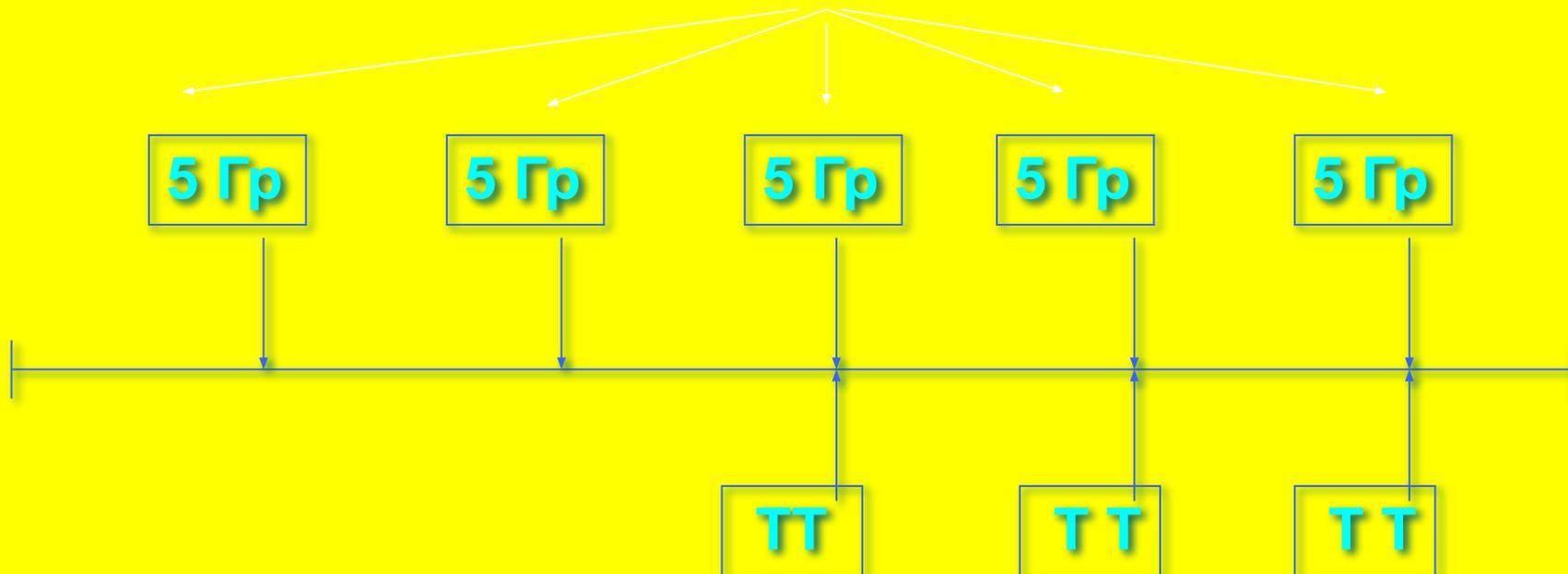


■ *верхне* ■ *средне* ■ *нижне*



Методика лечения рака прямой кишки при ускоренных режимах фракционирования

5-FU по 125-500 мг ежедневно за 30мин до ЛТ



СОД - 25 Гр (40 изоГр)

Термотерапия(ТТ)

Методика комплексного лечения рака пищевода

ХТ +ЛТ



через 10-14 дней - операция

3Гр x 10-11фр.

СОД=30-33Гр

5 -FU 300мг\м2 ежедневно в\в инфузوماتом.

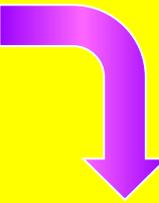
Цисплатин 6мг\м2 ежедневно в\в капельно.



- Протяженность опухоли > 5 см
- Отсутствие тяжелой сопутствующей патологии

ОПЕРАЦИЯ

- Выраженный мягкотканый компонент
- Дисфагия I-II стадии

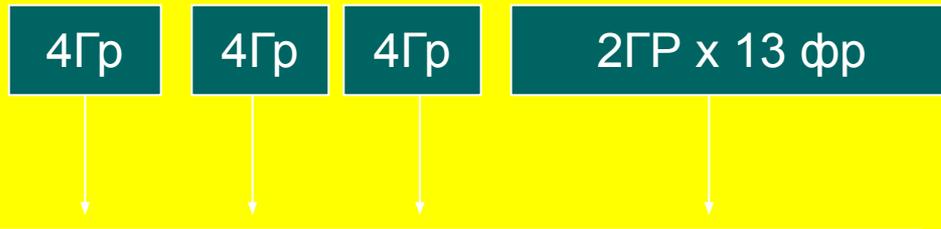


Модифицированная методика комплексного лечения

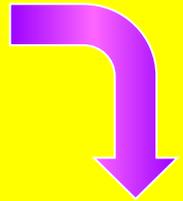
ХТ +ЛТ → **рака пищевода**
через 10-14 дней - операция
4Гр x 3фр. + 2Гр x 13фр до СОД=38Гр

5-FU 300мг\м2 ежедневно в\в инфузوماتом.

Цисплатин 6мг\м2 ежедневно в\в капельно.



ПЕРЕРЫВ 14 дней



Операция

- Местно-распространенный процесс
- Ослабленные больные с сопутствующей соматической патологией
- Дисфагия III степени

Третья методика комплексного лечения рака пищевода

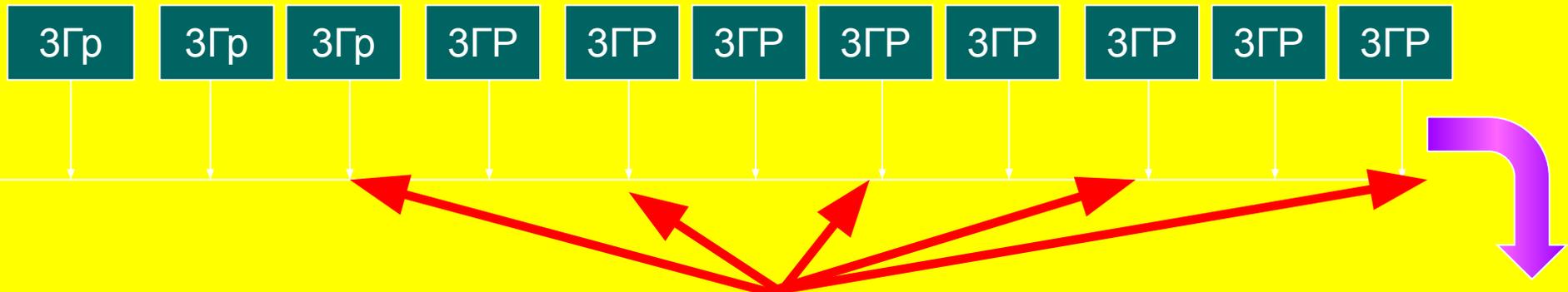
ХТ +ЛТ+ТТ → **через 10-14 дней - операция**

3Гр x 10-11фр.

СОД=30-33Гр

5-FU 300мг\м² ежедневно в\в инфузوماتом.

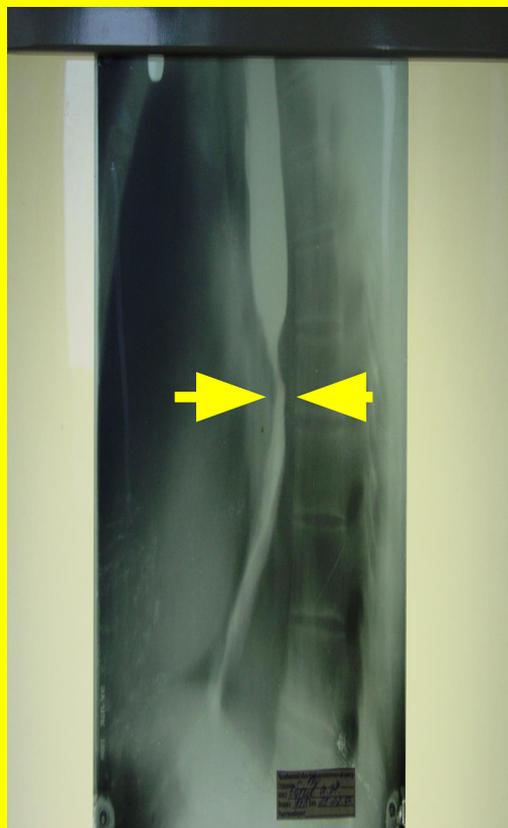
Цисплатин 6мг\м² ежедневно в\в капельно.



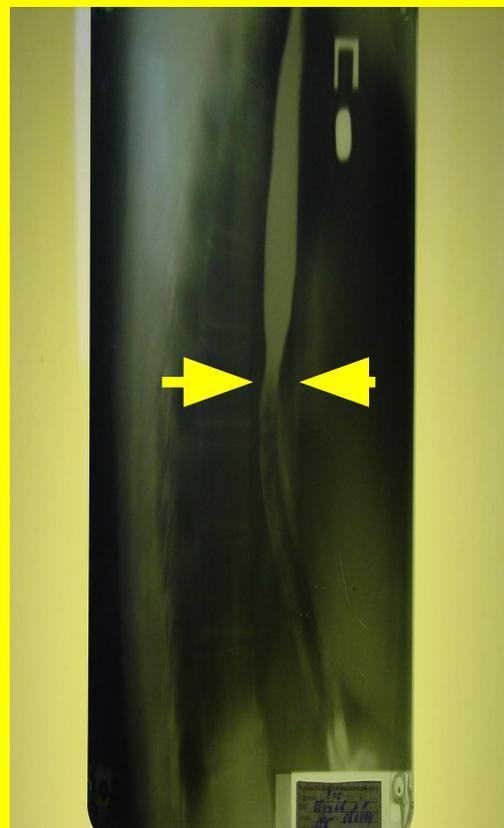
ТТ в течении 60 мин при Т 60
ОПЕРАЦИЯ

- Протяженность опухоли > 5 см
- Отсутствие тяжелой сопутствующей патологии
- Выраженный мягкотканый компонент
- Дисфагия I-II стадии

Терморадиомодификация при раке пищевода



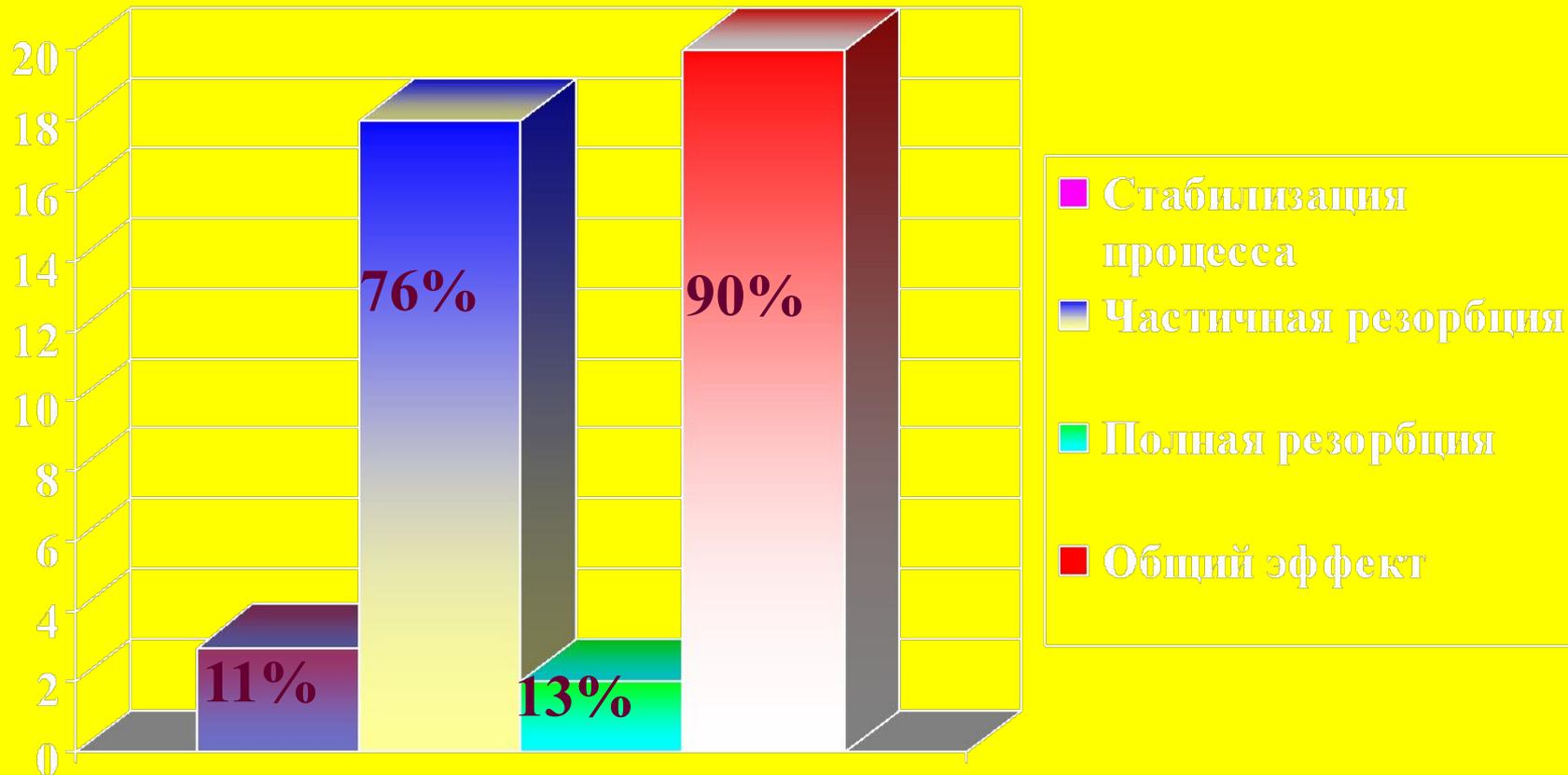
До лечения



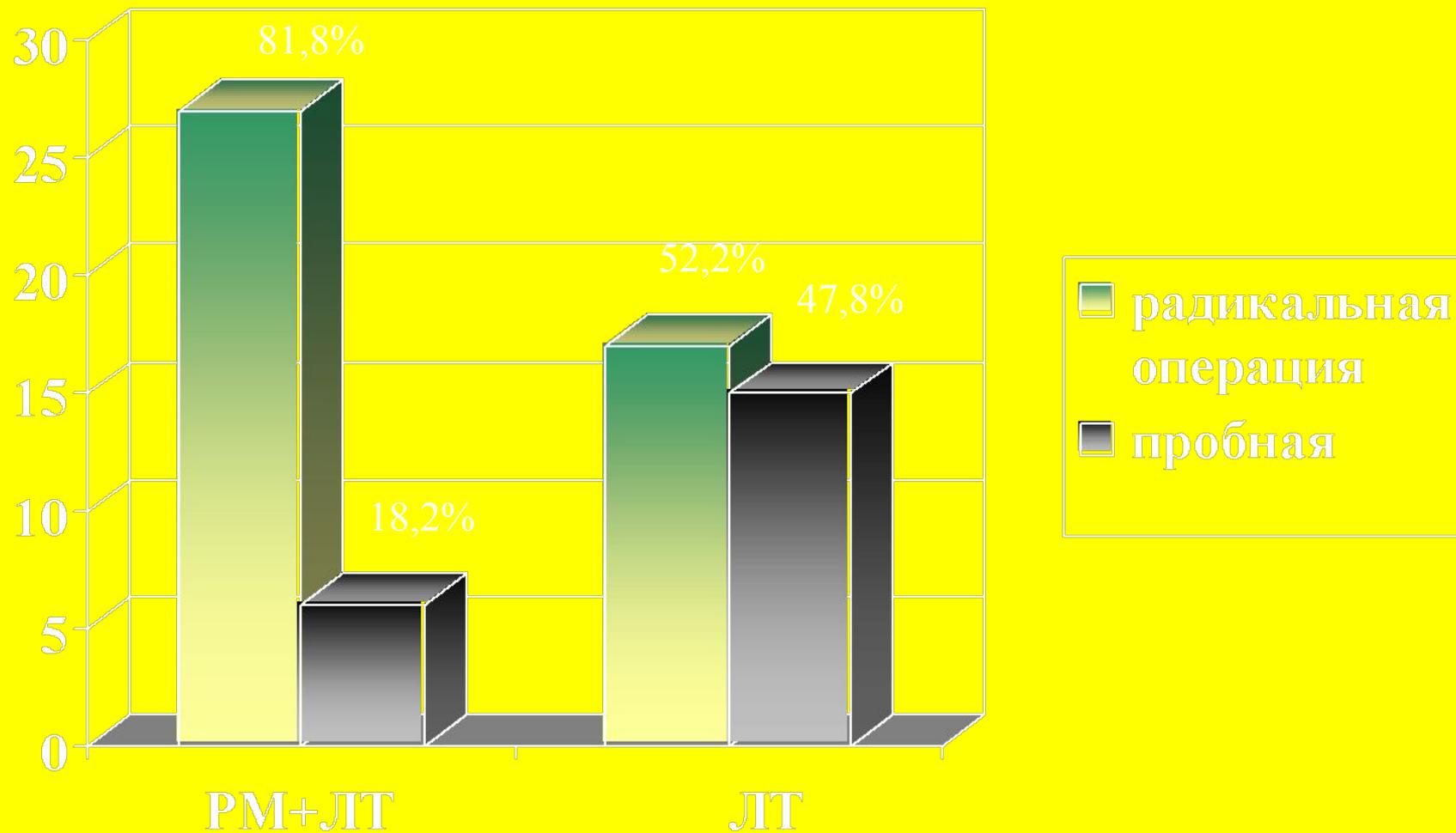
После лечения



Непосредственные результаты многокомпонентного лечения рака пищевода



Сравнительная оценка резектабельности в двух группах больных



Локальное контактное транссклеральное облучение

+

Радиомодификация (PM)



15

1

21

42

цисплатин в дозе 100 мг за 1сутки до сеанса
брахитерапии

ЛТ

Брахитерапия

СОД 120±6,5
Гр

- Пролечено 36 больных
- Полный эффект у 45%
- Частичный - у 50%
- Стабилизация у 2%
- Прогрессирование - у 2%

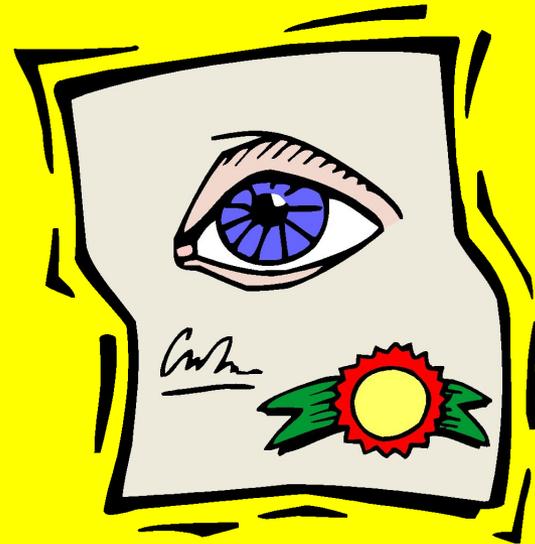
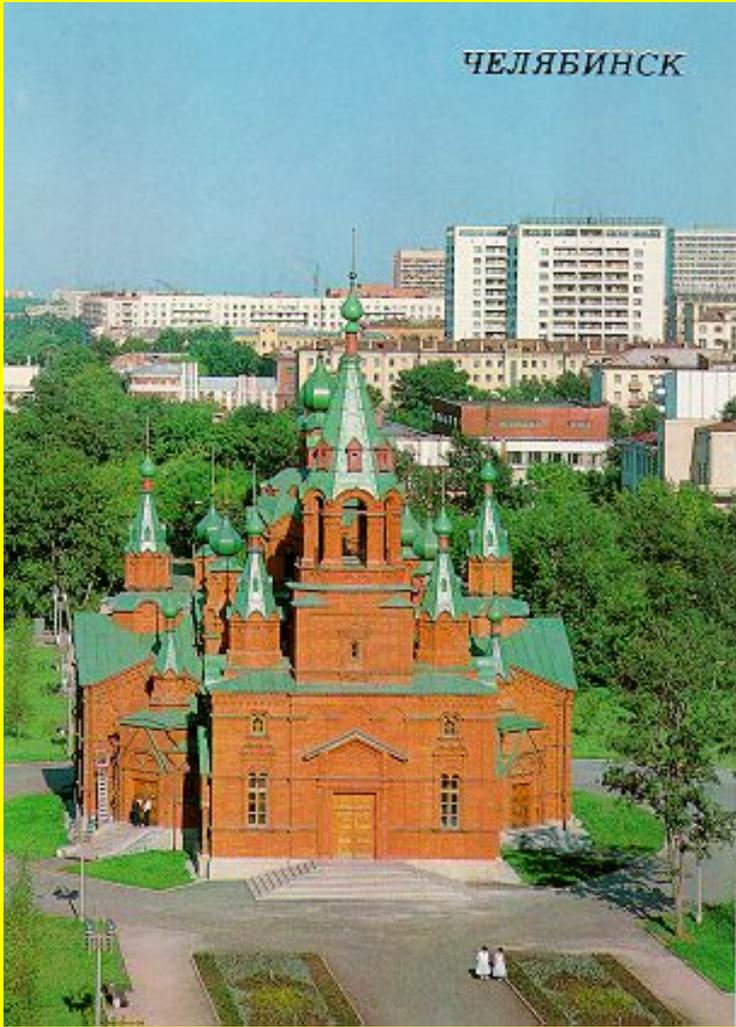
КОЛТЕКС с 5FU

Всего лечение проведено 35 больным



Отмечены более выраженные лучевые реакции при
высоких темпах резорбции опухоли

ЧЕЛЯВИНСК

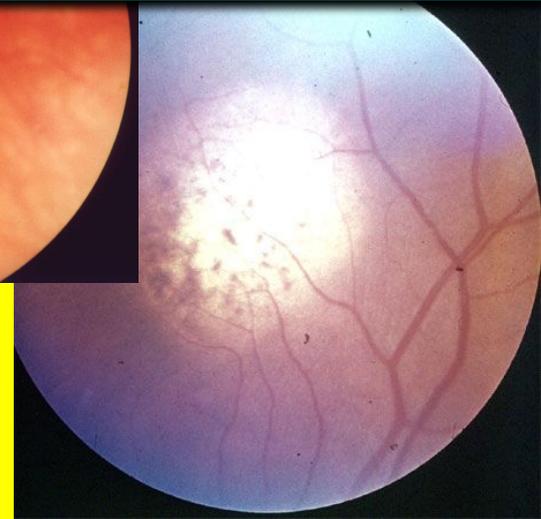
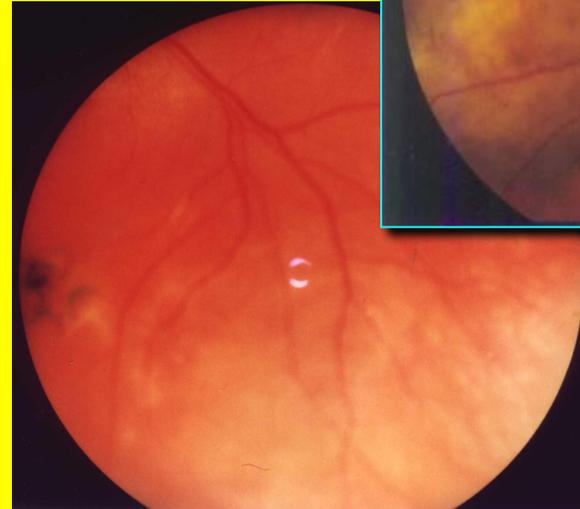


**Организация
офтальмоонкологическо
го центра на базе
многопрофильного
онкологического
учреждения позволяет
оказывать
квалифицированную
помощь с соблюдением
всех принципов
радиологической
безопасности**



Брахитерапия в офтальмоонкологии – один из основных методов органосохранного лечения внутриглазных новообразований:

- Увеальная меланома
- Гемангиома
сосудистой оболочки
- Метастатическое
поражение
сосудистой оболочки



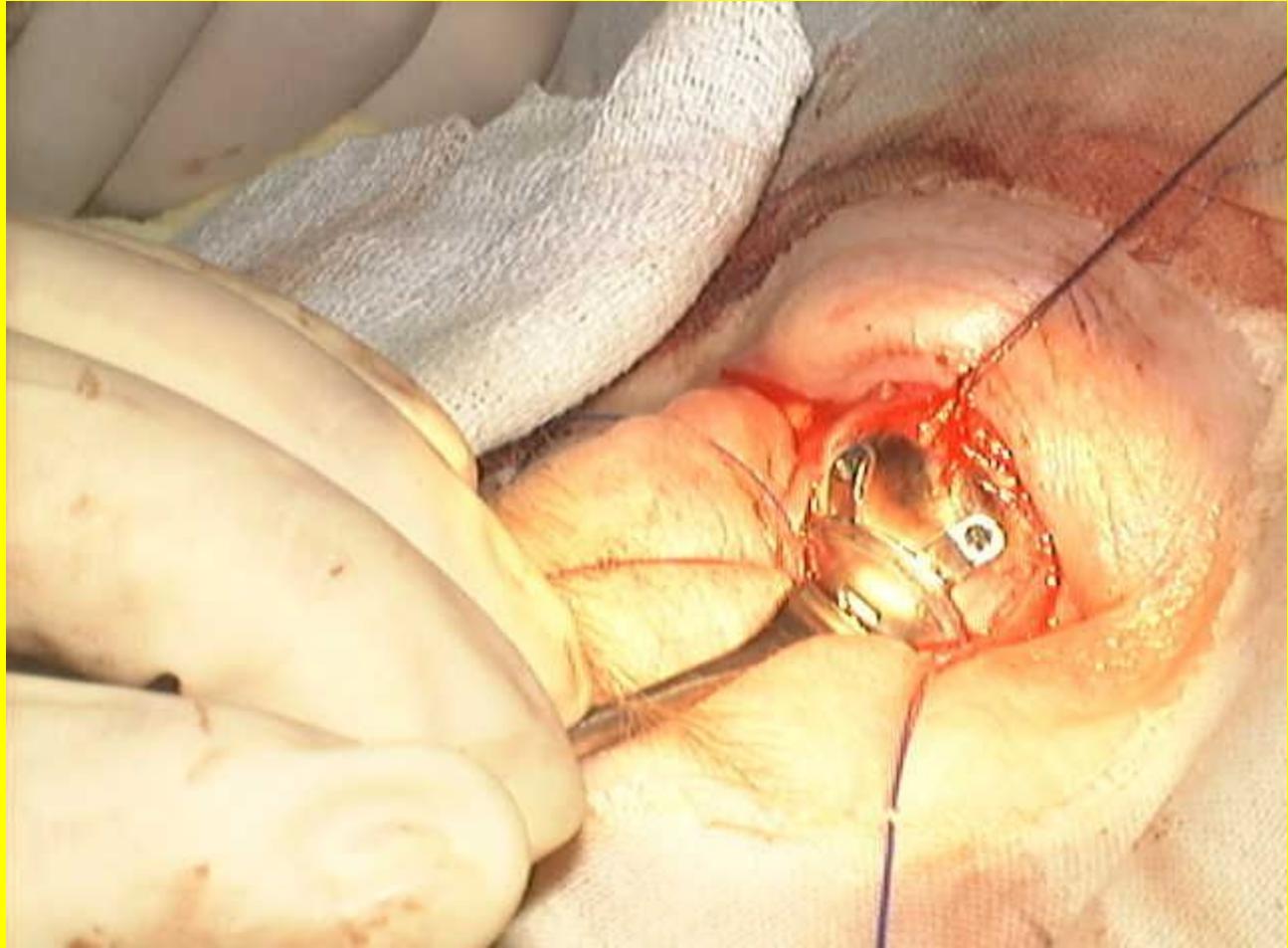
БРАХИТЕРАПИЯ

- **ПОЗВОЛЯЕТ СОХРАНИТЬ ГЛАЗ В ФУНКЦИОНАЛЬНОМ И АНАТОМИЧЕСКОМ ОТНОШЕНИИ**
- **ПОВТОРНАЯ БРАХИТЕРАПИЯ У ПОЛОВИНЫ ПАЦИЕНТОВ ПРИВОДИТ К ПОЛНОМУ РЕГРЕССУ ОПУХОЛИ**

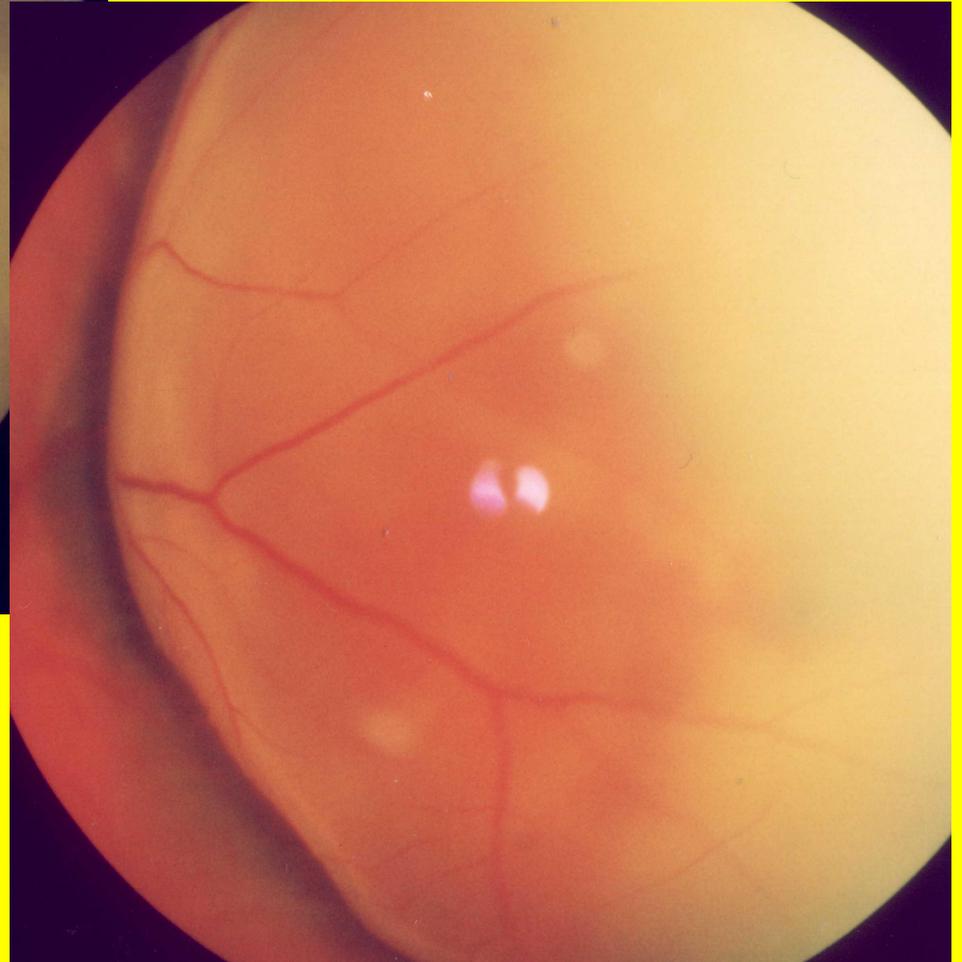
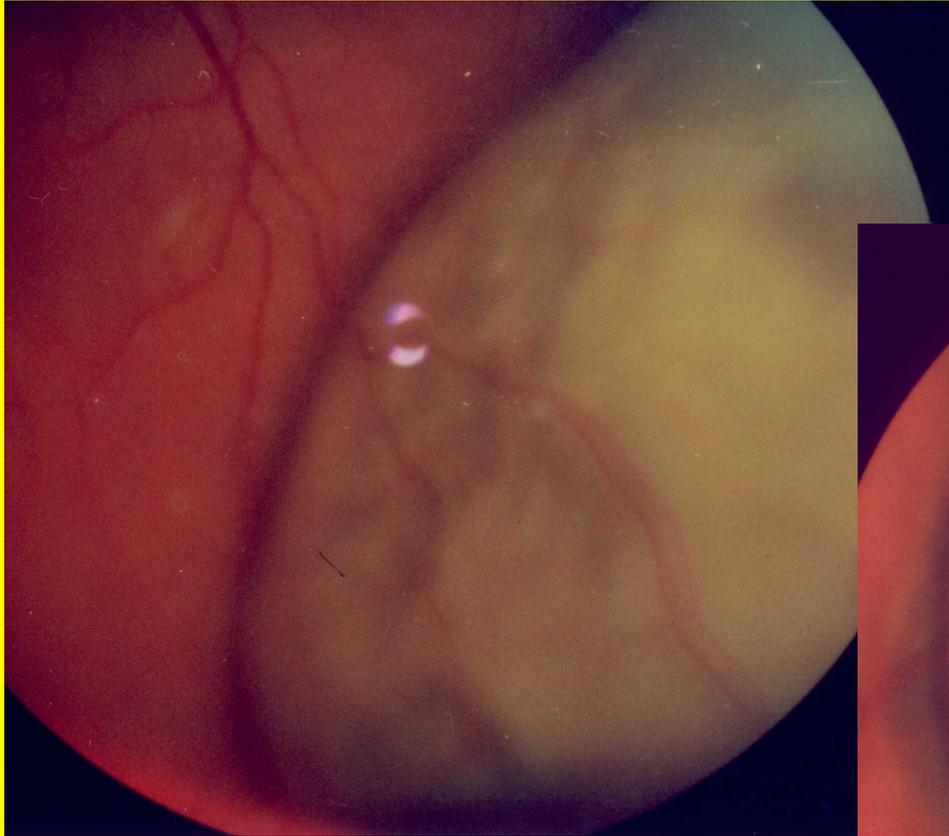
**ДЛЯ БРАХИТЕРАПИИ
ИСПОЛЬЗОВАЛСЯ КОМПЛЕКТ
ОФТАЛЬМОАППЛИКАТОРОВ RIJRO**



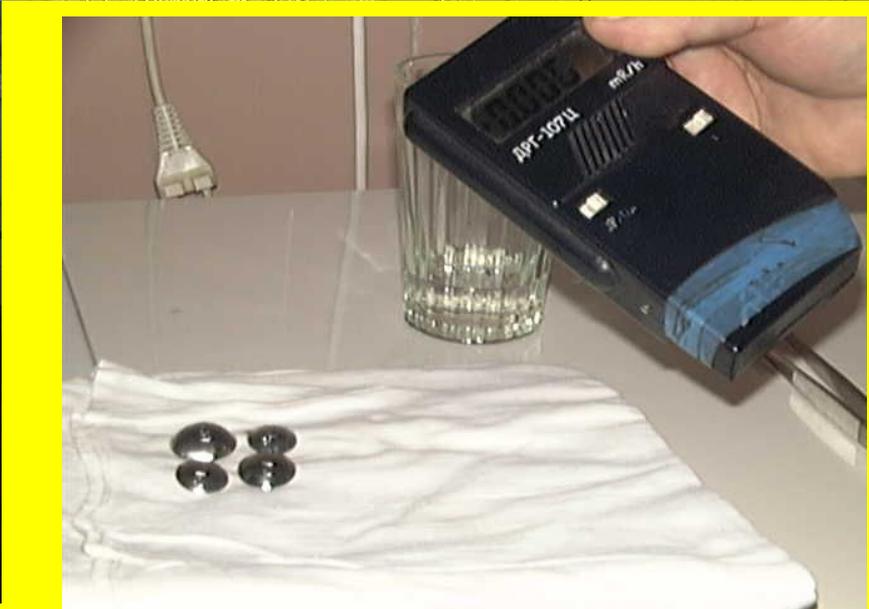




БРАХИТЕРАПИЯ

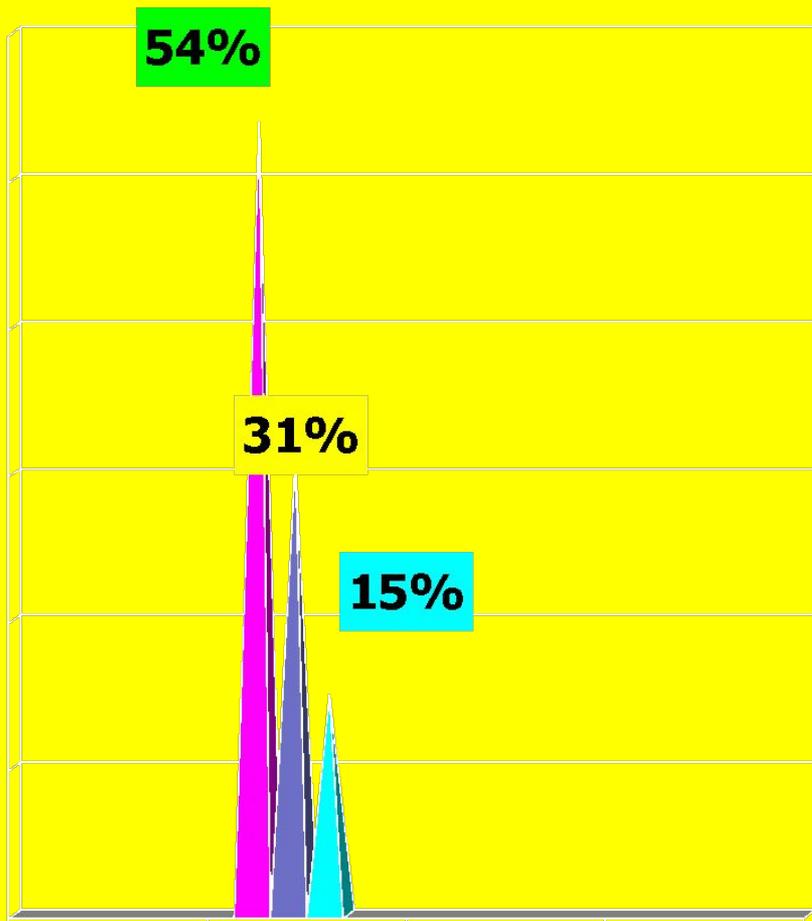


**РАДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОТДЕЛЕНИЕ №1
БЛОК ЗАКРЫТЫХ ИЗОТОПОВ**

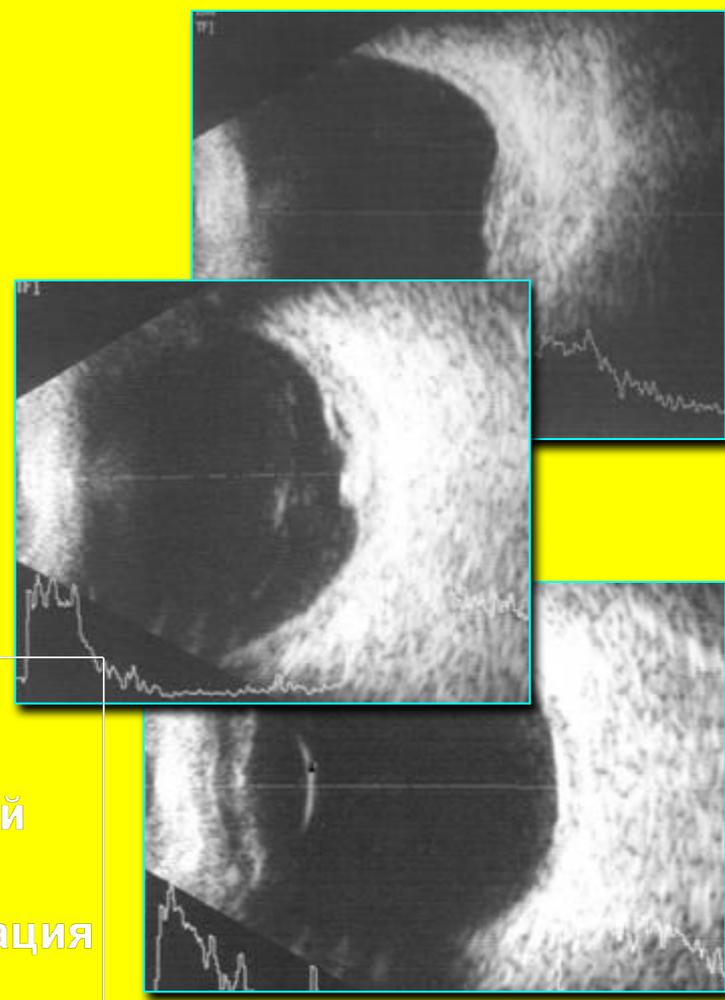


РЕЗУЛЬТАТЫ ОРГАНСОХРАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

(ВОЗ, 1997 при сроках наблюдения до 34 месяцев)



- полный эффект
- частичный эффект
- стабилизация



Использование нейтронного излучения один из перспективных путей дальнейшего повышения эффективности лечения

•М;



С сентября 1999 года пролечено более 300 пациентов;



**Директор ВНИИТФ ФЯЦ,
доктор физ.-тех. наук,
профессор, Член-корр.
РАН**

***Рыкованов
Георгий Николаевич***

**Руководитель центра –
Член-корр. РАМН
Заслуженный врач РФ,
доктор медицинских
наук, профессор**

***Важенин Андрей
Владимирович***



**Основная тематика
Федерального Ядерного центра им.
академика В.Забабихина**





**Основная
тематика
Государственного
ракетного центра
«КБ им. академика
В.П.Макеева**



УРАЛЬСКИЙ ЦЕНТР НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ



Руководитель центра -
Член-корр. РАМН, д.
м.н., профессор
*Важенин Андрей
Владимирович*

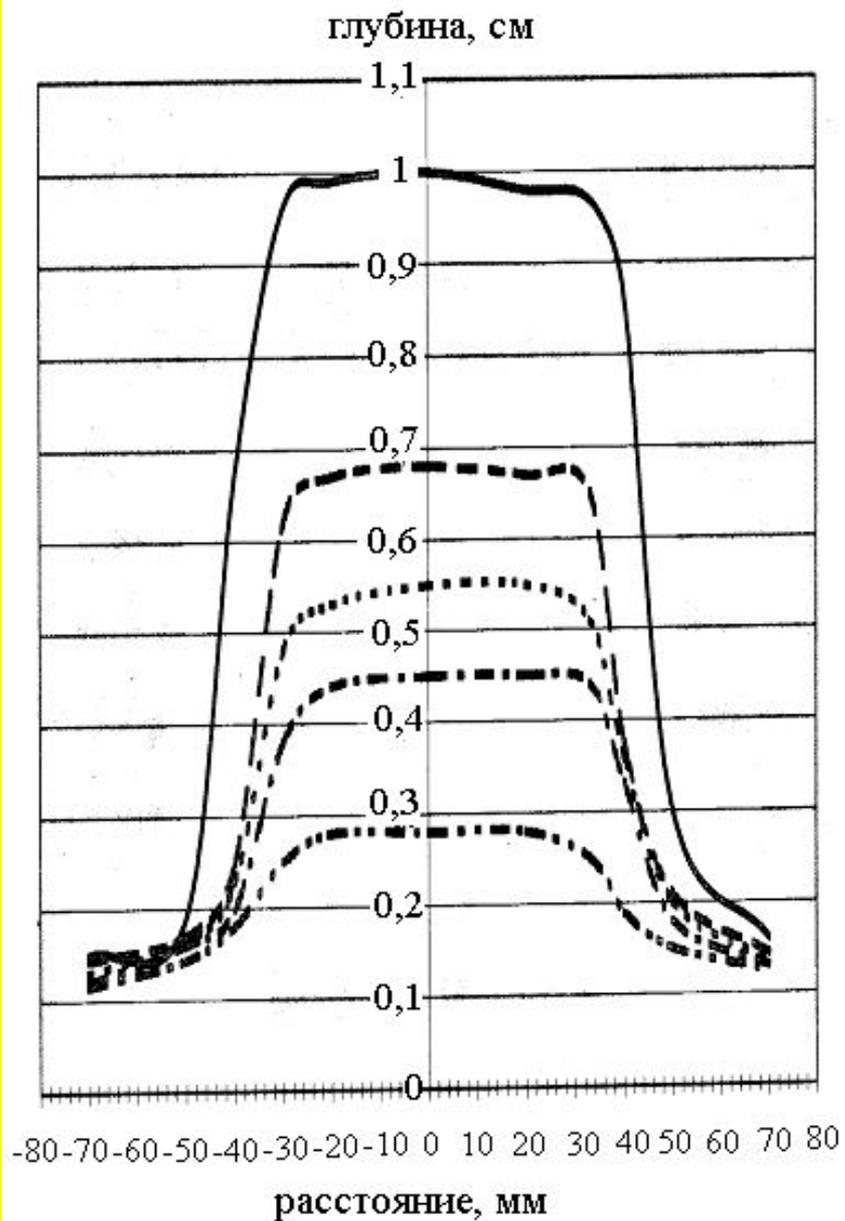


Центр нейтронной терапии (на базе РФЯЦ ВНИИТФ г.Снежинск)

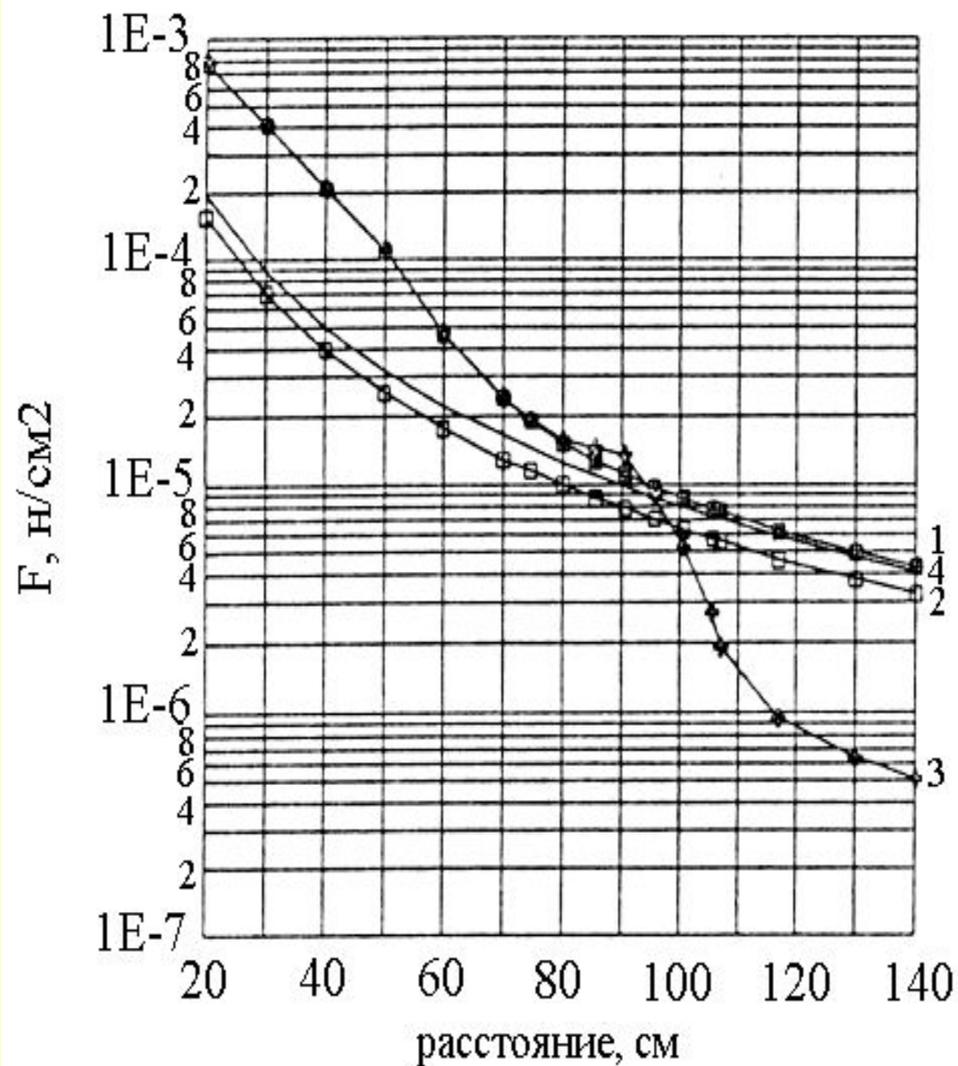
- В основе становления центра – конверсионные программы Правительства РФ;
- С сентября 1999 года пролечено более 300 пациентов; в 2004 г. проведена реконструкция центра
- Приоритетом центра является лечебная работа: нейтронный этап в сочетанной лучевой терапии пациентов с опухолями головы-шеи, мягких тканей, головного мозга;

Характеристика нейтронного пучка НГ-12И

- Энергия пучка 10-12 МэВ;
- Поток нейтронов $1,5 \times 10^{12}$ нейтронов в сек;
- РИП = 105 см;



Распределение
нейтронной дозы по
глубине водного
фантома в осевой
горизонтальной
плоскости для
коллиматора • $6 \times 6 \text{ см}^2$



Распределение флюенса нейтронов вдоль оси коллиматора

• • $5,5 \times 5,5 \text{ cm}^2$.:

без ТЭФ:

1 – полный флюенс нейтронов;

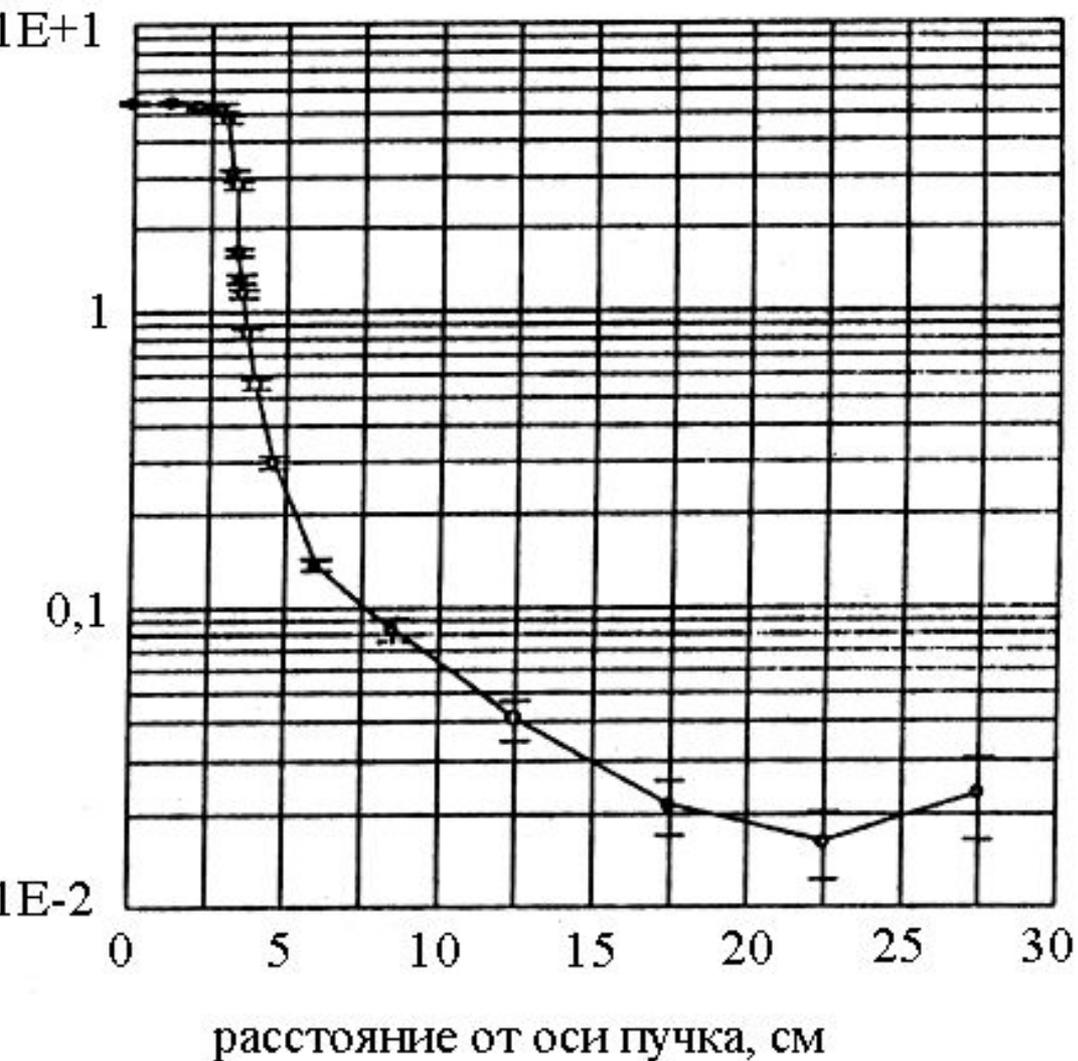
2 – флюенс прямых нейтронов;

4 – флюенс нейтронов для

идеализированного источника;

установлен ТЭФ:

3 – полный флюенс нейтронов.



Распределение мощности дозы нейтронов в зависимости от расстояния до оси пучка излучения при расстоянии от источника $L=85.5$ см (коллиматор $\cdot 5,5 \times 5,5$ см²).

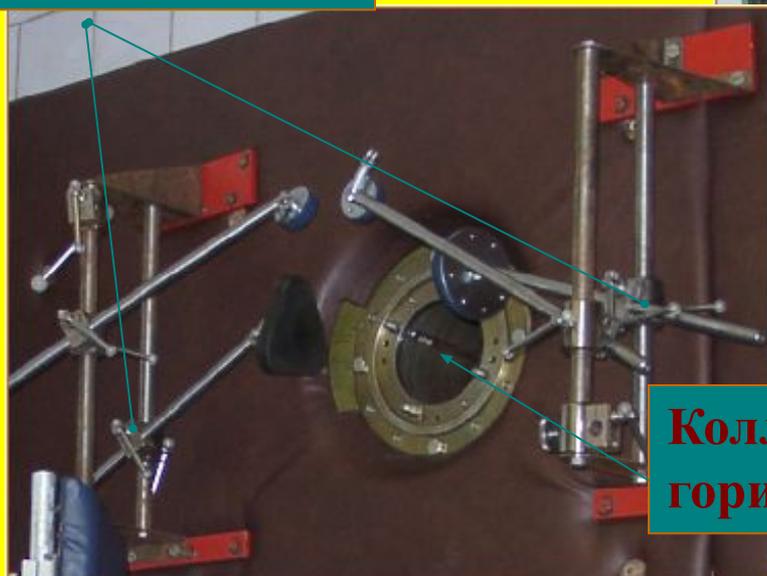
По оси ординат - мощность дозы нейтронов, сГр/мин.





Вспомогательные приспособления для облучения

Фиксирующие устройства

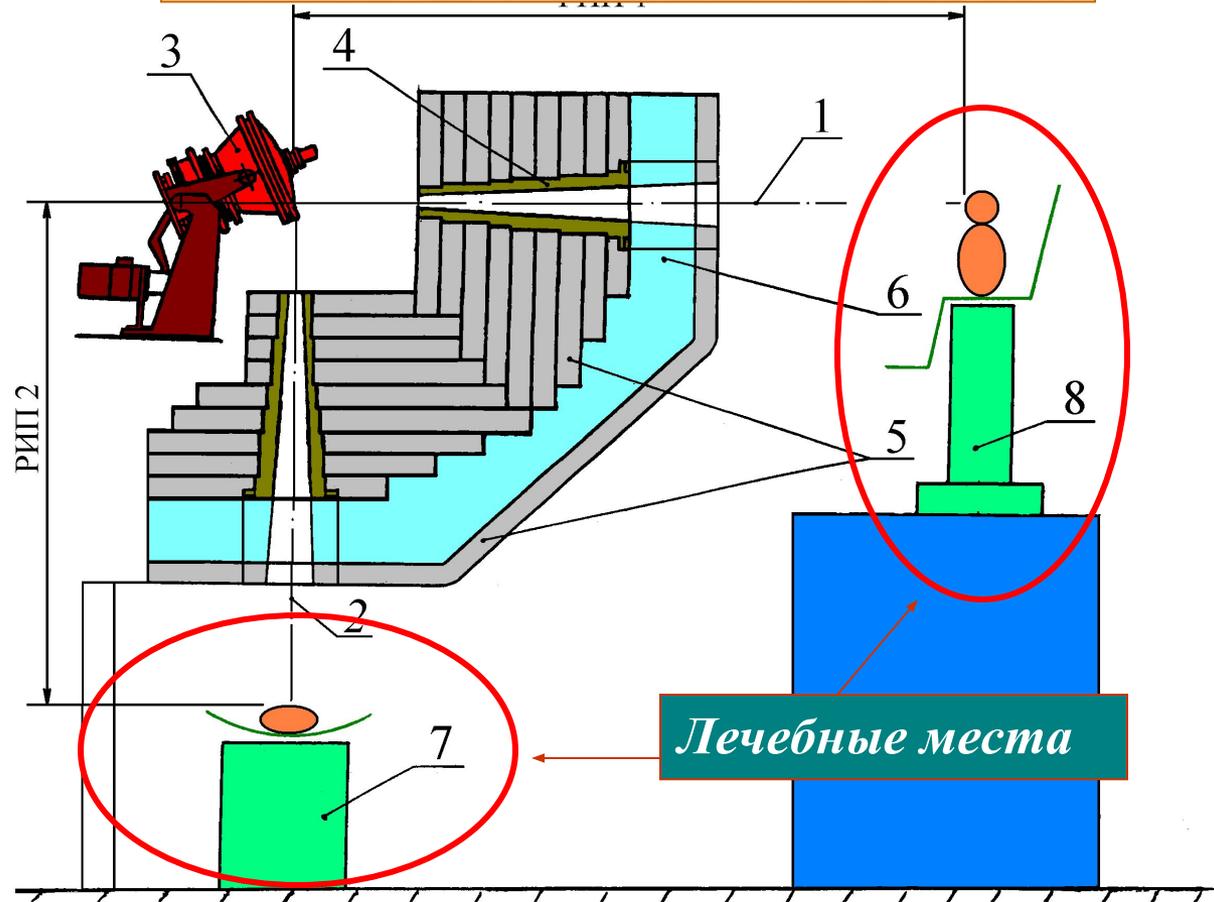


Коллиматор
горизонтальный



Набор
коллиматоров

Схема комплекса нейтронной терапии

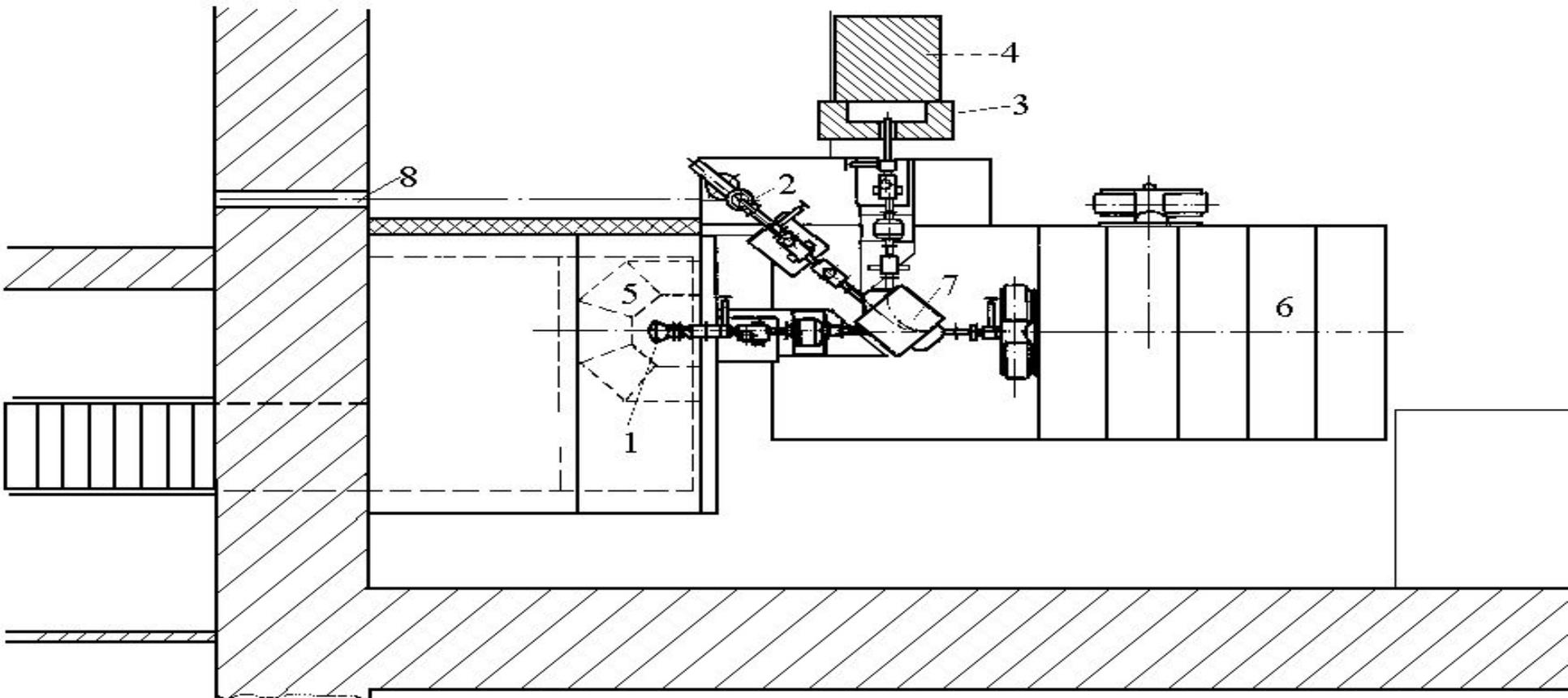


- | | |
|------------------------------------|----------------------|
| 1. Горизонтальный нейтронный канал | 6. Полиэтилен |
| 2. Вертикальный нейтронный канал | 7. Стол для пациента |
| 3. Устройство мишенное | 8. Кресло пациента |
| 4. Коллиматоры | |
| 5. Сталь листовая | |

RИП1, RИП2 - расстояния источник-поверхность



Компоновочная схема генератора НГ-12И



1. Мишень медицинского канала
2. Мишень для физических измерений
3. Мишень для модельных измерений
4. Исследуемая модель
5. Биологическая защита медицинского бокса
6. Высоковольтное оборудование генератора
7. Отклоняющий магнит
8. Коллиматор физического канала



Методика нейтронного этапа терапии

Облучение быстрыми нейтронами проводилось в режиме мультифракционирования:

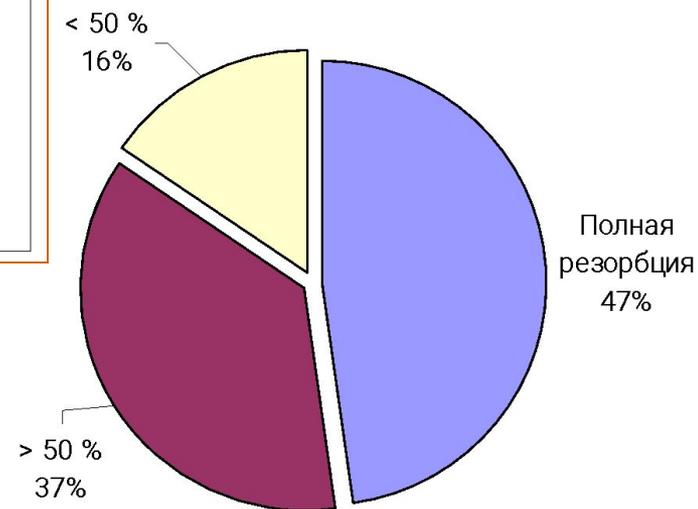
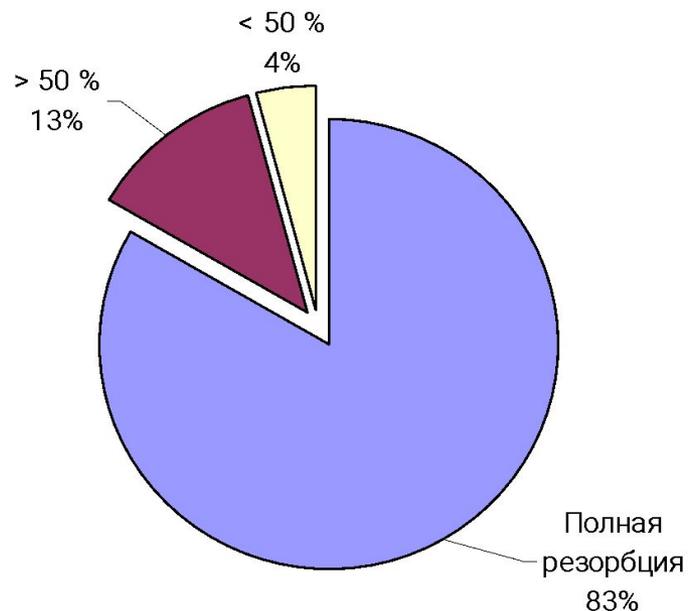
- **РОД=0,3 Гр 2 процедуры в день с интервалом 3-4 часа (ежедневная доза 0,6 Гр);**
- **СОД=2,4 Гр (по ОБЭ эквивалент 14,4 Гр гамма-излучения);**

В перерыве между лучевыми процедурами проводилась лазерная обработка кожи облучаемых полей расфокусированным лучом на аппарате ЛГН-222 ($\lambda=0.63$ мкм, выходная мощность 40 мВт).

Непосредственные результаты лечения пациентов с опухолями ротоглотки



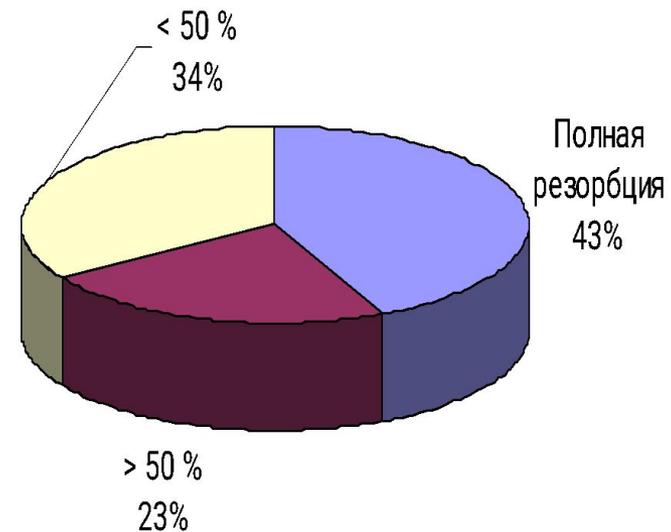
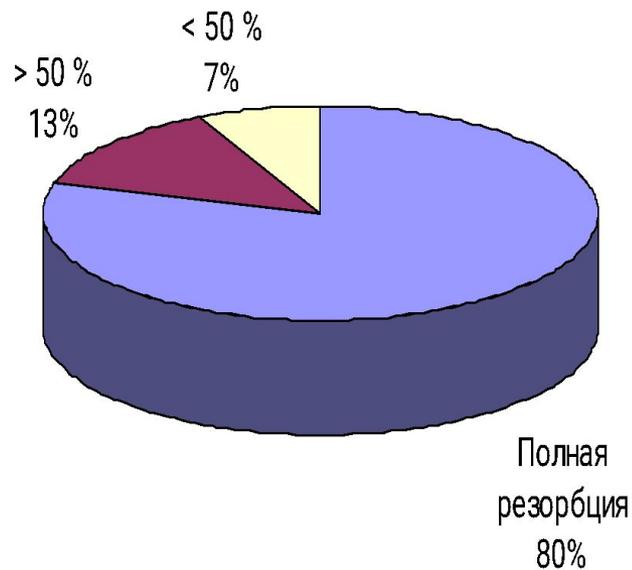
Уральский центр
интерной терапии



Непосредственные результаты лечения пациентов с опухолями гортани



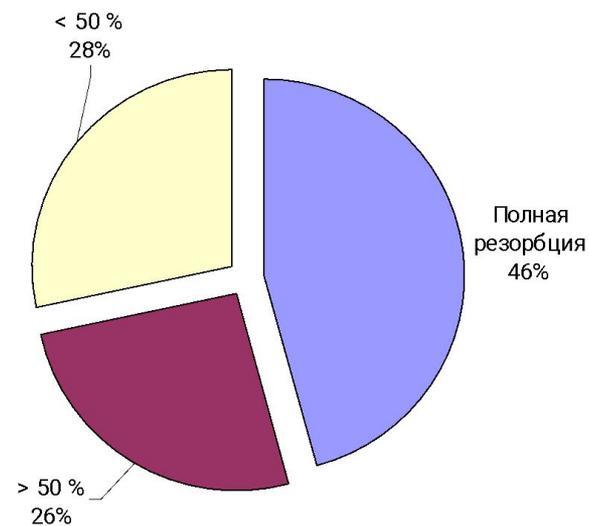
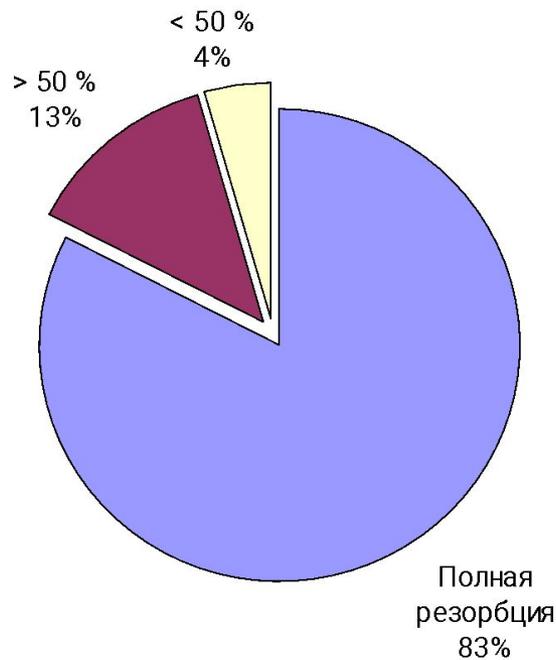
Уральский федеральный университет
Исследования и инновации



Непосредственные результаты лечения пациентов с опухолями полости рта



Уральский центр
интерной терапии





ЛУЧЕВЫЕ РЕАКЦИИ

Отмечены ранние лучевые реакции:

- на коже - слабовыраженная эритема, эпиляция, сухой эпидермит - в 7% случаев;
- со стороны слизистых оболочек: имели место гиперемия, отек, слабые боли – в 10% наблюдений;

Проведение мультифракционной нейтронной терапии на фоне лазерного сопровождения позволило провести полный курс лучевого лечения, как на нейтронном этапе, так и в ЧООД;

Преимущества ИОЛТ

- Высокий противоопухолевый эффект при минимальном воздействии на ткани
 - Не нарушает заживление
 - Не увеличивает количество осложнений
- Возможность концентрации дозы на заданной глубине с резким ее падением за границами мишени
- Возможность укорочения послеоперационного курса ДГТ
 - Сокращение срока пребывания в стационаре

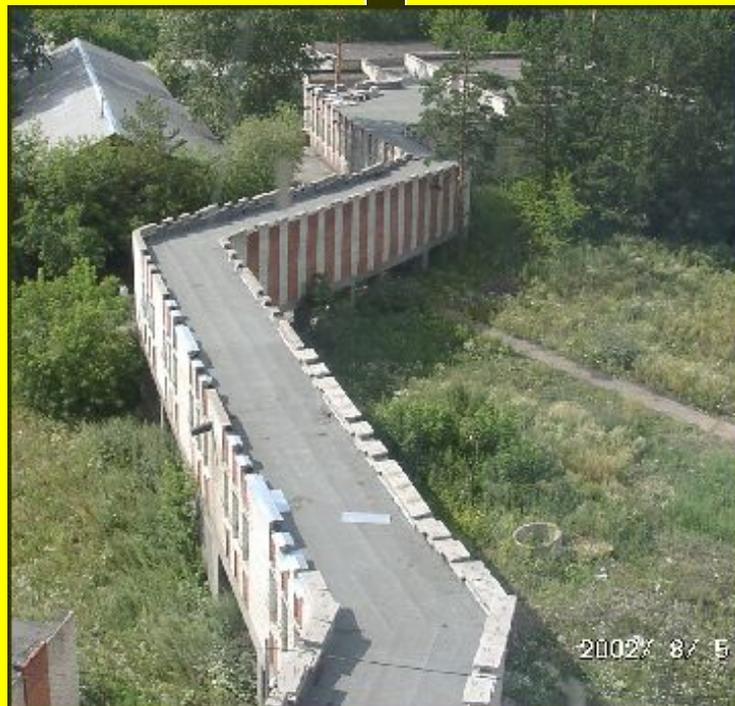


Организация ИОЛТ в ЧООД



**Гамма-
аппараты
РОКУС-АМ,
ЛУЧ-1**

**Радиологический
блок**



**Линейные
ускорители
Philips SL-15,
SL-20**

Оперблок + БЕТАТРОН БМ-10Э

Бетатрон БМ-10Э



- **В клинике Челябинского областного онкологического центра интраоперационное облучение проводится с 1996 г.**

- **Источником излучения служит малогабаритный бетатрон БМ-10Э, разработанный в Томском НИИ интраскопии и установленный непосредственно в операционном блоке.**



➔ Процедура проведения сеанса облучения включает в себя следующие этапы:



- ИОЛТ с дистанционным визуальным контролем;



Результаты клинического использования БЕТАТРОНА БМ-10Э при ИОЛТ



**Челябинский
областной
онкологический
центр**

1996-2002 гг.

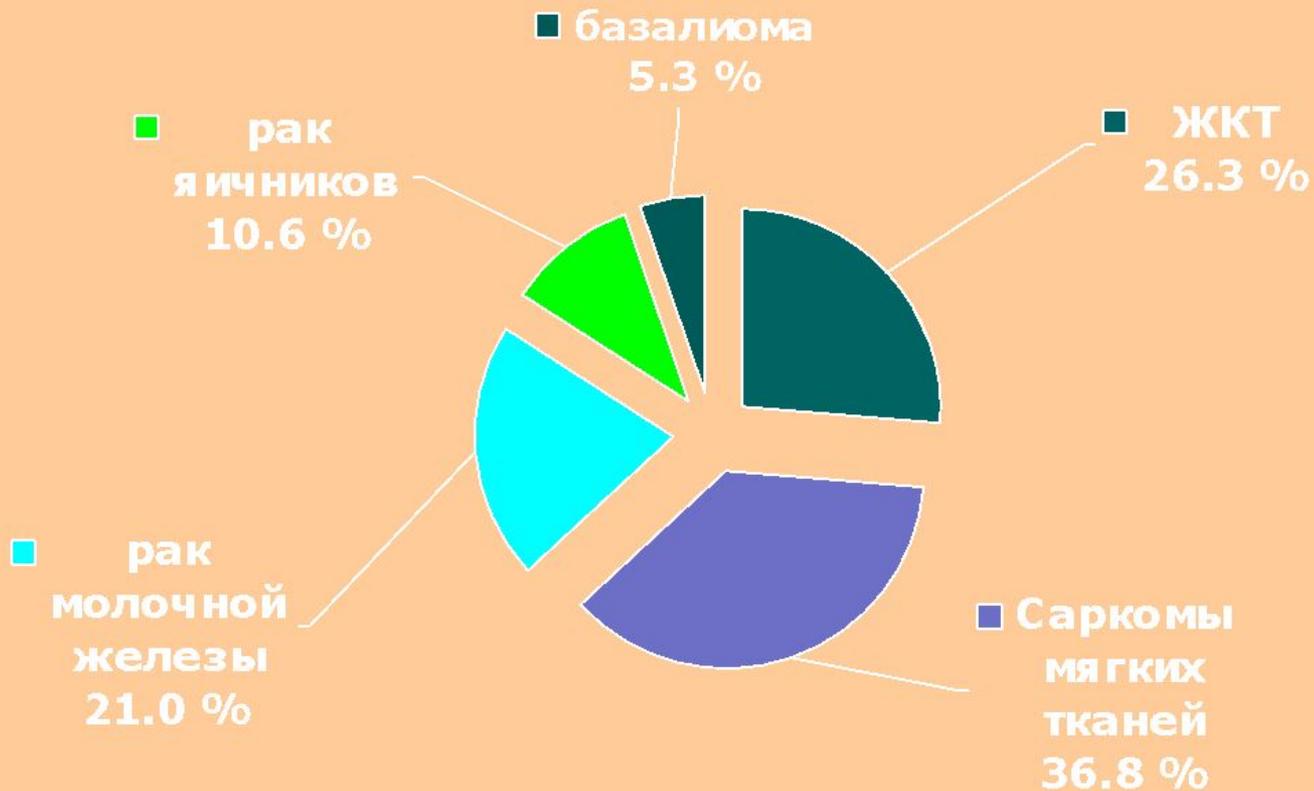
Непосредственные результаты лечения



- Заживление первичным натяжением раны у всех пациенток;
- Длительность лимфорреи – в среднем 25,5 дня;
- Хороший и отличный косметический результат;



Распределение больных в зависимости от локализации опухоли





- **Достижение более высокого противоопухолевого эффекта при однократном высоком подведении дозы,**
- **возможность концентрации заданной дозы в мишени с резким падением за границей очага,**
- **отсутствие послеоперационных осложнений,**
- **несомненная онкологическая и экономическая целесообразность**

**обеспечивают применению ИОЛТ в
клинической практике
радиационного онколога широкие**



Рак является второй
● причиной смерти женщин
репродуктивного возраста

Наиболее сложная и
эмоциональная ситуация в
● онкогинекологии

В 25% случаях у больных
● моложе 35 лет сочетается с
беременностью

Алгоритмы лечения больных с МРШМ

Не менее двух курсов ПХТ

С эффектом (> 50 %)

Без эффекта (< 50 %)

ДГТ 30Гр

СЛТ по расщепленному курсу

Операция
Вертгейма

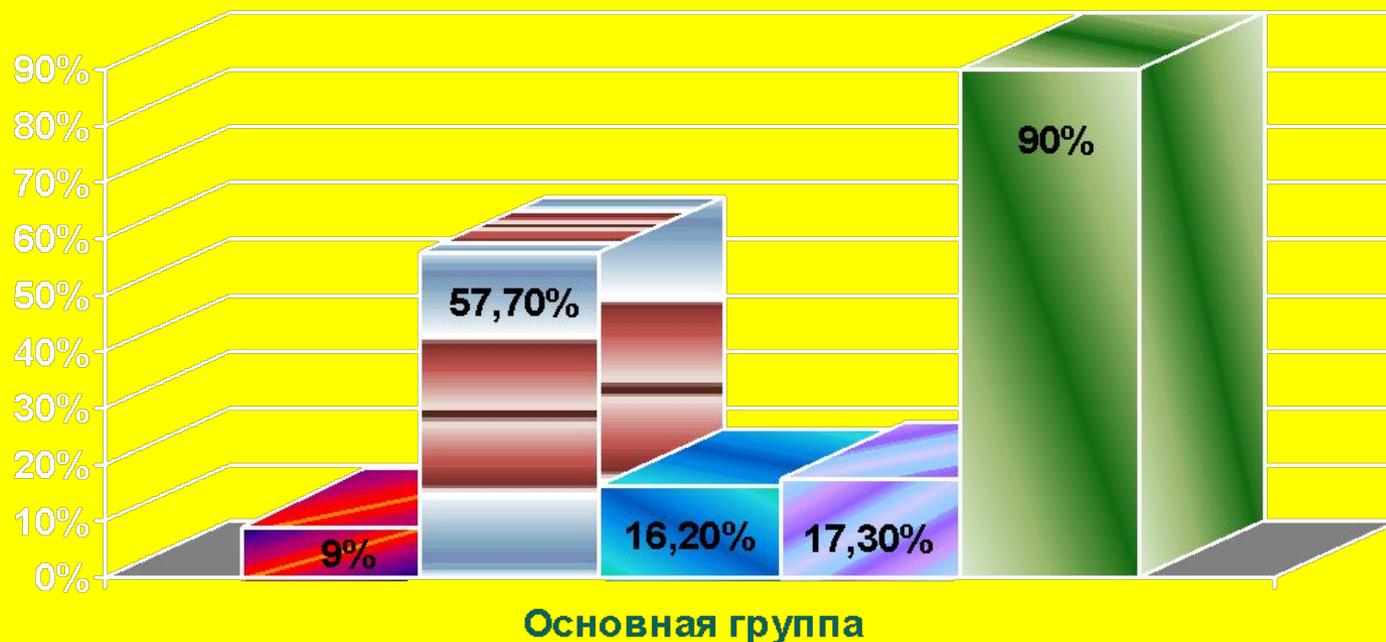
СЛТ

П\операционная ДГТ

Безрецидивная выживаемость больных РШМ в основной и контрольной группах

Безрецидивная выживаемость	1 год	2 года	3 года	4 года
Основная группа	93%	70%	69%	69%
Контрольная группа	71%	58%	46%	42%

Оценка эффективности ИПХТ в многокомпонентном лечении РШМ



■ Полные регрессии
■ Стабилизация
■ Общий эффект

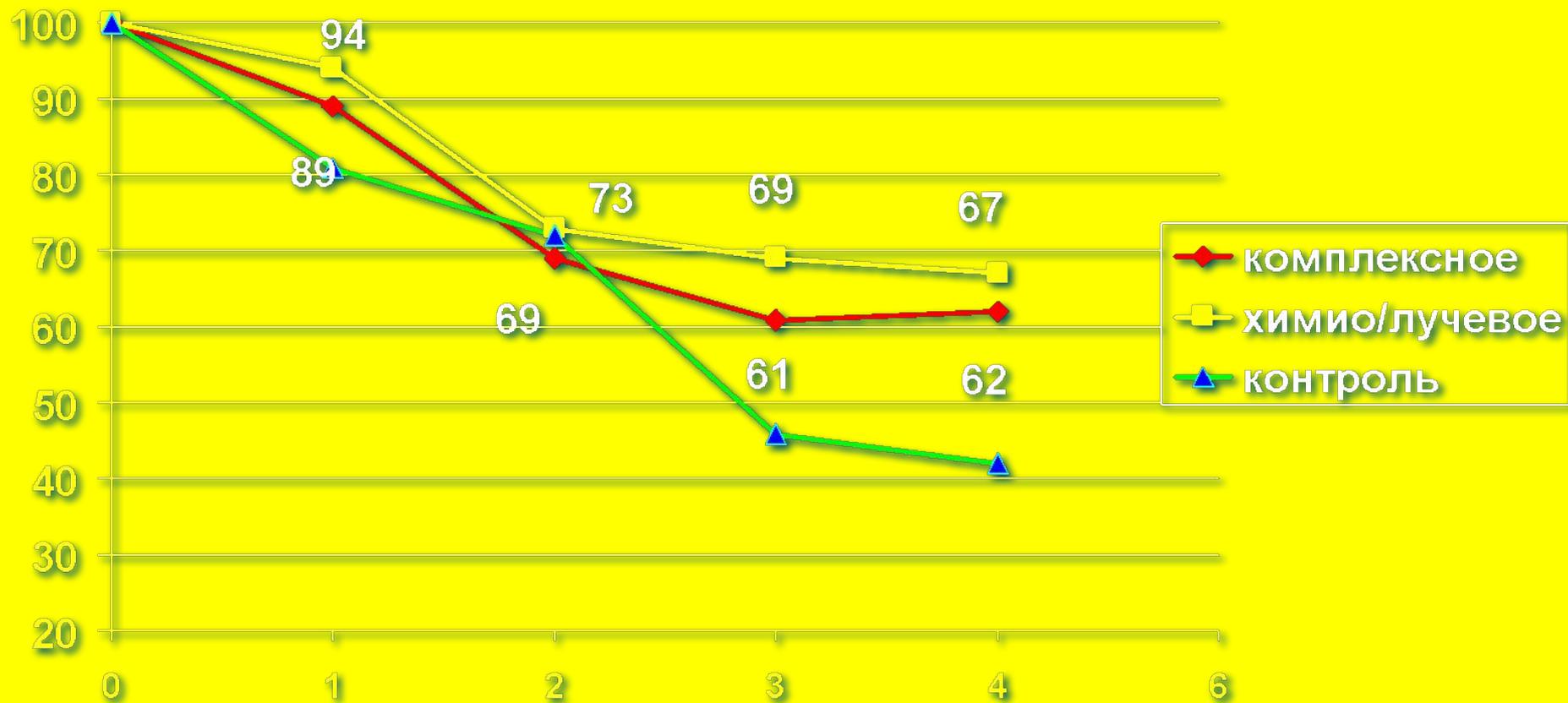
■ Частичные регрессии
■ Прогрессирование

Оценка лечебного патоморфоза первичной опухоли

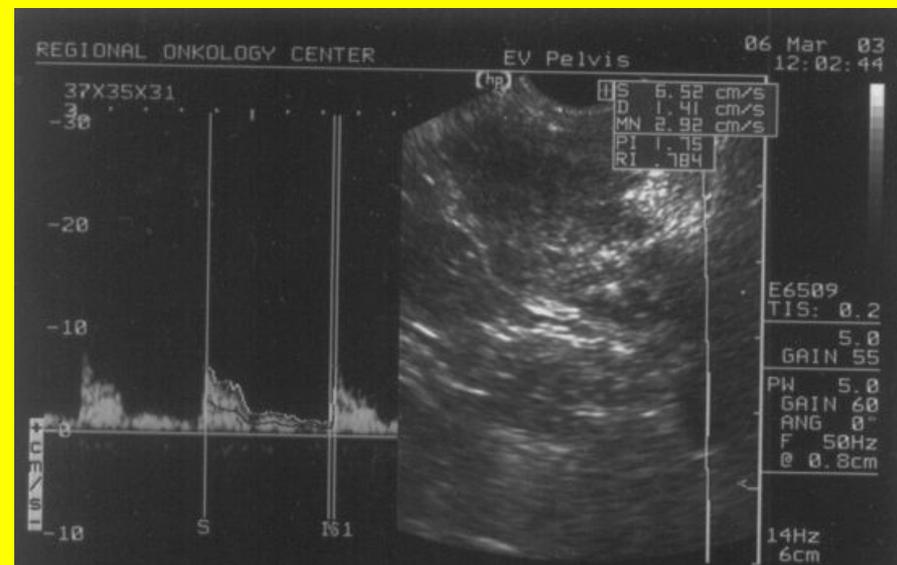
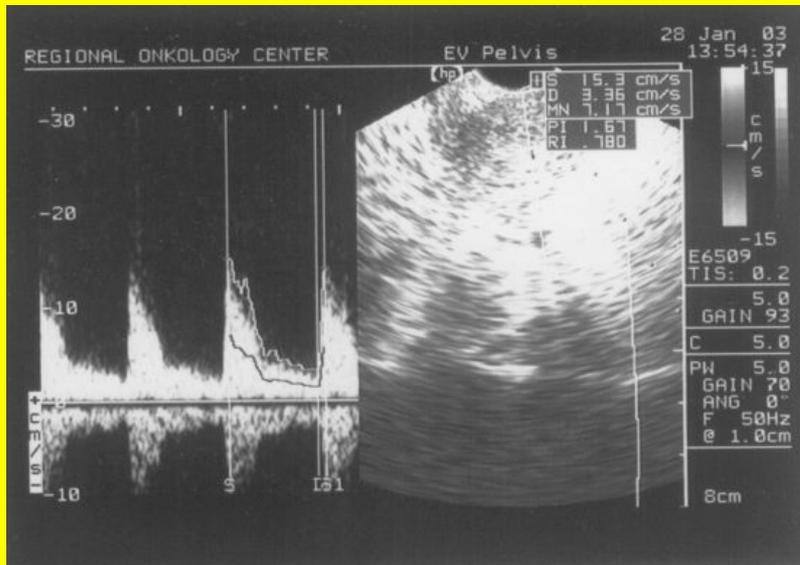
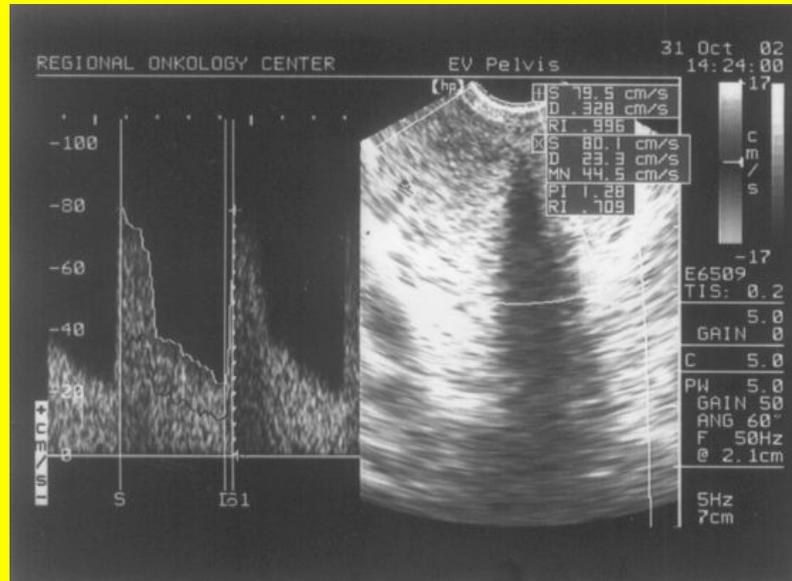


- Полный некроз
- Патоморфоз IV степени
- Патоморфоз II-III
- Отсутствие патоморфоза

Безрецидивная выживаемость при различных методах лечения



Динамика изменения объема кровотока в процессе индукционно-ПХТ по данным УЗДГ



✚ Системная терапия на первом этапе существенно влияет на выживаемость и качество жизни больных с далеко зашедшими формами заболевания.

✚ Полученные результаты отчетливо демонстрируют увеличение 3-х и 4-х летней выживаемости в рамках нашего исследования.

✚ Проводить не менее 2 курсов ПХТ



✚ При проведении ИПХТ отсутствуют поздние тяжелых лучевых повреждения.

**Смертность в 1990 г.
7-е место по РФ**

**Заболеваемость в 2001 г.
7-е место по РФ**

Челябинская область в онкологической статистике

**Заболеваемость в 1990 г.
14-е место по РФ**

**Смертность в 2001 г.
18-е место по РФ**

Что дальше...

...???

***Спасибо
за***

внимание!

