

Современные методы лучевого лечения опухолей головы и шеи (обзорная статья)

Р.И. Абсаямов

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

кафедра онкологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Контакты: Руслан Ильдарович Абсаямов ruslandsa@mail.ru

Статья посвящена анализу современных тенденций в лучевой терапии (ЛТ) первичных и рецидивных, локализованных и местно-распространенных опухолей головы и шеи. Освещены вопросы использования ЛТ как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с хирургическим лечением. Дана характеристика и оценка использования наиболее современных методов.

Ключевые слова: лучевая терапия, брахитерапия, опухоли головы и шеи

Modern methods of radiation treatment of tumors of the head and neck (review)

R.I. Absalyamov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

This article analyzes the current trends in radiation therapy of primary and recurrent, localized and locally advanced head and neck tumors. Address the use of radiation therapy as a stand-alone options, or in combination with surgery. Describe the characteristics and evaluate the use of the most modern methods.

Key words: radiation therapy, brachytherapy, tumors of the head and neck

Лечение злокачественных новообразований, в том числе при локализации их в области головы и шеи, в современной онкологии подразумевает использование комбинированных и комплексных методов. Лучевая терапия (ЛТ), являясь одним из 3 основных методов лечения, не уступает своей роли и по сей день как по темпам развития, так и по широте применения. Прогресс в развитии технологий, в особенности в последние 20 лет, диктует необходимость продолжения всестороннего изучения влияния проникающей радиации на пораженные и здоровые ткани организма человека. Появление новых методов ЛТ уже сегодня позволяет подвести максимум дозы к опухоли, оставив окружающие нормальные ткани практически интактными. Это особенно важно при облучении органов головы и шеи, так как в условиях компактной анатомии опухоль зачастую граничит с жизненно важными структурами, такими как спинной мозг, сосудисто-нервный пучок шеи и т. д. Рассмотрим некоторые из современных видов ЛТ на примере их применения при лечении злокачественных образований головы и шеи.

Дистанционная ЛТ (ДЛТ) претерпевает множество изменений. На смену терапевтическим гамма-установкам в современно оснащенных модулях приходят линейные ускорители элементарных частиц. Классическое фракционирование дозы по 2 Гр/день 5 дней в неделю постоянно пересматривается. Предлагаются

методы дробления дозы, мульти-, гиперфракционирования, которые позволяют при меньшей суммарной очаговой дозе (СОД) подводить большую дозу по изоэффекту. В современную ЛТ прочно вошло понятие конформности облучения, при котором достигается максимальная концентрация дозы в опухоли, при минимальном воздействии на окружающие ткани. В сущности, это стало основным требованием к ЛТ.

IMRT (intensity modulated radiotherapy)

Поиск технологий, позволяющих повысить дозу радиации в опухоли, нанося большее повреждение опухолевой ткани и сохраняя высокий градиент падения дозы на границе опухоли и здоровой ткани, привел к открытию метода модуляции интенсивности пучка (IMRT). В настоящее время выделяют несколько методик:

— методика **Step and Shoot** («шаг и выстрел») заключается в способе пары лепестковых коллиматоров занимать серию различных статических положений, в каждом из которых происходит облучение отдельным полем. Комбинация таких полей дает модулированный профиль пучка.

— **Sliding Window IMRT** («двигающееся окно»). Во время облучения ускоритель программируют на секторное качание, а многолепестковый коллиматор осуществляет динамическое изменение конфигурации

поля в зависимости от угла наклона гантри. Гантри поворачивается на заданный угол сектора качания, и каждые 5 градусов положения лепестков изменяются. При этом пучок включен все время.

— **Rapid Arc** (дословно «скоростная дуга») — методика с использованием дополнительных степеней свободы источника излучения (поворот головки ускорителя, поворот коллиматора) в сочетании с движением самих лепестков коллиматора, поворотом стола, увеличением мощности дозы (и сокращением в связи с этим времени сеанса облучения) — для улучшения дозового распределения.

— **Helical TomoHDTM (HT)** (томотерапия) — принцип данного метода заимствован у мультиспиральной компьютерной томографии (КТ). В определенный момент времени облучается 1 слой планируемого объема. Для создания профиля с различной интенсивностью используют специально созданный коллиматор (многолепестковый коллиматор). В то же время гантри ускорителя вращается вокруг продольной оси [1].

Пока нет единого мнения, какой из методов IMRT превосходит в лечении больных опухолями головы и шеи с точки зрения охвата планированных целевых объемов (planning target volumes — PTVs), защиты органов риска от излишней дозы. В некоторых исследованиях говорится, что при лечении рака ротоглотки TomoHD дает наиболее однородный целевой охват, в то же время является более щадящим для спинного мозга, ствола мозга, околоушных желез, чем остальные методы.

В исследовании RTOG 96-10 сообщалось об использовании ДЛТ с конкурентной полихимиотерапией 5-фторурацилом и гидроксимочевинной. Общая 1- и 2-летняя выживаемость составила 41,7 и 16,2 % соответственно. В исследовании RTOG 96-11, фаза II, использовалась гиперфракционированная ДЛТ с конкурентным введением цисплатина и паклитаксела. Общая 1- и 2-летняя выживаемость составила 50,2 и 25,9 % соответственно. Использование ДЛТ у ранее облученных пациентов сопровождалось высоким уровнем токсичности в обоих исследованиях (в исследовании RTOG 96-10 в 7 % случаев встречалась токсичность V степени, в 23 % — IV степени и в исследовании RTOG 96-11 — 8 и 15 % соответственно). Облучение с IMRT у данной группы больных позволяет снизить токсичность. Некоторые авторы сообщают о 2-летней общей выживаемости от 35 до 58 % и уровне локального контроля 64–65 % [1].

Основной проблемой, ограничивающей использование ДЛТ у ранее облученных пациентов, является большая радиорезистентность тканей опухоли, по сравнению с необлученными пациентами. IMRT широко используется для лечения неоперабельных рецидивов опухолей головы и шеи после проведенной ДЛТ по радикальной программе [1].

Брахитерапия

Одним из наиболее перспективных методов органосохраняющего лечения опухолей головы и шеи является брахитерапия (БТ), сочетающая в себе преимущества ЛТ при минимизации осложнений (лучевые реакции, токсичность). Метод позволяет подводить большие дозы облучения, точно воздействуя на опухоль, и минимизировать воздействие на окружающие нормальные ткани. В течение длительного времени БТ использовалась в режиме LDR (low dose rate). С развитием технологий, в частности с появлением технологии afterloading (автоматизированный перенос радиоактивного элемента в расчетную точку по подводящим каналам), стало возможным использование источников высокой мощности в режиме HDR (high dose rate), позволяющем подводить 3–5 Гр и более за 1 фракцию. Многочисленные исследования подтвердили отсутствие разницы в локальном контроле. Использование HDR значительно увеличивает пропускную способность аппаратов и существенно укорачивает время лечения, имеет практически такой же профиль переносимости, что и LDR. В обзоре литературы при использовании LDR-БТ сообщается о 2-летней общей выживаемости на уровне 13–57 %, локальный контроль 31–69 %. При использовании HDR-БТ сообщается о 2-летней выживаемости 47 % при локальном контроле 67 %, что соответствует использованию в режиме LDR-БТ [2]. Пятилетняя выживаемость, по некоторым данным, составляет 31–51,2 % [2, 3].

Это во многом предопределило использование БТ в режиме HDR в большинстве центров.

БТ может быть использована в комплексе органосохраняющего лечения, а также при отказе больных от операции при уменьшении опухоли более чем на 50 % после ДЛТ. Также возможна комбинация с хирургическим методом. В данном случае речь идет об интраоперационной аппликационной БТ — IORT-HDR-БТ. Но наиболее часто БТ используется при рецидивах рака головы и шеи.

Большое число пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи имеют на момент постановки диагноза местно-распространенные стадии. Лечебная тактика для этой группы пациентов заключается в использовании комбинированных методов лечения (ЛТ + хирургическое лечение, химиолучевая терапия). Несмотря на радикальность проведенного лечения, частота местных рецидивов составляет более 30–50 %.

Лечение рецидивов опухолей головы и шеи, в особенности орофарингеальной зоны, по сей день является серьезной проблемой, требующей поиска новых решений. В среднем только 20 % пациентам удается выполнить salvage-операции. В неоперабельных случаях химиотерапия (ХТ), как метод самостоятельного лечения, является малоэффективной. Частота объективного ответа составляет 50–60 % с медианой выжи-

ваемости 5–6 мес. Возможности проведения ДЛТ ограничены радиорезистентностью опухоли лучевыми повреждениями окружающих нормальных тканей [2].

Имплантация зерен I-125

При рецидивном и местно-распространенном раке слизистой оболочки полости рта, корня языка, кожи жевательной и околоушной области, околоносовых синусов и основания черепа применяется метод имплантации зерен йода-125. При использовании КТ и системы планирования brachytherapy treatment planning system (BTPS) проводится анализ анатомических взаимоотношений опухоли и создается план имплантации, в котором учитывается количество, направление и глубина внедрения игл. Планирование осуществляется с соблюдением правил Парижской системы. Далее изготавливаются индивидуальные шаблоны с направляющими для внедрения проводящих игл (рис. 1, 2).

Под общей анестезией согласно плану имплантации производится установка игл и непосредственно имплантация радиоактивных семян. После имплантации производится контрольная КТ для оценки объективности установки [4].

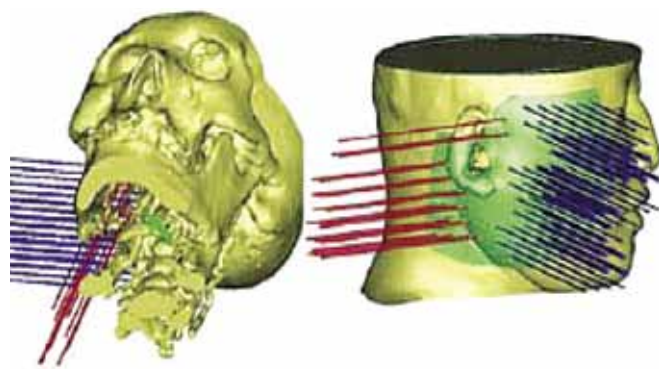


Рис. 1. КТ-визуализация (трехмерная реконструкция). Планирование стояния интрататов

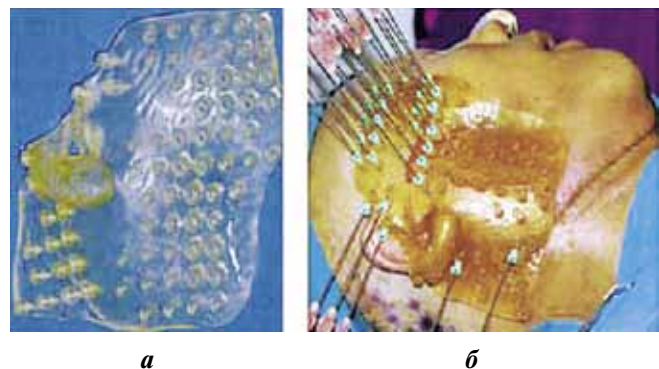


Рис. 2. Индивидуальный шаблон с направляющими (а) и интраоперационная установка (б)

Метод имплантации радиоактивных игл в предстательную железу во многих специализированных учреждениях становится рутинной процедурой. Ультразвукового позиционирования достаточно для трансректальной имплантации. Также анатомическая близость доступа и целевого объема имплантации обуславливает сравнительную простоту метода.

При заболеваниях головы и шеи, в условиях анатомической компактности, сложности взаимоотношения различных тканей и наличия критических структур, данная методика становится возможной только при КТ-планировании, создании индивидуальных шаблонов с направляющими, и должна выполняться опытным специалистом, что осложняет широкое применение данного метода. Тем не менее данное направление считается перспективным и нуждается в дальнейших исследованиях.

Внутриполостная брахитерапия

При поражении носо- и ротоглотки может быть использована внутриполостная БТ (рис. 3, 4). Сложность анатомических взаимоотношений в этой области исключает возможность проведения хирургического лечения. Традиционно для лечения рака данных локализаций используется ДЛТ в режиме классического фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр в день, 5 дней в неделю с перерывом в 2 дня до СОД 70 Гр) в сочетании с системной ХТ. Применение внутриполостных эндостатов позволяет подводить дополнительно буст в СОД 12 Гр, что статистически значительно улучшает локальный контроль, общую и безрецидивную выживаемость [5].

КиберНож (CyberKnife)

КиберНож — роботизированная радиохирургическая система. В отличие от конвенционального облучения,



Рис. 3. Эндоназальные аппликаторы для внутриполостной БТ



Рис. 4. Картина дозного распределения при использовании ДЛТ в комбинации с эндоназальной БТ у больного раком носоглотки

в принципе радиохирургии лежит фокусирование ионизированного излучения высокой мощности в одной точке, в которой происходит «выжигание» ткани. За счет фокусировки лучей происходит целевое облучение с минимальным повреждением окружающих тканей за счет резкого падения дозы на границе заданного объема. Согласно некоторым данным, градиент падения дозы уже в 0,1 см от границ заданного объема при использовании системы КиберНож составляет 1:100.

Система состоит из линейного ускорителя, установленного на роботизированный манипулятор. Гибкость «руки» робота позволяет системе направлять излучение к опухоли в любой части организма, включая мозг, голову, шею, позвоночник, легкие, простату, печень, поджелудочную железу, молочные железы и другие мягкие ткани.

Несмотря на кажущуюся широту возможного применения данного метода, его использование при опухолях головы и шеи ограничено. При опухолях трубчатых структур, таких как трахея, гортань, глотка, лечение сопряжено с рядом осложнений, главным из которых является нарушение целостности трубки, вследствие чего возникают свищи и вторичные поражения окружающих тканей. Однако при дальнейшей отработке методики эти осложнения могут быть нивелированы. Наибольшее распространение метод получил при лечении первичных и метастатических опухолей головного мозга.

Примером прецизионности воздействия может быть случай лечения меланомы хориоидеи правого глаза T3N0M0 (ширина основания 14,9 мм). Больному была проведена радиохирургия со средней дозой облучения 22,8 Гр с экспозицией 50 мин с покрытием поверхности опухоли на 99,9 %. Процедуру пациент перенес удовлетворительно [6].

Клинический случай

Пациент с рецидивным раком языка с метастазами в правые подчелюстные лимфатические узлы (рис. 5а). На первом этапе была проведена глосsectомия с послеоперационной ДЛТ в СОД 60 Гр. В дальнейшем произошел рецидив. Регионарная ХТ не дала эффекта. Пациенту было проведена радиохирургия в СОД 30 Гр за 5 фракций (рис. 5г) с частичным эффектом (рис. 5б). Поздние лучевые повреждения возникли через 18 мес в виде некроза тканей с образованием фарингостомы (рис. 5в). Пациент умер через 28 мес от начала лечения вследствие аррозивного кровотечения [7].

Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия

Метод фотодинамической терапии (ФДТ) заключается в избирательном накоплении опухолевыми клетками особых соединений — фотосенсибилизаторов (ФС). После введения ФС (системно или местно) он избирательно накапливается в опухолевых клетках. После экспозиции ФС в организме (2–3 ч) к подозрительному участку (ткани, органу) подводится лазерное излучение. В зависимости от длины волны лазера ФС начинает либо испускать кванты видимого света (флюоресцентная диагностика), либо включается каскад фотохимических реакций, приводя к необратимым деструктивным процессам в клетке-мишени.

Флюоресцентная диагностика — регистрация излучения (флюоресценции) путем локальной флюоресцентной спектроскопии или визуализация флюоресценции с использованием эндоскопической техники (рис. 6). Данный метод позволяет выявлять скрытые опухолевые очаги, что особенно актуально при диагностических эндоскопических исследованиях при визуализации подозрительных участков. Метод также

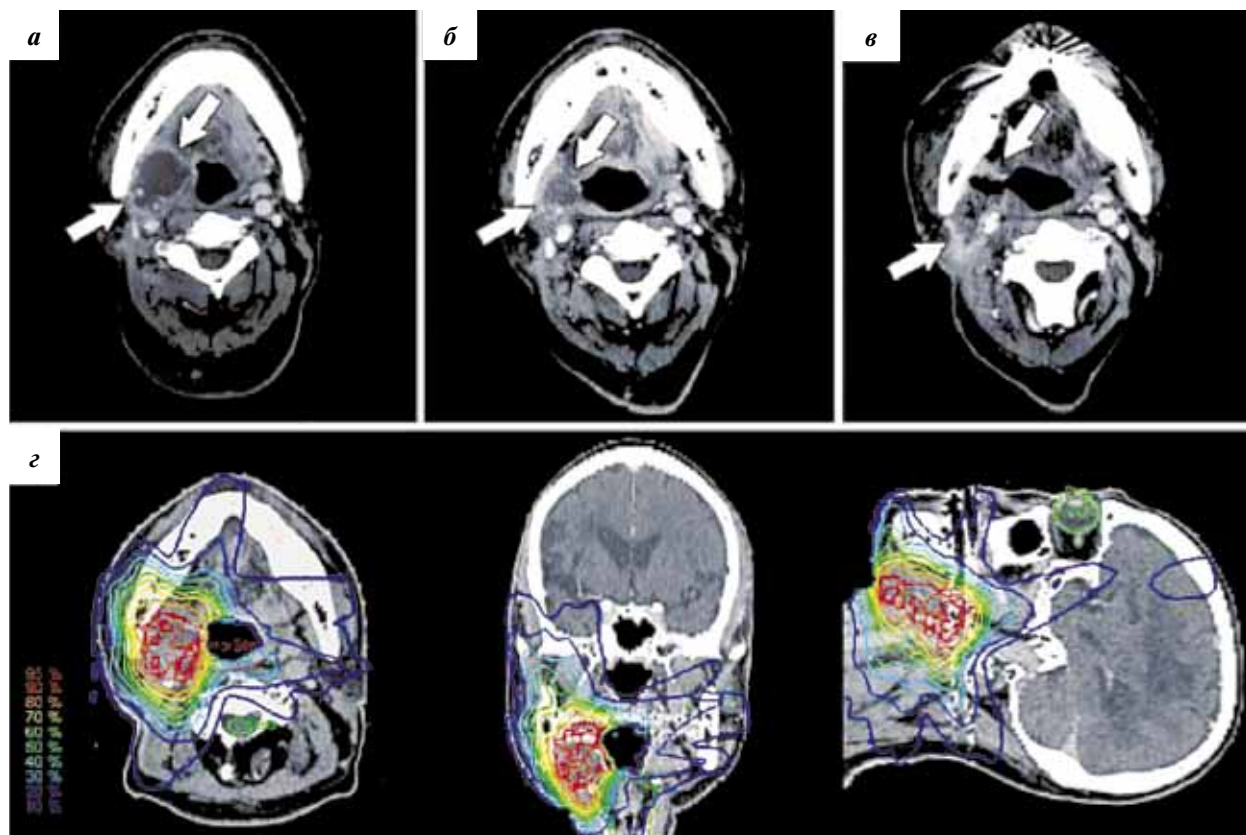


Рис. 5. Лечение рецидивного рака языка



Рис. 6. Лазерный излучатель, оборудование для проведения терапии и диагностики

используется интраоперационно для уточнения истинных границ опухоли и контроля операционного ложа на предмет остаточной опухоли [8].

ФДТ — малоинвазивный метод лечения поверхностных локализованных эпителиальных опухолей, в том числе головы и шеи. Основан на возможности селективного некроза злокачественных новообразова-

ний в результате возникновения ряда фотохимических реакций при взаимодействии опухолетропного ФС, предварительно введенного в организм пациента, и лазерного излучения определенной длины волны.

К преимуществам ФДТ относится селективность воздействия (ФС избирательно накапливается преимущественно в опухолевой ткани), стимуляция неспеци-

фического иммунного ответа, возможность многократного применения метода без отрицательного влияния на здоровые органы и ткани, отсутствие резистентности опухоли при многократном воздействии. Метод прост и удобен для освоения, не требует дорогостоящего оборудования. Он особенно актуален при заболеваниях кожи головы и шеи: хороший косметический эффект, возможность выполнять лечение в анатомически сложных зонах.

Онкологические результаты после проведения ФДТ не уступают таковым после выполнения хирургического лечения или ЛТ.

Среди осложнений метода выделяется фотосенсибилизация организма.

В России метод существует с 1984 г. Отечественные препараты — Фотогем, Фотосенс, Аласенс, Радахлорин.

Большие перспективы метода связаны с открытием веществ (например, 5-аминолевулиновая кислота), с помощью которых начинается синтез эндогенных ФС непосредственно в опухолевой ткани. Одним из примеров служит отечественный препарат Аласенс (5-аминолевулиновая кислота), который после введения метаболизируется, превращаясь в нормальных тканях в гем, а в опухолевых клетках, из-за дефектов в ферментных системах, в промежуточный метаболит — Протопорфирин 9 — эндогенный ФС.

При данном виде существенно снижается частота возникновения фотосенсибилизации организма.

Интраоперационная лучевая терапия

Большой интерес представляет метод интраоперационного облучения. Спектр применения достаточно широк, но в большинстве случаев интраоперационная ЛТ используется при рецидивном орофарингеальном раке в комбинации с хирургическим методом (облучение ложа опухоли / остаточной опухоли). Технически метод достаточно прост и применение его возможно в большинстве специализированных учреждений. Во время операции к ложу опухоли подводится высокая доза в 1 фракцию, что эквивалентно двойной и даже тройной дозе по изоэффекту. В практике использовались дозы от 10–40 Гр, но согласно последним рекомендациям доза не должна превышать 20 Гр.

Возможно подведение различных источников, но в большинстве центров используется электронно-лучевая терапия, при которой применяются линейные ускорители со специальными, конусовидными аппликаторами.

Одним из новых направлений является использование IORT-HD-БТ (интраоперационная высокодозная БТ). Метод наиболее удобен с точки зрения доставки излучения, что особенно актуально в труднодоступных локализациях, при которых невозможно подведение конуса линейного ускорителя.

При данном методе используется многоканальный аппликатор (рис. 7, 8). Новая технология планирования DP (dose painting) позволяет использовать заранее изготовленные шаблоны для моделирования стояния интрастатов в опухоли для достижения максимального эффекта и снижения воздействия на окружающие ткани. Изготовление шаблонов происходит при использовании компьютерных планирующих систем на основании данных КТ-исследования [9, 10].

Трансротовая лазерная микрохирургия (transoral laser microsurgery)

Трансротовая лазерная микрохирургия является одним из самых современных и перспективных методов лечения злокачественных опухолей головы и шеи. Впервые метод был использован при удалении преинвазивной карциномы складочного отдела гортани в 1973 г. и с тех пор претерпел множество изменений. Изменились также и показания к применению.

Наибольшие успехи при использовании данной методики получены при органосохраняющем лечении локализованного рака гортани. За последние 50 лет достигнуты большие результаты в контроле рака гортани. Применение ХТ в сочетании с ЛТ улучшает показатели локального контроля при локализованных формах, способствуя сохранению органа. Однако выраженные побочные действия системного применения химиопрепаратов и отдаленные лучевые реакции побуждают к изучению новых методов лечения. Развитие оптоволоконных систем позволило подводить лазерное излучение через гибкие проводящие системы в труднодоступные области. Соединения лазера на микроманипуляторе и использование микроскопической техники позволяют работать прецизионно, максимально сохраняя окружающие нормальные ткани. Управление лазера посредством джойстика нивелирует такие факторы, как тремор хирурга, что увеличивает точность, позволяя иссекать опухоли небольших размеров (рис. 9).

Несмотря на сообщения об успешном лечении местно-распространенного рака гортани посредством

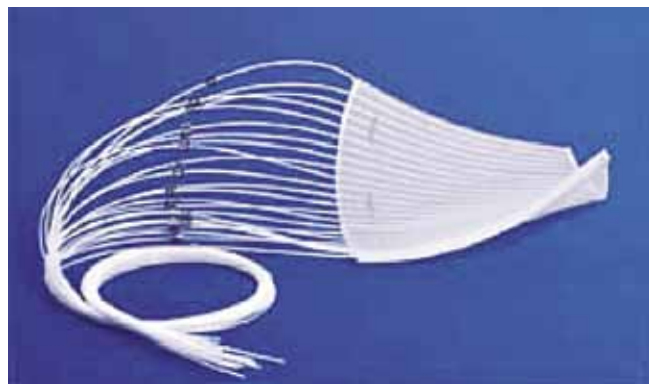


Рис. 7. HAM (Harrisons-Andersone-Mick) аппликатор



Рис. 8. Индивидуальный шаблон и этапы установки интрастатов (НАМ-аппликатор)



Рис. 9. Фиксация оборудования для проведения трансротовой лазерной микрохирургии

трансротовой лазерной микрохирургии, большинство авторов склоняется к тому, что критериями для выбора данного метода являются размер опухоли T1–T2, отсутствие лимфогенного и отдаленного метастазирования. При локализованном раке гортани метод показал равную эффективность по сравнению с остальными методами лечения в плане общей и безрецидивной выживаемости при существенно меньших осложнениях. Он особенно актуален у пожилых, ослабленных пациентов, у которых применение ЛТ и ХТ сопряжено с грозными осложнениями (рис. 10).

Рассматриваются различные виды лазеров, но наиболее универсальным считается CO₂-лазер.



Рис. 10. Плоскоклеточный рак левой голосовой складки T1N0M0 до лечения (а), непосредственно после лечения (б) и через 6 мес после окончания лечения (в)

Использование данного метода сопряжено с большим количеством рисков возникновения ожогов тканей пациента, возгорания и повреждения глаз, что требует тщательного соблюдения техники безопасности (использование защитных очков, экранов, снижение кислорода в дыхательной смеси) и наличия опыта в плане проведения эндоскопических вмешательств, что ограничивает широкое применение метода [11, 12].

Заключение

Современная ЛТ представлена в широком диапазоне методов воздействия. Постоянное развитие технологий обуславливает использование новых ис-

точников, методов их подведения. Все более широко в практику входит органосохранное лечение. В данной статье отражены наиболее современные и эффективные методы ЛТ и примеры ее использования в лечении опухолей головы и шеи. Однако, при всей своей перспективности и новизне, широкое применение данных методов ограничено высокой стоимостью, нехваткой технического обеспечения, а также необходимостью соответственной квалификации врачей-онкологов. Диктуется необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению опухолей данных локализаций с участием врачей-онкологов, хирургов и радиологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Gestel D., van Vliet-Vroegindeweij C., Van den Heuvel F. et al. RapidArc, SmartArc and TomoHD compared with classical step and shoot and sliding window intensity modulated radiotherapy in an oropharyngeal cancer treatment plan comparison. *Radiat Oncol* 2013;8:37.
2. Ложков А.А., Важенин А.В., Шарабура Т.М. и др. Непосредственные результаты конформной HDR-брахитерапии опухолей слизистой оболочки полости рта на аппарате Multisource. *Опухоли головы и шеи* 2012;1:9–13.
3. Yamazaki H., Yoshida K., Yoshioka Y. et al. High dose rate brachytherapy for oral cancer. *J Radiat Res* 2013;54:1–17.
4. Huang M.W., Liu S.M., Zheng L.A. et al. A digital model individual template and CT-guided 125I seed implants for malignant tumors of the head and neck. *J Radiat Res* 2012;53(6):973–7. doi: 10.1093/jrr/rts046.
5. Levendag P.C., Keskin-Cambay F., de Pan C. et al. Local control in advanced cancer of the nasopharynx: is a boost dose by endocavitary brachytherapy of prognostic significance. *Brachytherapy* 2013;12:84–9.
6. Важенин А.В., Панова И.Е., Семенова Л.Е. Первый опыт лечения меланомы хориоидеи на роботизированном линейном ускорителе «Cyber Knife». *Сибирский онкологический журнал* 2012;1(49).
7. Kodani N., Yamazaki H., Tsubokura T. et al. Stereotactic body radiation therapy for head and neck tumor: disease control and morbidity outcomes. *J Radiat Res* 2011;52:24–31.
8. Chung P.S., He P., Shin J.I. et al. Photodynamic therapy with 9-hydroxypheophorbide on AMC-HN-3 human head and neck cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2009;8(14):1343–51.
9. Rudzianskas V., Inciura A., Juozaityte E. et al. Reirradiation of recurrent head and neck cancer using high-dose-rate brachytherapy. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2012;32(5):297–303.
10. Morikawa L.K., Zelefsky M.J., Cohen G.N. et al. Intraoperative high-dose-rate brachytherapy using dose painting technique: evaluation of safety and preliminary clinical outcomes. *Brachytherapy* 2013;12(1):1–7.
11. Petruzzelli G.J. Transoral laser microsurgery: applications in head and neck oncology. *Expert Rev Med Devices* 2009;6(6):599–602.
12. Rubinstein M., Armstrong W.B. Transoral laser microsurgery for laryngeal cancer: a primer and review of laser dosimetry. *Lasers Med Sci* 2011;26(1):113–24.