



Круглый стол «Стратегия модернизации и развития радиационной терапии и ядерной медицины», 14 марта 2018 г, г. Обнинск

Перспективы повышения терапевтической эффективности дистанционной лучевой терапии злокачественных опухолей

Докладчик: с.н.с., к.ф.-м.н. Липенгольц Алексей Андреевич

*НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина
ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
НИЯУ МИФИ*



Современное состояние дистанционной лучевой терапии

Текущее развитие технических средств доставки ионизирующего излучения в мишени способны обеспечивать крайне высокую степень конформности облучения.



Стереотаксическая
радиохирургия



Адронная терапия



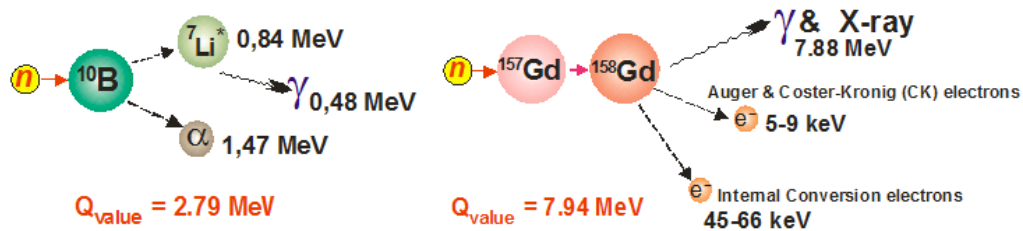
Лучевая терапия с визуальным
контролем (IGRT)

Увеличение терапевтической эффективности ДЛТ возможно за счет увеличения поглощенной дозы в опухоли и сокращения скорости ее доставки. Однако технические средства доставки ионизирующего излучения в мишень достигли физического ограничения, обусловленного свойствами взаимодействия ионизирующего излучения с тканями пациента .

Бинарная лучевая терапия

Бинарная лучевая терапия – методы дистанционной лучевой терапии, использующие для увеличения поглощенной дозы в опухоли препараты с дозоповышающими агентами (ДПА), которыми являются особые элементы, обладающие повышенной способностью поглощать используемое внешнее излучение по сравнению с биологическими тканями.

Нейтрон-захватная терапия

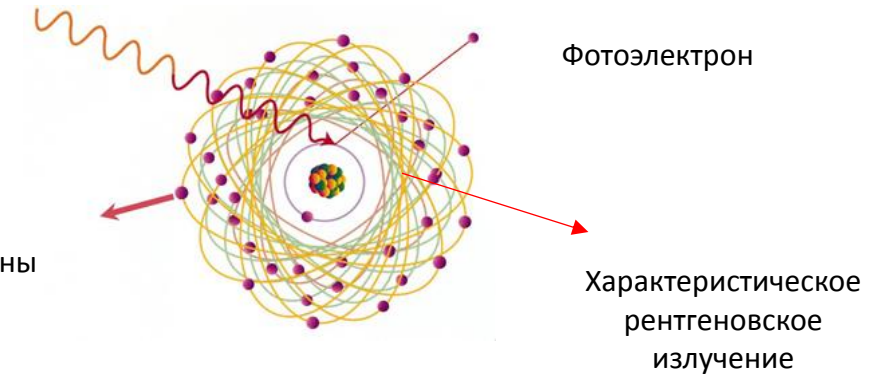


$\sigma = 3880 \text{ barn}$

$\sigma = 257\,000 \text{ barn}$

Элемент	σ , барн
^{10}B	3880
H	0,332
O	0,27
N	0,075
C	0,0034

Фотон-захватная терапия



Оже-электроны

Массовый коэффициент поглощения энергии, $\text{см}^2/\text{г}$

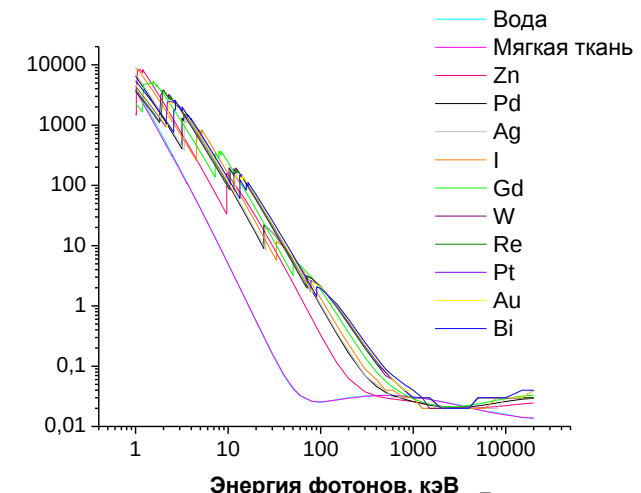
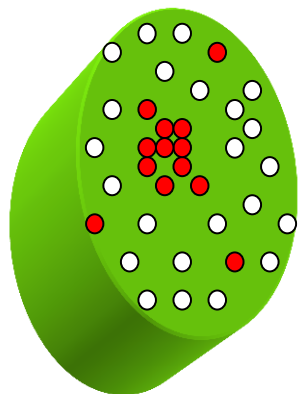
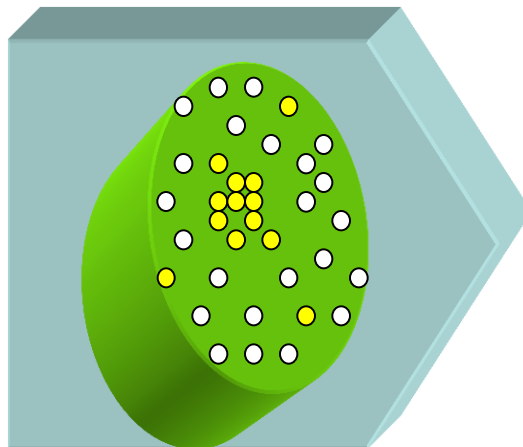




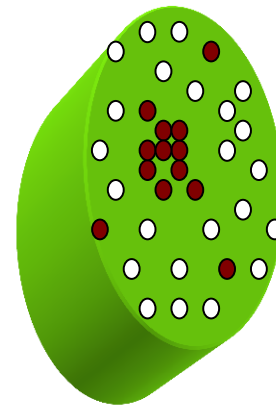
Схема клинического применения БЛТ



**Участок ткани с
опухолевыми
клетками**

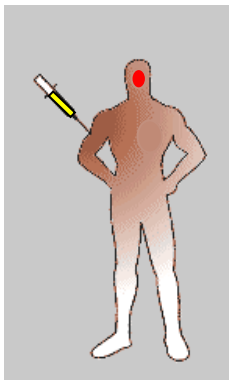


**Облучение в дозе
толерантной для
нормальных тканей**

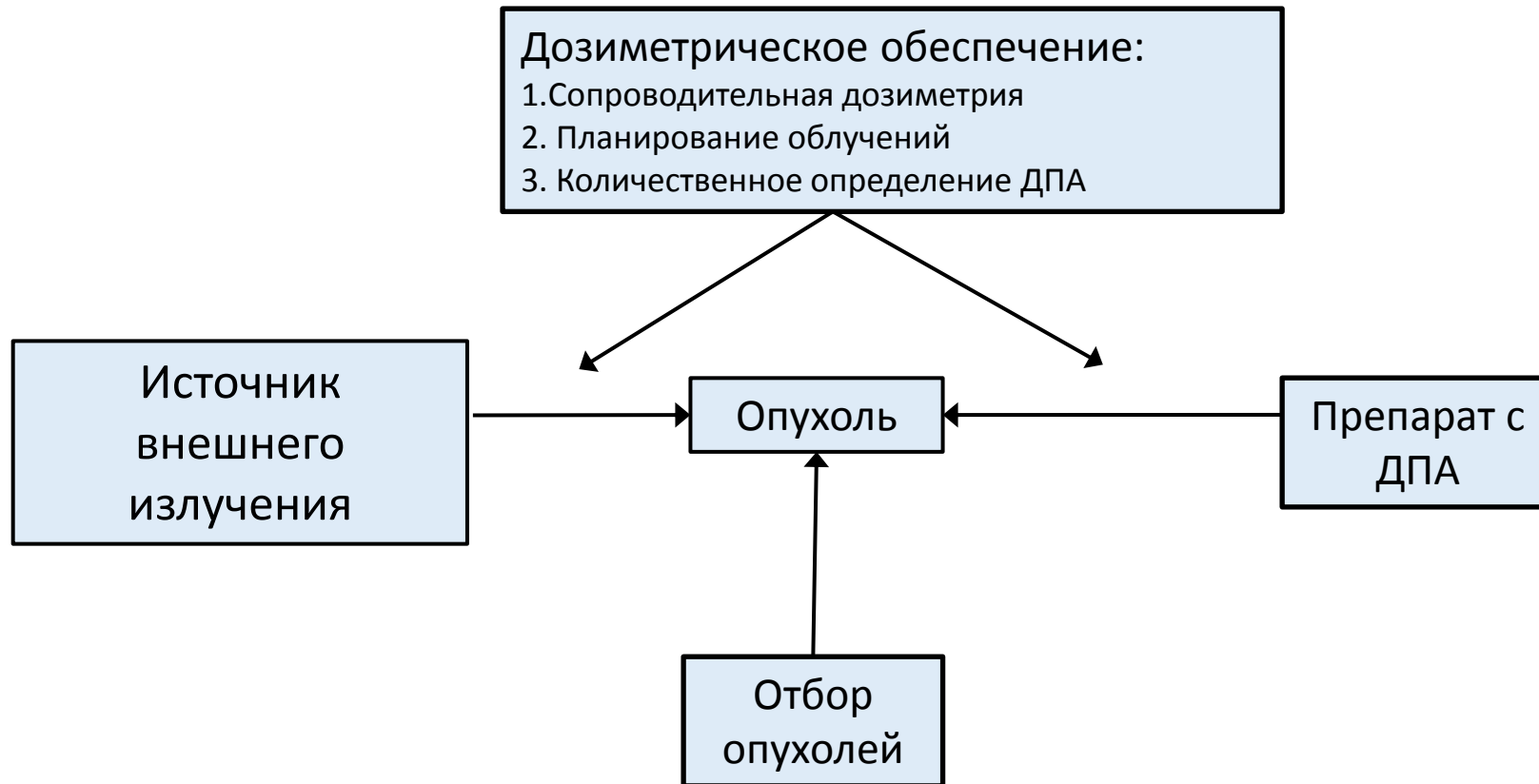


**Гибель
опухолевых
клеток**

○ Нормальные клетки ● Опухолевые клетки ● Клетки накопившие ДПА ● Погибшие клетки



Основные компоненты БЛТ



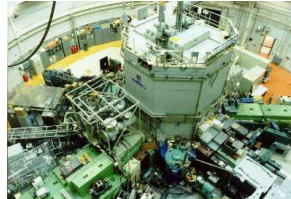
Нейтронные источники для НЗТ

Переход от ядерных реакторов к нейтронным генераторам на базе ускорителей

Реактор

Ускорительный источник нейтронов

Япония,
Киото



Эксплуатации
реактор KUR
продлена еще на
10 лет, но на
мощности не
более 1 МВт
(ранее 5 МВт)



Проводятся
клинические
испытания НЗТ I фазы
на нейтронном
генераторе на базе
циклотрона Sumitomo
Heavy Industry



Япония,
Цукуба



Эксплуатация
реактора JRR-4
прекращена



Ведутся работы по
созданию нейтронного
генератора на базе
линейного ускорителя



Финляндия,
Хельсинки



Эксплуатация
реактора FiR-1
прекращена



Ведутся работы по
установке
нейтронного
генератора на базе
линейного
ускорителя Neutron
Therapeutics Inc(США)



Ускорительные источники нейтронов для НЗТ

Страна	Организация	Тип ускорителя	Состояние	Мишень и реакция	Энергия протонов, МэВ	Сила тока протонов, мА
Япония	Kyoto, KURRI	SHI cyclotron	Клинические испытания	${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$	30	1
	Fukushima, South Tohoku Hospital	SHI cyclotron	Клинические испытания	${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$	30	1
	Tsukuba, University of Tsukuba	RFQ-DTL (MHI)	Разрабатывается	${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$	8	10 (1.7)
	Tokyo, National Cancer Center	RFQ (CICS)	Устанавливается	${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$	2.5	20
Финляндия	Helsinki, VTT	Electrostatic Proton Accelerator (NTI)	Устанавливается	${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$	2.6	30
Аргентина	Buenos-Aires, CNEA	Single ended ESQ	Готов	${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$	1.4	30
	Buenos-Aires, CNEA	Tandem ESQ	Разрабатывается	${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$	2.5	30
Италия	Pavia, Legnaro , University of Pavia, INFN	RFQ	Устанавливается	${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$	4-5	30

Источники для ФЗТ

Клинические испытания



Синхротрон



Модифицированный
КТ

Экспериментальные исследования

Близкофокусные рентгенотерапевтические аппараты



Xstrahl 300

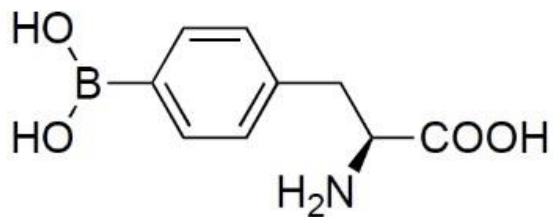
THERAD



Препараты

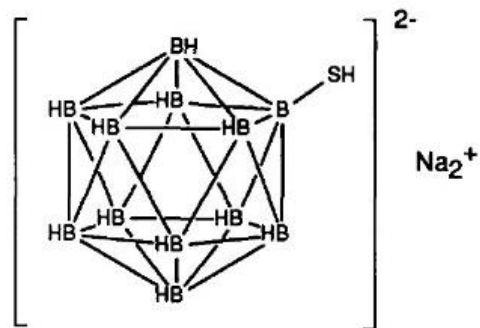
НЗТ

Бор-фенилаланин
(BPA)



(L)-4-dihydroxy-
borylphenylalanine

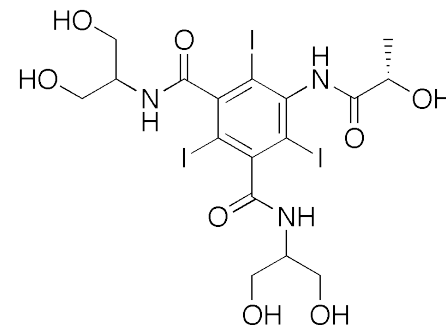
Борокапнат натрия
(BSH)



Sodium mercaptoundecahydro-
closo-dodecaborate ($\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$)

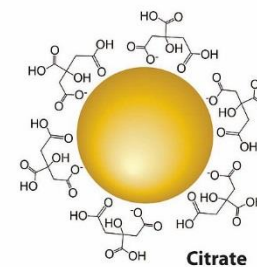
ФЗТ

йопамидол

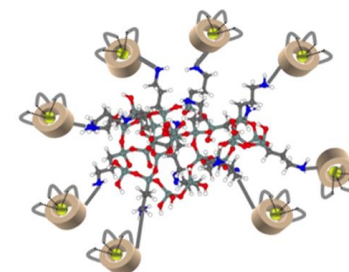


Йод-содержащие
рентгеноконтрастные
средства

Наночастицы золота



Наночастицы
гадолиния



Опухоли

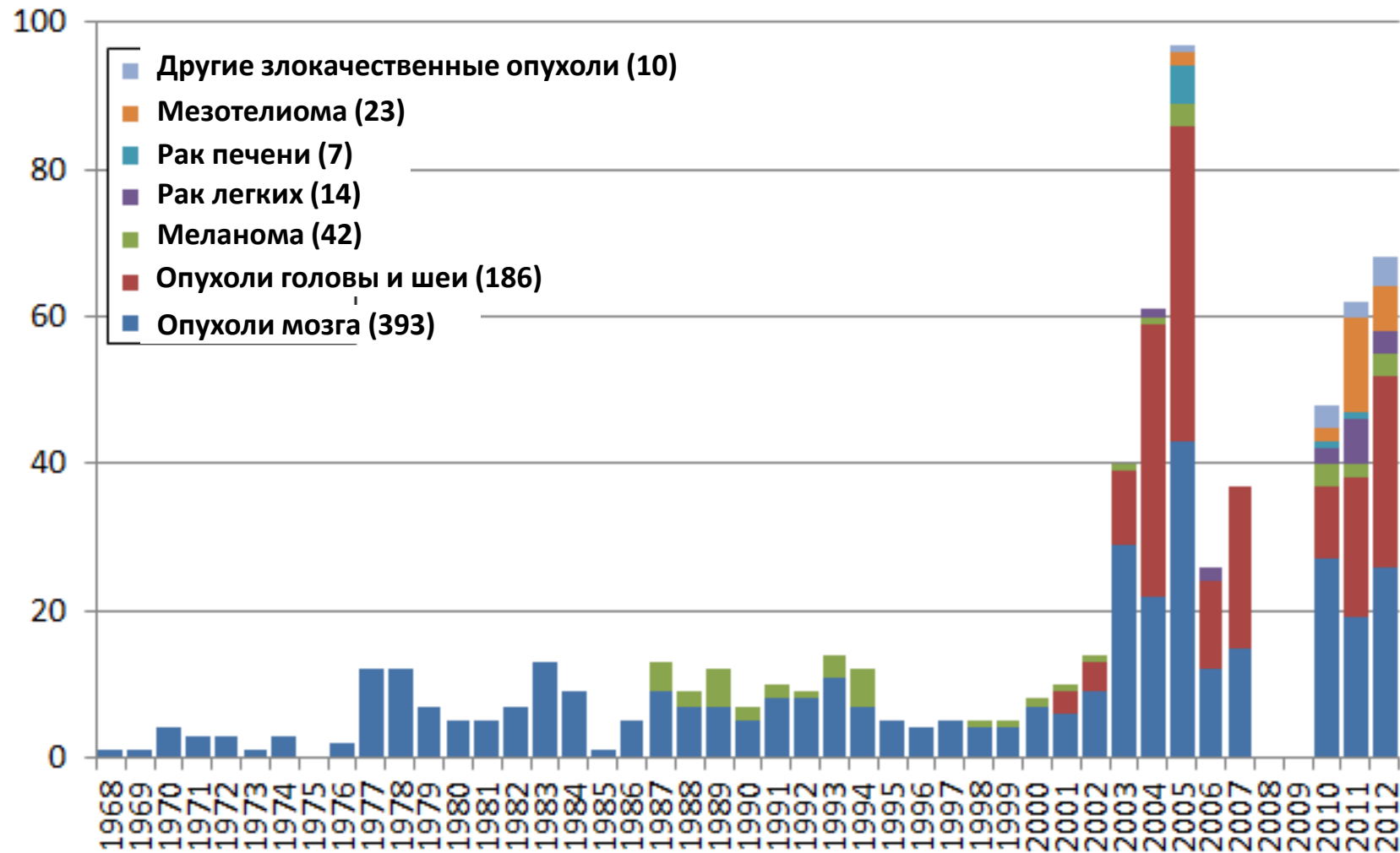
НЗТ

Тип опухоли	Страна	Количество пациентов	%
Опухоли головного мозга	Япония Финляндия США Швеция Нидерланды Чехия	757	69.6
Опухоли головы и шеи	Япония Финляндия Тайвань	225	20.7
Меланома кожи	Япония Финляндия США Аргентина Китай	59	5.4
Мезотелиома	Япония	23	2.1
Рак легкого	Япония	14	1.3
Рак печени	Япония Италия	9	0.8

ФЗТ

Тип опухоли	Страна	Количество пациентов	%
Опухоли головного мозга	США Франция	14	100

Статистика применения НЗТ в Японии



H. Kumada 2017

НЗТ как первая линия лечения

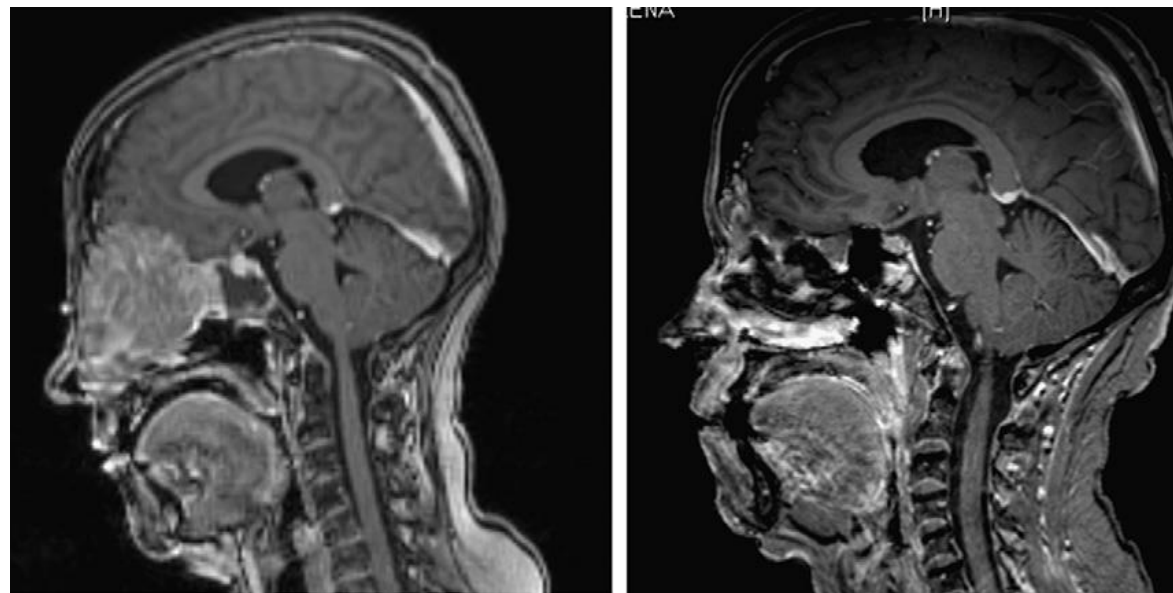
Низкодифференцированная карцинома носовой полости 7.4 х 6.7 х 4.4 см

Опухоль заполнила носовую полость и проросла в обе глазницы в непосредственной близости от обоих глазных нервов.

ПЭТ с ^{18}F -L-БФА показала, что опухоль накапливает в 5.6 раза больше БФА, чем прилегающие нормальные ткани.

Был проведен однократный сеанс НЗТ. Через две недели после БНЗТ опухоль существенно уменьшилась в размерах, что позволило провести курс химио-лучевой терапии.

Через 1 год после лечения признаков опухоли не наблюдалось.



До лечения

5 месяцев после лечения

Kankaanranta, 2011

I фаза клинические испытания ФЗТ опухолей мозга (США)

Протокол:

Проведена в *Huntington Medical Research Institute* (США) в 1990-х гг

Количество пациентов: 8

Облучение проводилось на модифицированном КТ GE 9800

ДПА: йод в составе препарата Isovue-300TM в дозировке 150 мл

Режим облучения: 140 кВ, 170 мА, 5 Гр x 5 фракций, СОД=25 Гр

Все пациенты дополнительно получали 40 Гр ДЛТ 6МВ до, во время или после курса БРТ. Лишь пациент №5 прошел курс БРТ до курса ДЛТ

Все пациенты имели несколько очагов опухолевого роста. Выделялись два очага, один из которых подвергался БРТ, другой же выступал в качестве контроля.

I фаза клинических испытаний БРТ метастазов опухоли в мозг (США)

Результаты

Пациент №	Первичный диагноз	Начальный объем опухоли	Объем опухоли после БРТ	Начальный объем контрольной опухоли	Объем контрольной опухоли после БРТ	Результат лечения
1	Меланома	2,73	2,67	2,74	0,66	Пациент жив спустя 14 месяце после лечения
2	Лейомиосаркома	4,88	2,87	3,30	2,20	Умер спустя 4 месяца после лечения от опухолей ЦНС
3	Аденокарцинома легкого	4,92	3,16	0,47	0,20	Умер спустя 6 месяцев после лечения от метастазов в печени
4	Меланома	0,03	0,04	-	-	Прожил 14 месяцев, умер от метастазов
5	Мелкоклеточный рак легкого	1,34	0,04	0,27	1,50	Умер спустя 6 месяцев от метастазов в ЦНС
6	Плоскоклеточный рак легкого	1,96	2,67	0,19	1,05	Умер спустя 3 месяца от прогрессирования первичной карциномы легкого
7	Плоскоклеточный рак легкого	4,18	0,00	0,08	0,08	Жив спустя 41 месяц после лечения
8	Немелкоклеточный рак легкого	1,23	0,90	12,89	9,20	Умер спустя 2 месяца от СПИДа

I фаза клинических испытаний БРТ метастазов опухоли в мозг (США)

Результаты

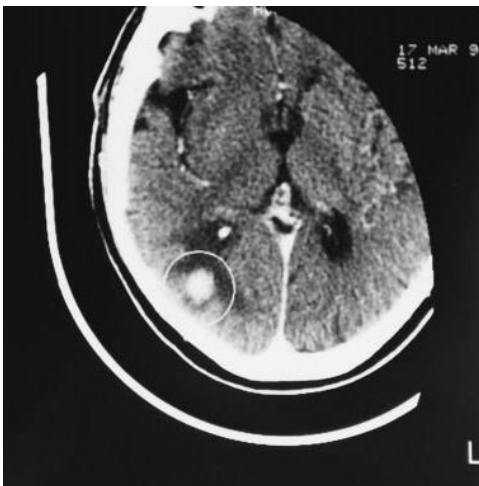
Результаты:

«.. После буста методом БРТ ни у одного из пациентов не наблюдалось признаков отрицательного воздействия. Потенциально неблагоприятных побочных эффектов также не наблюдалось: ни реакций кожи или кости черепа, ни некроза тканей головного мозга.»

«An important result was that in response to CTRx boost treatment, none of the patients showed deleterious effects. Potential untoward side effects were not displayed; neither skin nor bone reactions occurred, nor was any brain necrosis observed.»

Norman A. 1999

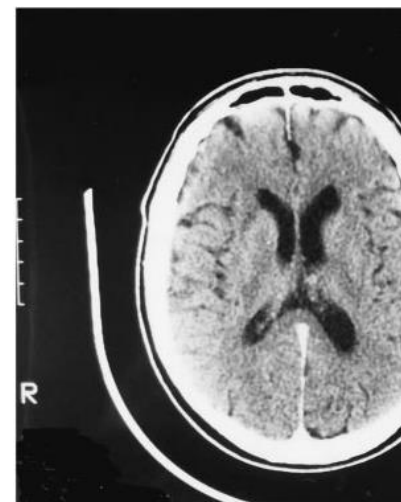
Томограммы пациента №5 прошедшего курс БРТ до ДЛТ:



До курса БРТ



Во время курса БРТ



После курса БРТ

I фаза клинических испытаний БРТ опухолей мозга (Франция)

Проводится *Grenoble University Hospital Centre* (Франция) с июня 2012 года.

Количество пациентов: 6 (по состоянию на 2014 год)

Облучение проводится На медицинской установке для стереотаксического облучения на базе Европейского синхротрона (ESRF).

ДПА: йод

Режим облучения: энергия излучения 80 кэВ. Однократное облучение в дозе 5 Гр в режиме БРТ с последующим курсом ДЛТ (6 Гр + 2x11 Гр)

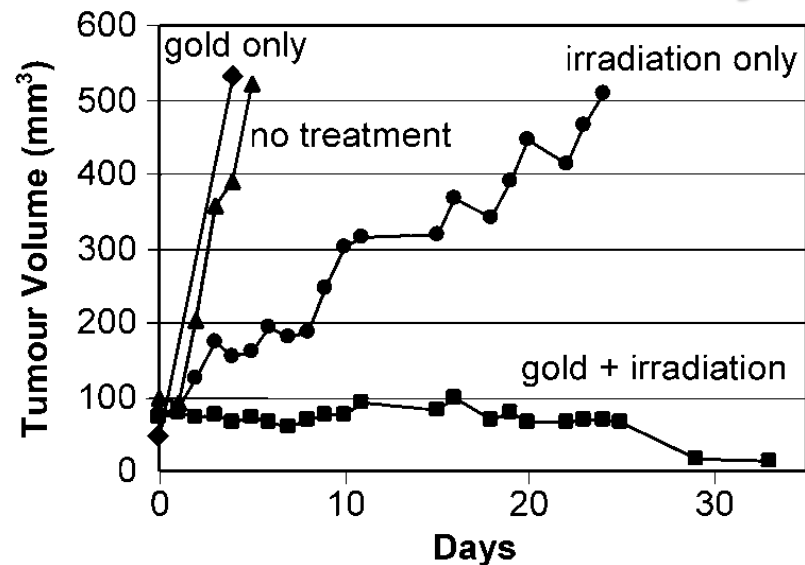
Промежуточный результат:

«Показана техническая возможность и безопасность лечения метастазов в мозге при помощи синхротронной стереотаксической лучевой терапии.»

«The technical feasibility and safety of treating brain metastasis with SSRT has been successfully initiated. The protocol now enters its dose escalation phase»

J. Adam 2014

ФЗТ васкуляризированных трансплантированных опухолей с внутривенным введением ДПА

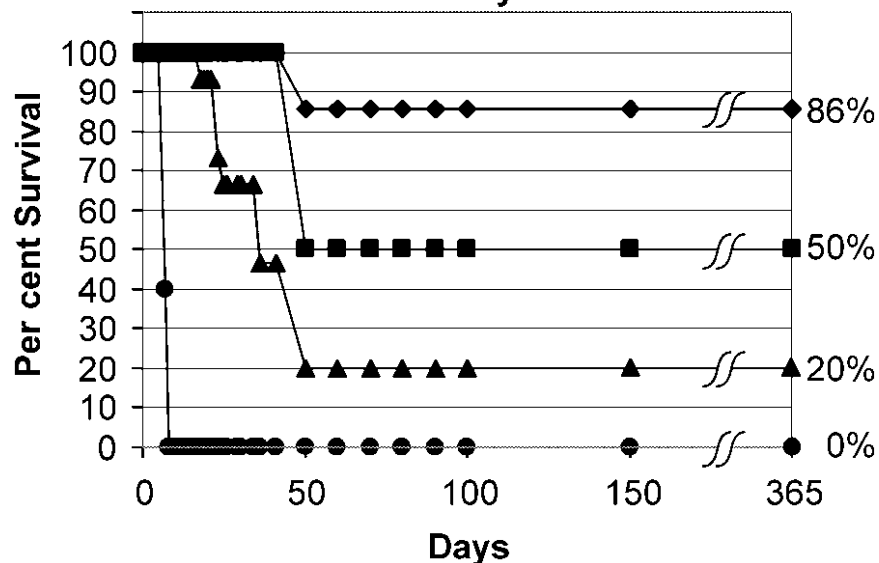


Опухолевая модель:

карцинома молочной железы EMT-6

ДПА: золото в составе суспензии золотых наночастиц (Ауровист 1.9). 30 мг золота на мышь

Доза облучения: 26 Гр и 30 Гр



Hainfeld et al. 2004



Рентгенограмма до введения препарата Ауровист



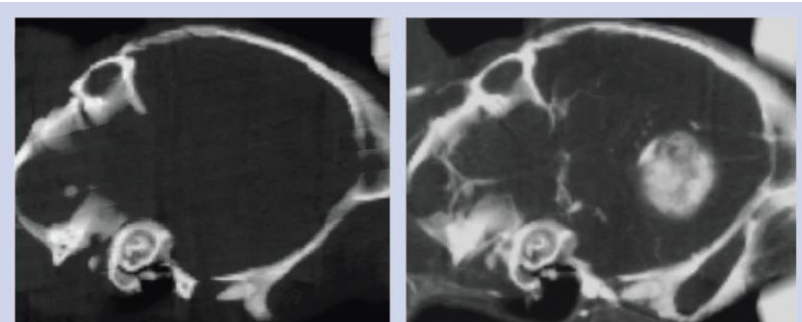
Рентгенограмма до введения препарата Ауровист

ФЗТ трансплантированной опухоли мозга

Опухолевая модель: мышинная глиома Tu-2449

Однократное облучение в дозе 30 Гр проводилось на рентгеновском терапевтическом аппарате Philips RT100 с напряжением 100 кВ и фильтром 1,7 мм Al

ДПА: золото в составе препарата Ауровист 1.9 (коллоидный раствор золотых наночастиц диаметром 1,9 нм) в дозе 4000 мг/кг золота.

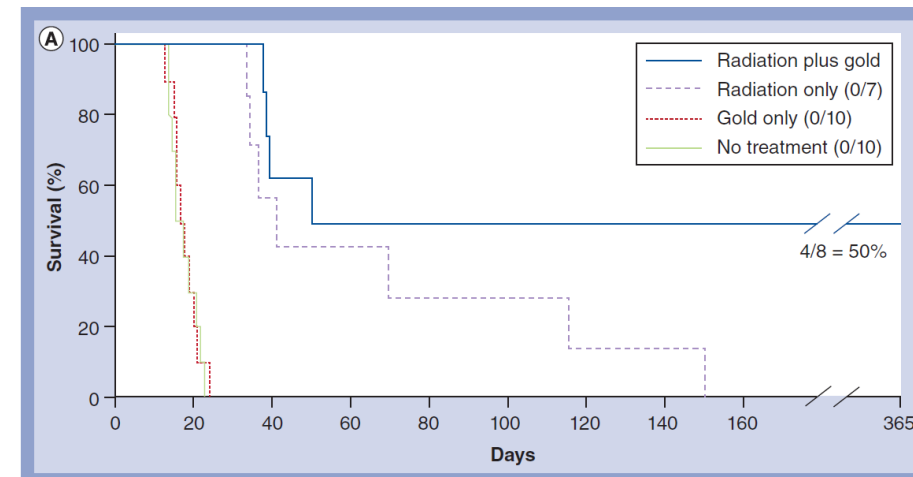


	Контроль	30Гр	Au + 30 Гр
Излечивание, %	0	0	50

Hainfeld et al. *Nanomedicine* (2013)

Томограммы головного мозга мыши с трансплантированной опухолью до и после введения препарата Ауровист.

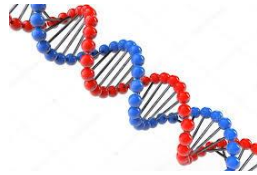
Концентрация в опухоли - 15 мг Au/г



Выживаемость животных в опытной и контрольных группах

Пересмотр радиобиологических основ ДЛТ

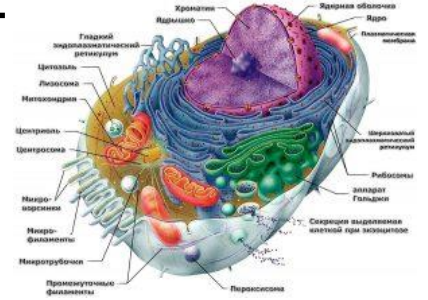
Мишень:



ДНК



ДНК, мембрана,
лизосомы, митохондрии
и др.



Противоопухолевые
механизмы ДЛТ:

Непосредственное
радиационное
повреждение



Радиационно-индуцированный
иммунный ответ

Радиационное повреждение
кровеносных сосудов

Нарушение питания опухоли

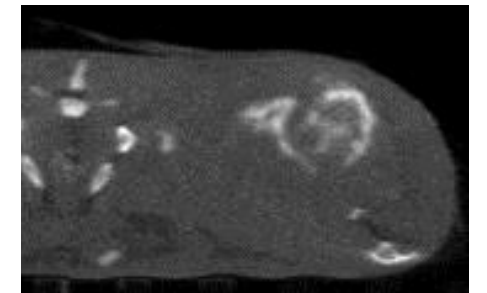
Испускание радиационно-
индуцированных сигналов
клеточной гибели

Пространственное
распределение
дозы в мишени:

Дозовое распределение
должно быть однородно в
объеме мишени
(Требование DVH -> 100%)



Эскалация дозы
допустима лишь в
части объема
опухоли



Заключение

1. Современные средства доставки ионизирующего излучения в ДЛТ достигли почти физического предела своего развития.
2. Дальнейшее увеличение поглощенной дозы в мишени возможно за счет применения бинарных методов лучевой терапии таких как НЗТ и ФЗТ.
3. Необходимо использовать технические возможности современных систем облучения для увеличения однократной поглощенной дозы в мишени.
4. Вторичные радиационно-индуцированные противоопухолевые механизмы должны быть использованы для повышения терапевтической эффективности ДЛТ

Благодарю за внимание !

Центры НЗТ

	Country	Источник	Тип источника	Состояние	Количество пациентов	%
1	Япония	KURR	Reactor 5 MW	Действует на мощности 1 MW	675	60
2		JRR-4	Reactor 3.5 MW	Остановлен		
3		Kyoto SHI Cyclotron	Be(p,n) Neutron generator, 30MeV, 1mA	Действует	~ 17	1.5
4		Fukushima SHI Cyclotron	Be(p,n) Neutron generator, 30MeV, 1mA	Действует		
5	Финляндия	FiR1	Reactor 250 kW	Остановлен	179	15.9
6	США	BMRR	Reactor 3 MW	Остановлен	141	12.5
7		MITR-II	Reactor 6 MW	Действует. НЗТ не проводится		
8	Швеция	R2-0	Reactor 1 MW	Остановлен	52	4.6
9	Тайвань	THOR	Reactor 2 MW	Действует	32	2.8
10	Нидерланды	HFR	Reactor 45 MW	Не действует	22	1.9
11	Аргентина	RA-6	Reactor 1 MW	Действует	7	0.6
12	Китай	HNH	Reactor 30 kW	Действует	3	0.3
13	Италия	Pavia TRIGA Mark II	Reactor 250 kW	Действует	2	0.2
14	Чехия	LVR-15	Reactor 10 MW	Действует. НЗТ не проводится	2	0.2