

# СУЧАСНІ ТЕХНОЛОГІЇ ВИСОКОЕНЕРГЕТИЧНОЇ БРАХІТЕРАПІЇ У ПРОМЕНЕВОМУ ЛІКУВАННІ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

В.С. Іванкова, Т.В. Хруленко, Г.М. Шевченко, А.М. Барановська, А.Т. Хруленко,  
Г.Л. Гореліна, М.І. Палій, Т.М. Нестеренко, І.П. Магдич, Г.В. Галяс  
*Національний інститут раку, м. Київ, Україна*

**В** супереч світовим тенденціям захворюваність на рак шийки матки (РШМ) в Україні протягом останніх років лишається практично незмінною і становить близько 20 випадків на 100 тис. жіночого населення. Про позитивні зрушення у діагностиці та лікуванні РШМ свідчить поступове, але невпинне зменшення кількості хворих, що не прожили року після встановлення діагнозу — від 19,8 % у 2002 р. до 15,4 % у 2009 р. З числа хворих, охоплених спеціальним лікуванням (85,9 %), лише хірургічне втручання проводиться у 33,6 %, комбінована та комплексна терапія — у 57,2 % пацієнток [1, 4].

Поєднана променева терапія (ППТ) є альтернативним засобом лікування хворих на доінвазивні та початкові інвазивні форми РШМ. Для місцево поширеного РШМ (МП РШМ) ППТ як самостійний метод і у поєднанні з хіміотерапією є єдино можливим засобом радикального антинеопластичного впливу. Суть ППТ за радикальною програмою полягає у диференційованому застосуванні терапевтичних доз контактної променевої терапії (ПТ) на первинне пухлинне вогнище та дистанційної променевої терапії (ДПТ) на весь анатомічний регіон. Баланс доз від ДПТ і брахітерапії (БТ) зумовлюється поширеністю пухлинного процесу та його топографо-анатомічними особливостями. Оптимальне, клінічно аргументоване співвідношення терапевтичних доз дистанційного опромінення і контактної радіотерапії в межах толерантності тканин є головною передумовою досягнення бажаного клінічного ефекту консервативної терапії РШМ [1, 6].

Контактна променева терапія РШМ більше, ніж за півстоліття свого існування та розвитку, набула широкого арсеналу засобів деструктивного впливу безпосередньо на первинний пухлинний осередок. Для сучасної радіоонкології характерним є використання багатофункціональної шлангової гамма-терапевтичної апаратури, оснащеної інкапсульованими радіоактивними джерелами  $Co^{60}$  та  $Ir^{192}$ , які продукують енергію випромінювання високої потужності — більше 12 Гр/год (high dose rate — HDR), що дозволяє концентрувати за короткий термін високі дози енергії іонізуючого випромінювання в обмеженому об'ємі тканин. Перехід до технологій високоенергетичної HDR БТ — складний

еволюційний процес, що передбачає відповідний рівень технічного забезпечення лікувального закладу, розробку на основі математичного моделювання радіобіологічно і клінічно мотивованих, ефективних та безпечних режимів фракціонування дозових навантажень за умови індивідуального планування курсу ПТ з мінімальними ризиками виникнення тяжких променевих ушкоджень [1, 7, 10].

Методологія обліку дозових навантажень при внутрішньопорожнинній (ВП) БТ у онкогінекології визначена Міжнародною комісією з радіаційних одиниць та вимірів (МКРО — ICRU) і викладена в її основному документі: "Специфікація доз та об'ємів для ВП терапії в гінекології". Головні положення цього документу визначають системний підхід до планування БТ гінекологічного раку, а саме: можливість симуляції лінійних джерел кількома точковими, розташованими на рівній відстані один від одного; імітація пересування точкового джерела. Змінюючи тип пересування (безперервне чи стрибкоподібне), швидкість і час перебування джерела у тій чи іншій позиції можна формувати об'єми ізодоз необхідної конфігурації та розмірів. Визначені рівні потужності доз БТ, а саме: потужність дози у межах 0,4-2 Гр/год позиціонується, як низька потужність — low dose rate (LDR), 2-12 Гр/год, як середня — middle dose rate — (MDR), висока — HDR вище 12 Гр/год. Технологія дистанційної автоматизованої заправки джерел випромінювання — remote afterloading (RAL) дозволяє коректувати дозиметричний розрахунок до моменту установки джерел і початку лікувального процесу. Об'єм поглинутої дози у БТ визначається за розмірами обраної радіоонкологом референтної ізодози, що обмежує референтний терапевтичний об'єм — referent treatment volume (RTV), де міститься безпосередньо мішень опромінювання — target volume (TAV), яка має визначатись індивідуально, залежно від розміру пухлинного вогнища та анатомічних особливостей хворої. До органів ризику відносяться радіочутливі органи, що межують з TAV і впливають на вибір осередкової дози. Для HDR БТ запланована сумарна осередкова доза (СОД) має бути біологічно еквівалентною 60 Гр LDR. Референтний об'єм має класичну грушоподібну форму і розраховується таким чином, щоб референтна ізодоза

проходила через точку нормування — т. А. Точки обліку дозових навантажень визначаються у кожному випадку окремо відносно джерел з максимальними значеннями на референтний об’єм і мінімальними — на органи ризику. Референтна точка сечового міхура (V) визначається за рентгенограмами у центрі зображення балона катетера Фалея. Референтною точкою у прямій кишці (R) вважається точка, розташована на відстані 5 мм від місця контакту овоїдів з задньою стінкою піхви. Розподіл ізодози розраховується, як мінімум, у двох площинах — фронтальній і сагітальній [1, 5-7, 9, 10].

Толерантність анатомічних структур, розташованих у зоні ризику, з одного боку залежить від характеру опромінення (гамма/нейтронне), потужності його енергії і режиму фракціонування доз, з іншого — визначається факторами, що зумовлюють здатність біологічного об’єкту до репарації і кінетики репаративних процесів. Явище репарації є мотивуючою підставою для використання ефекту потужності дози. Для фракціонованої HDR БТ з використанням малих разових осередкових доз (РОД), як і при пролонгованому лікуванні джерелами LDR, характерна перевага деструктивних процесів над репаративними у опромінюваній мішені, порівняно з пізно реагуючими нормальними тканинами. Для кількісного визначення ізоефективних режимів фракціонованого опромінення використовують математичні моделі, що враховують вплив потужності дози на біологічний ефект БТ і параметри відновлення [2, 3, 5, 8, 10].

Ефективність ППТ карцином шийки матки залежно від режиму БТ, пошук оптимальних технологічних моделей контактної ПТ продовжує лишатись предметом широкої дискусії. Метою нашого дослідження є підвищення якості БТ РШМ відповідно до міжнародних стандартів.

#### Матеріали та методи

З 2009 р. у відділенні клінічної радіоонкології з блоком БТ Національного інституту раку (НІР) функціонує комплекс для проведення HDR ВПБТ, що складається з 5-ти каналного апарату Gyne Source (Eckert and Ziegler, Bebig) з джерелом <sup>60</sup>Со активністю 52,14 ГБк, активною довжиною 3,5 мм, активним діаметром 0,6 мм та загальним зовнішнім діаметром 1 мм, який генерує енергію гамма-випромінювання потужністю 28,6 Гр/год, рентгенівського апарату з S-дугою Phillips BV Libra, мобільного столу із можливістю регулювання положення пацієнтки, адаптованого до рентгенівського апарату, двовимірної системи дозиметричного планування HDR ВПБТ Plus та обладнання для дозиметричного контролю джерела.

Враховуючи дані провідних клінік світу, відповідно до документів, що регламентують терапевтичне застосування іонізуючого випромінювання, та за допомогою радіобіологічного моделювання нами розроблені наступні методики БТ HDR МП РШМ на апараті Gyne Source:

I методика — РОД на т. А — 5 Гр x 1 раз у 5-6 діб, СОД — 30-35 Гр за 6 — 7 фракцій;

II методика — РОД у т. А — 7 Гр x 1 раз на тиждень, СОД — 28 -35 Гр за 4 -5 фракцій.

Мішень опромінення визначали шляхом зіставлення клінічних даних з зображеннями, отриманими за допомогою комплексного ультразвукового дослідження (УЗД), а також магнітно-резонансної томографії (МРТ).

Перед кожним сеансом ВПБТ хворим проводили топографічну підготовку з контрастуванням сечового міхура та прямої кишки з допомогою рентгенівського апарату за загально прийнятою методикою. Рентгенівські знімки у фронтальній і сагітальній проєкціях передавали по комп’ютерній мережі DICOM у двохвимірному форматі на плануючу систему, після чого розпочинали безпосередньо планування лікувального процесу.

Індивідуальне планування кожного сеансу ВПБТ здійснювалися лікарем радіоонкологом та медичним фізиком за допомогою двохвимірної системи дозиметричного планування HDR ВПБТ Plus згідно розроблених моделей.

Етапи та послідовність планування сеансів HDR ВПБТ:

- відмічають референтні точки планування (т.А, V, R);
- визначають положення ендостатів та джерела опромінення;
- визначають оптимальний розподіл ізодоз, променеве навантаження на критичні органи не має перевищувати 5 Гр за сеанс;
- визначають дози в референтних точках;
- при узгодженні плану опромінювання між медичним фізиком та радіоонкологом здійснюється запуск програми опромінювання.

#### Результати

Об’єкт дослідження — 105 хворих на РШМ ІІВ — ІІІВ стадії (T2b-3bN0-1M0) віком від 29 до 70 років. За морфологічною структурою у 63 хворих (60,0 %) діагностовано епідермоїдний рак різного ступеня диференціації (високо диференційований у 7 пацієнток (11,1 %), помірно диференційований — 37 (58,7 %), низько диференційований — 19 (30,2 %)); у 25 хворих (23,8 %) — виявлені пухлини аденогенного походження; у 6 (5,7 %) — карциноми інших гістологічних форм (світлоклітинні, дрібно-клітинний і т.п.), у 11 пацієнток (10,5 %) — недиференційовані пухлини. Спостерігались лише змішані форми МП РШМ. Екзо-ендофітні карциноми епідермоїдного походження різного ступеня диференціації з вираженим екзофітним компонентом виявлено у 34 хворих (32,4 %). Пухлини шийки матки змішаного характеру з більш вираженим ендодфітним компонентом — у 29 пацієнток (27,6 %) виявлено епідермоїдний рак, карциноми аденогенного походження — у 21 (20,0 %), у 9 (8,6 %) хворих виявлені недиференційовані пухлини.

Залежно від методу БТ хворі були розподілені на три групи (дві досліджувані і контрольну):

I група — 35 хворих на МП РШМ, яким проводили HDR БТ у наступному режимі — РОД на т. А — 5 Гр x 1 раз у 5-6 діб, СОД — 30-35 Гр за 6-7 фракцій;

II — 30 хворих — 7 Гр x 1 раз на тиждень, СОД — 28-35 Гр за 4-5 фракцій.

До III, контрольної групи, входили 40 хворих на МП РШМ, яким БТ проводили на апараті АГАТ-ВУ

(потужність дози — 7,6 Гр/год — MDR) РОД у т. А — 8 Гр x 1 раз на 6 — 7 діб, СОД = 40 — 48 Гр за 5-6 фракцій.

ДПТ проводили на апараті ТЕРАТРОН енергією 1,25 МеВ за стандартною методикою. СОД від ДПТ становила 20 — 30 Гр на т. ОАВ (2 Гр x 5 разів на тиждень) на першому етапі лікування та 44 Гр на т. В — на другому етапі (РОД 2 Гр x 4 рази на тиждень).

Ефективність лікування визначали за регресією первинного пухлинного вогнища та наявністю/відсутністю токсичних проявів лікування.

Відгук пухлини на ПТ оцінювали за допомогою клінічних показників у поєднанні з динамікою зображень, отриманих за допомогою комплексного УЗД та МРТ у процесі лікування та через 3 місяці після його завершення (зважаючи на високу ймовірність відстроченого ефекту).

Аналіз власних безпосередніх результатів ППТ з HDR БТ на установці Gyne Source не виявив достовірних розбіжностей у відгуку пухлин шийки матки та реакції з боку критичних органів, залежно від методики БТ. Повна регресія первинного пухлинного утвору відмічена у 8 (22,9 %) пацієток I групи, у 7 (23,3 %) — II та у 9 (22,5 %) — III, часткова, відповідно, у 14 (40 %) хворих I групи, у 11 (36,7 %) — II та у 17 (42,5 %) — III групи.

Токсичність HDR БТ визначали за частотою та ступенем місцевих мукозитів (променеві епітеліти в/3 піхви, ранні променеві цистити, ректити). У цьому контексті слід зазначити, що ранні променеві реакції I-II ступеня з боку в/3 піхви є практично невід'ємною складовою ППТ МП РШМ за радикальною методикою. Їх повна відсутність до певної міри можна розглядати як свідчення того, що не вичерпані усі можливі ресурси ПТ. Катаральні променеві епітеліти піхви у вигляді гіперемії спостерігались у 20 (57,1 %) пацієток I групи, у 18 (60,0 %) — II та у 23 (57,5 %) — III, катаральні ексудативні епітеліти спостерігались у 4 (11,4 %) — I групи, у 3 (10,0 %) — II та у 4 (10,0 %) — III. Променеві цистити I та II ступенів відмічено у 6 (17,1 %) — хворих I групи, у 5 (16,7 %) — II та у 6 (15,0 %) — III, ректити I ступеня токсичності у 5 (14,3 %) пацієток I групи, у 4 (13,3 %) — II та у 5 (12,5 %) — III групи.

Місцевих променевих реакцій, що перевищували II ступінь токсичності, не спостерігалось у жодної хворої.

#### Висновок

Отримані дані свідчать про більшу ефективність ВППТ хворих на МП РШМ на високоенергетичному апараті Gyne Source, що зумовлено високою точністю передпроменевої підготовки та коректністю планування БТ. Отримані безпосередні результати свідчать про відсутність надмірної токсичності розроблених режимів фракціонування HDR БТ за умови якісної допроменевої підготовки.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Дозиметрическое планирование брахитерапии / Андреева Ю.В., Кравец О.А., Марьина Л.А., Нечушкин М.И., Козлов О.В., Сахаровская В.Г. // *Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, г. Ташкент, 14-16 мая, 2008.* — С. 488.
2. Клиническое и радиобиологическое планирование брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки / Кравец О.А., Андреева Ю.В., Козлов О.В., Нечушкин М.И. // *Медицинская физика.* — 2009. — №2 (42). — С. 10 — 17.
3. Лучевая терапия в лечении рака : практическое руководство / под ред. Chapman & Hall Medical. — М. : ВОЗ, 2000. — 338 с.
4. Туркевич В.Г. Современные подходы при проведении брахитерапии гинекологического рака / В.Г. Туркевич, С.Б. Баранов, В.В. Авакумова // *Материалы 5-го Всерос. съезда онкологов "Высокие технологии в онкологии".* — Казань, 2000. — Т.2. — С. 361-362.
5. Cervix carcinoma / A. Gerbaulet, R. Putter, J. Mazeron (et al.) // *The GEC ESTRO handbook of brachytherapy.* — Belgium : ACCO, 2005. — P. 301-363.
6. Cervix carcinoma / E. Aird, W. De Neve, D. Huysken (et al.) // *ESTRO. Учебный курс Европейской Ассоциации Терапевтических Радиологов и Онкологов. Физика в клинической лучевой терапии.* — Москва, Россия : 25 — 29 мая, 2003.
7. Evaluation of HDR brachytherapy fraction dose on local control and complications rate in patients with cervical cancer IB and IIA / Sylwia Kellas-Slecza, Brygida Biaias, Marek Fijaikowski (et al.) // *J. Contemp. Brachyther.* — 2009. — № 3. — P. 187.
8. Grigsby P.W. Intracavitary brachytherapy and cervical cancer / P.W. Grigsby // *The Cancer J. Scientific Americ.* — 2000. — Vol. 6, № 6. — P. 362-364.
9. Phase III randomized trial comparing LDR and HDR brachytherapy in treatment of cervical carcinoma / P. Lertsanguansinchai, C. Lertbutsayanukul (et al.) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2004. — Vol. 59. — P. 1424.
10. Tolerance and efficacy of preoperative intracavitary HDR brachytherapy in IB and IIA cervical cancer / B. Biaias, S. Kellas-Slecza, M. Fijaikowski (et al.) // *J. Contemp. Brachyther.* — 2009. — № 1. — P. 38-44.

**РЕЗЮМЕ.** С целью повышения качества сочетанной лучевой терапии в соответствии с международными стандартами было проведено консервативное лечение 105 больных раком шейки матки IIB -IIIВ стадией опухолевого процесса ( $T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$ ) по разработанным методам комплексной радиотерапии с учетом индивидуального планирования курса  $Co^{60}$  (HDR) брахитерапии. Была оценена эффективность лучевой терапии по регрессии опухолевого очага и выраженности местных лучевых реакций со стороны "критических органов". Токсические эффекты лечения по количеству и степени выраженности у больных исследованных групп не превышали II степени. Ключевые слова: рак шейки матки,  $Co^{60}$  (HDR) брахитерапия, сочетанная лучевая терапия.

**SUMMARY.** To improve the quality of combined radiation therapy respectively to international standards was conducted conservative treatment of 105 patients with cervical cancer IIB — IIIВ stage of tumor process ( $T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$ ) developed methods for complex radiotherapy considering individual planning a rate  $Co^{60}$  (HDR) brachytherapy. It was evaluated the effectiveness of radiation therapy on regression of tumor foci and severity of local radiation reactions of the "critical" organs. Toxic effects of treatment on the number and severity in the studied groups did not exceed the II degree. Key words: cervical cancer,  $Co^{60}$  (HDR) brachytherapy, combined radiation therapy.