

УДК 618.15-006.6-085

ВАЛЕНТИНА СТЕПАНІВНА ІВАНКОВА<sup>1</sup>, ЕМІЛІЯ АНАТОЛІЇВНА ДЬОМІНА<sup>2</sup>,  
ЛІЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА МАТВІЄВСЬКА<sup>3</sup>, ТЕТЯНА ВАЛЕРІЇВНА ХРУЛЕНКО<sup>1</sup>,  
ЛІДІЯ МИХАЙЛІВНА БАРАНОВСЬКА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національний інститут раку МОЗ України, Київ

<sup>2</sup> Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології НАН України, Київ

<sup>3</sup> КЗ «Житомирський обласний онкологічний диспансер»

## ВИКОРИСТАННЯ ІРІДІЮ-192 ПРИ ПРОМЕНЕВОМУ ЛІКУВАННІ РАКУ ВАГІНИ З РАДІОБІОЛОГІЧНИМ СУПРОВОДОМ

Підвищення ефективності хіміопроменевої терапії (ХПТ) вторинного раку вагіни (метастатичних форм) (ВМРВ) продовжує залишатися предметом широкої дискусії.

Нами проведено комплексне консервативне лікування 98 хворим на ВМРВ II–III стадій, T2-3N0-1M0. Середній вік пацієнтів становив  $57,3 \pm 5,2$  року. Залежно від джерела ( $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{60}\text{Co}$ ), режиму опромінення, активності джерела — високої потужності HDR (high dose rate — вище 12 Гр/год) брахітерапії (БТ) на фоні хіміосенсибілізуючих засобів (оральні фторпіримідини, препарати платини) були сформовані 3 групи: 2 досліджувані — 30 хворих, яким проводилася HDR БТ з використанням джерела  $^{192}\text{Ir}$  разовою осередковою дозою (РОД) 3 Гр×3 рази на тиждень, 33 пацієнтки з джерелом  $^{192}\text{Ir}$  HDR — РОД 5 Гр×2 рази та 35 пацієнток контрольної групи, яким БТ була проведена джерелами  $^{60}\text{Co}$  HDR — РОД 5 Гр×2 рази на тиждень. Сумарна осередкова доза від поєднаної променевої терапії становила до 80–90 Гр на пухлинний осередок і 44–46 Гр на зони регіонарного метастазування.

Радіобіологічний супровід включав проведення *in vivo* цитогенетичний моніторинг лімфоцитів периферичної крові і порівняльний аналіз генотоксичності різних режимів БТ.

Аналіз безпосередніх результатів ефективності застосування різних режимів HDR БТ з використанням джерела  $^{192}\text{Ir}$  порівняно з пацієнтками контрольної групи, яким проводили  $^{60}\text{Co}$  HDR БТ та даних динамічного спостереження протягом 3 місяців показав, що позитивна відповідь пухлини (повна + часткова регресія) у хворих на ВМРВ досліджуваних груп після курсу ХПТ збільшилась на 20,3 % та 17,9 % в порівнянні з застосуванням  $^{60}\text{Co}$  HDR при БТ. Токсичні ефекти лікування за кількістю і ступенем їх проявів у досліджуваних групах хворих не відрізнялися від контрольної і не перевищували II ступеня.

Таким чином, запропоновані методики високоенергетичної брахітерапії хворих на вторинний (метастатичний) рак вагіни ефективні і не мають надмірної токсичності. Проведення радіобіологічних досліджень дає можливість визначити попередню індивідуальну радіочутливість організму пацієнтів на основі рівня хромосомних аберацій лімфоцитів периферичної крові.

**Ключові слова:** високоенергетична брахітерапія,  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{60}\text{Co}$ , вторинний метастатичний рак вагіни.

Сучасна терапія хворих на первинний та вторинний (метастатичний) рак вагіни (РВ) має на меті елімінацію пухлинного утвору зі збереженням якісного, соціально адаптованого життя пацієнток [1, 2]. Розвиток променевих методів лікування, впровадження в клінічну практику сучасних технологій променевої терапії (ПТ), а також можливість отримання задовільних результатів при невеликій частоті ускладнень дозволяє вважати поєднану променеву терапію (ППТ) основним методом лікування РВ. Суть цього методу полягає у дистанційному опроміненні усього анатомічного регіону (пухлина і шляхи її поширення) та контактному променевому впливі безпосередньо

на первинний осередок. Методика її проведення залежить від локалізації пухлини й ступеня поширеності процесу. Більшість зарубіжних авторів, переважно європейських, надає перевагу послідовному застосуванню дистанційної ПТ (ДПТ) та брахітерапії (БТ) [1, 2]. Відомо, що прогресування пухлинного процесу супроводжується збільшенням об'єму пухлини і вираженою гетерогенністю її клітинного складу та неоднорідністю стосовно кисневої насиченості й негативно позначається на її радіочутливості, тобто на інтенсивності циторедуктивних процесів у відповідь на дію іонізуючого випромінювання [3, 4]. Тому для повної ерадикації пухлинних клітин необхідне використання підвищених доз опромінення. Дозолімітуючим чинником ПТ є толерантність оточуючих пухлину неушкоджених органів і тканин, а підведення до пухлинного

© В. С. Іванкова, Е. А. Дьоміна, Л. В. Матвієвська,  
Т. В. Хруленко, Л. М. Барановська, 2019

вогнища необхідних тумороцидних доз асоціюється з можливістю променевих ушкоджень у зонах ризику [5, 6].

Зважаючи на вищезазначене, для лікування хворих на первинний та метастатичний РВ (МРВ) доцільно використовувати новітні технології, а саме технології конформної ПТ, головними перевагами якої є можливість відтворення ізоповірки лікувальної дози відповідно до контуру мішені опромінювання; рівномірний розподіл поглинутої енергії в усьому об'ємі опромінюваної мішені; можливість досягнення оптимального розподілу доз із максимальним значенням у клінічній мішені та мінімальним променевим навантаженням оточуючих органів і тканин [1, 5].

Для підвищення ефективності променевого лікування хворих на МРВ сьогодні у світі все частіше використовують брахітерапію (БТ) джерелами високої активності (HDR). Поєднання БТ з ДПТ у світі є «золотим стандартом» лікування пухлин репродуктивної системи у жінок. На сьогодні це найсучасніший, високотехнологічний, ефективний, органозберігальний компонент радикального променевого лікування гінекологічного раку, який дозволяє досягти високих результатів лікування, і при цьому мінімізувати променеві навантаження на оточуючі пухлинне вогнище нормальні тканини. Контактна, чи внутрішньопорожнинна БТ (ВПБТ), виконується із залученням радіоактивних джерел закритого типу, що характеризуються оптимальними геометричними характеристиками розподілу енергії іонізуючого випромінювання. Формування, відтворення пухлинного осередку і забезпечення високої точності дозових розподілів при опроміненні злоякісних новоутворень, враховуючи відповідну радіаційну безпеку медичного персоналу, можливе лише на апаратах для контактної БТ [6, 7].

Високоенергетична контактна ПТ досить стрімко розвивається у світі на потреби соціально-економічного характеру, і безумовними перевагами методу HDR БТ є коротка тривалість процедур, що є більш комфортним для пацієнтів, та більша пропускна спроможність сучасних високоенергетичних апаратів для БТ. Крім того, термін променевого лікування суттєво позначається на його ефективності. Збільшення часу терапії при низькій активності джерел іонізуючого випромінювання (ДІВ) іноді погіршує результати місцевого лікування (безпосередній деструктивний вплив на пухлину), проте сприяє зменшенню частоти ранніх променевих ускладнень і суттєво не впливає на чисельність пізніх променевих ускладнень [8, 9].

Тактика ВПБТ РВ (вибір ДІВ, значення СОД, режим її фракціонування) зумовлюється поширеністю процесу, апаратним забезпеченням установи та попереднім дистанційним опромінюванням [10–13]. У багатьох провідних європейських клініках для проведення сучасного контактного променевого лікування РВ, окрім ДІВ  $^{60}\text{Co}$ , часто використовують брахітерапевтичні установки з ДІВ  $^{192}\text{Ir}$  високої потужності дози випромінювання (HDR), більше 12 Гр/год, з активністю 5–10 Ки. Ці джерела все більше застосовуються, незважаючи на відносно невеликий період напівроз-

паду — 73,83 доби, що зумовлює необхідність частого перезарядки апарата (3–4 рази на рік). Основною перевагою  $^{192}\text{Ir}$  є відносно низька середня енергія його гамма-випромінювання — 0,38 МеВ, завдяки чому можна запропонувати різні тінюві екрани для ефективного локального захисту життєво важливих органів і тканин пацієнтів і медичного персоналу. Більш висока питома активність  $^{192}\text{Ir}$  (450 Ки/г) дозволяє використовувати джерела менших розмірів, забезпечуючи при цьому опромінення з високою потужністю дози, а малий діаметр (1,1 мм) джерела  $^{192}\text{Ir}$  дозволяє створити тонкі аплікатори діаметром 3 мм, що дає можливість їх застосовувати при внутрішньотканинному опроміненні. В зв'язку з коротким часом сеансу опромінення за допомогою  $^{192}\text{Ir}$ , в порівнянні з ДІВ  $^{60}\text{Co}$ , пропускна здатність при використанні апаратів з ДІВ іридію різко зростає [1, 3, 14, 15].

На сьогодні фізико-дозиметрична характеристика терапевтичних джерел гамма-випромінювання  $^{192}\text{Ir}$  досить широко висвітлена у літературних джерелах. Проте необхідні подальші, більш поглиблені наукові дослідження і розробки щодо цього ДІВ, особливо в галузі клінічної радіобіології.

## МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

З метою вивчення та порівняння біологічних ефектів  $^{192}\text{Ir}$  із ефектами еталонного гамма-випромінювання  $^{60}\text{Co}$ , враховуючи різницю їх енергій, нами було продовжено дослідження, яке включало обстеження та комплексне консервативне лікування 98 хворих МРВ II–III стадій, T2-3N0-1M0. Середній вік пацієнтів становив  $57,3 \pm 5,2$  року. У 21,5 % пацієток вік не перевищував 35 років. Із досліджуваних віком 36–55 років було 34,2 % хворих, старше 56 років — 44,3 %. За даними обстеження, у 77,8 % пацієнтів було встановлено III стадію захворювання. За морфологічною структурою у 93,6 % хворих діагностовано епідермоїдний рак різного ступеня диференціації, переважно низькодиференційований, у 5,1 % — аденокарцинома, 1,3 % — недиференційовані форми. За характером росту у 46 (46,9 %) хворих метастатична пухлина піхви мала екзофітний характер, у 19 (19,4 %) — змішаний з вираженим екзофітним компонентом, у 33 (33,7 %) були ендофітні пухлини. Метастатичне ураження пахвинних лімфовузлів з одного боку виявлено у 23 (23,5 %) хворих, з обох — у 14 (14,3 %). Загальний стан пацієток відповідав 1–2 балам за шкалою Performance status ECOG/WHO [16].

Усі хворі були ретельно комплексно обстежені з метою визначення меж пухлинного процесу, його особливостей, стану критичних органів, наявності/відсутності супутньої патології. Після морфологічної ідентифікації пухлини проводилося планування консервативного лікування МРВ.

Оскільки у дослідження були включені пацієнтки із вторинним (метастатичним) РВ, то при плануванні курсу ППТ враховували дози від проведеного раніше лікування. При цьому виходили з необхідності підведення до пухлинного вогнища та зон його регіонарного поширення канцероцидних доз променевої енергії.

ППТ МРВ локалізованого у верхній 1/3 піхви та кукси піхви проводили відповідно лікуванню раку кукси шийки матки. При хіміопроменевій терапії (ХПТ) хворих на МРВ середньої та нижньої 1/3 піхви мішень опромінювання включала вагіну на всій її довжині, паракольтальну клітковину, регіонарні лімфатичні вузли залежно від локалізації процесу. Враховуючи індивідуальні параметри пухлинного вогнища шляхом комп'ютерного планування визначали разові, сумарні осередкові дози (РОД, СОД) та режим їх застосування [13, 15].

Конформну ДПТ здійснювали на лінійному прискорювачі електронів (ЛПЕ) «Сінас 2100» з обов'язковою передпроменевою 3D-топометричною підготовкою на комп'ютерному томографі (КТ) з функцією віртуальної симуляції за допомогою системи комп'ютерного планування «Есірсе» та генеруванням тривимірної моделі пацієнта. За допомогою спеціальних фіксуєчих пристроїв (маски, підставки під ноги) усім пацієнтам виконували фіксування подальшим винесенням референтних міток на іміобілізуючу маску.

Залежно від джерела і режиму опромінення при контактній ПТ усі хворі були розподілені на дві основні та контрольні групи. I основна група — 30 хворих на вторинний МРВ, яким проводили конформну ПТ за стандартною методикою (на ділянку малого таза РОД 2,0 Гр до СОД 30–40 Гр, з урахуванням дози опромінення попереднього променевого лікування) і HDR БТ джерелами  $^{192}\text{Ir}$  за режимом опромінення РОД 3 Гр $\times$ 3 рази на тиждень, до СОД 39 Гр за 13 фракцій на фоні використання хіміорадіомодифікуючих засобів: фторафур перорально 400 мг $\times$ 2 рази на добу протягом всього курсу ППТ та цисплатин 50 мг 1 раз на тиждень внутрішньовенно краплинно № 4–6, до СД 200–300 мг.

II основна група — 33 хворі на вторинний МРВ, яким на другому етапі проводили HDR БТ джерелами  $^{192}\text{Ir}$  за режимом опромінення: РОД 5 Гр $\times$ 2 рази на тиждень, до СОД 40 Гр за 8 фракцій на фоні використання таких хіміорадіомодифікуючих засобів, як і хворим I групи.

III контрольна група — 35 хворих на вторинний МРВ, яким після КПТ проводили HDR БТ джерелами  $^{60}\text{Co}$  за режимом опромінення: РОД 5 Гр $\times$ 2 рази на тиждень, до СОД 40 Гр за 8 фракцій без використання хіміорадіомодифікуючих засобів.

У сумі доза від ППТ становила до 80–90 Гр на пухлинний осередок і 44–46 Гр на зони регіонарного метастазування.

У цілому, при локалізації пухлини у верхній третині піхви, від ППТ СОД на т. А складала 77–89 Гр, на т. В — СОД = 54–60 Гр, з оглядом на радіотолерантність органів, що оточують пухлину (проксимальні відділи товстої кишки, сечовий міхур, сечоводи). При локалізації пухлини у середній і нижній третині піхви СОД на осередок становила 60–80 Гр, на пахові і здухвинні лімфатичні вузли СОД від ПТ становила до 40 Гр, з урахуванням дози, підведеної при попередньому курсі ПТ.

Радіобіологічний фрагмент представленої роботи виконано із залученням тест-системи лімфоцитів периферичної крові (ЛПК) онкологічних хворих та метафазного аналізу спонтанних та радіаційно-індукованих аберацій хромосом. У зазначеній тест-системі досліджують хромосоми головних функціональних клітин імунної системи, а саме — Т-лімфоцитів, відповідальних за протипухлинний захист організму. Встановлено приблизно однаковий вихід хромосомних аберацій при опроміненні лімфоцитів в умовах *in vitro* та *in vivo*. Це означає, що на опромінення лімфоцит реагує як автономна біологічна система.

У дослідженнях використовували цільну венозну кров онкологічних хворих до та після першої фракції (доза 5 Гр) терапевтичного опромінення. При цьому керувалися положенням Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008), яка передбачає інформовану згоду хворих на участь у дослідженні, а також загальними етичними принципами, що прийняті на Першому національному конгресі України з біоетики (2001).

Лімфоцити периферичної крові онкологічних хворих культивували відповідно до стандартного протоколу IAEA, 2011 [17] протягом 52 годин при 37 °С. До складу культуральної суміші входили: живильне середовище RRM1 1640 (Gibco, США), ембріональна бічача сироватка, гентаміцин-сульфат (4 % розчин), мітоген Т-лімфоцитів фітогемаглютинін (Gibco, США). Для накопичення метафазних пластинок хромосом використовували колцемід (Sigma, США). Метафазний аналіз виконували відповідно до вимог протоколу IAEA, 2011 [17].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення безпосередніх результатів консервативної терапії хворих на МРВ проводили за ступенем регресії первинного пухлинного вогнища та наявності/відсутності токсичних проявів лікування. Регресію пухлини визначали, згідно з рекомендаціями ВООЗ, за динамікою клінічних показників пухлинного процесу у зіставленні з даними, отриманими за допомогою сучасних засобів візуалізації (комплексне сонографічне обстеження, комп'ютерна томографія, магнітно-ядерно-резонансна томографія).

Згідно з отриманими безпосередніми результатами ХПТ хворих на МРВ встановлено, що застосування HDR БТ з використанням ДІВ  $^{192}\text{Ir}$  за розробленими методиками у хворих I і II основних груп, порівняно з пацієнтками контрольної групи, яким проводили HDR БТ з використанням ДІВ  $^{60}\text{Co}$  за класичним режимом фракціонування дози опромінення, відповідно до стандартів лікування хворих онкологічного профілю, без використання хіміорадіомодифікуючих засобів вірогідно збільшувало частоту і ступінь регресії карцином шийки матки. Так, позитивна відповідь пухлини (повна + часткова регресія) у хворих на МРВ після повного курсу ХПТ збільшилась на 17,2 % в I досліджуваній групі та на 15,3 % в II групі в порівнянні із застосуванням  $^{60}\text{Co}$  HDR при БТ. Враховуючи те, що променева терапія має відстрочену дію,

ефективність лікування хворих аналізували за даними комплексного обстеження через 3 місяці після завершення консервативної терапії. Після тримісячного спостереження у динаміці — позитивна відповідь пухлини зареєстрована у 69,9 % пацієток, що входили до I групи, та у 67,5 % з II групи і в контрольній групі — 49,6 %, що на 20,3 і 17,9 % було більше в порівнянні з контрольною групою. Впродовж 6 місяців при динамічному спостереженні ознак прогресування пухлинного процесу не виявлено у жодної хворої.

Слід відзначити тенденцію до збільшення регресії пухлин у пацієток II групи, яким HDR БТ проводили джерелами  $^{192}\text{Ir}$  за режимом РОД = 5 Гр $\times$ 2 рази на тиждень на відміну від режиму РОД = 3 Гр $\times$ 3 рази на тиждень, що був застосований у пацієток I групи. Це може бути наслідком посиленого деструктивного впливу іонізуючого опромінення на пухлинну мішень.

Аналізуючи ранню місцеву токсичність променевого лікування хворих на МРВ залежно від розроблених методик HDR БТ джерелами  $^{192}\text{Ir}$  на фоні використання хіміорадіомодифікуючих засобів (основні групи) і класичного режиму фракціонування дози опромінення джерелом  $^{60}\text{Co}$  при HDR БТ (контрольна група), необхідно відзначити, що незалежно від групи, у жодної пацієтки впродовж лікування і в найближчі 3 місяці після його завершення не відмічено тяжких (вище II ступеня) проявів токсичності з боку сечового міхура і прямої кишки. Місцеві мукозити верхньої третини піхви I ступеня у вигляді гіперемії слизової спостерігались у переважній більшості хворих усіх груп. Плівчасті епітеліїти піхви (III ступінь токсичності) дещо частіше відмічали у хворих з вираженим екзофітним компонентом пухлини у стадії розпаду, що супроводжувалось наявністю патогенної флори. Пацієткам проводили санацію піхви антибактеріальними препаратами згідно з чутливістю до антибіотиків, що мало позитивні результати і дало змогу продовжити курс променевого лікування до його завершення.

Ранні променеві цистити I та II ступеня спостерігались переважно у жінок похилого віку та пацієток із хронічною супутньою урологічною патологією також у переважній більшості незалежно від методики HDR БТ.

Істинних ранніх променевих ректитів II ступеня у процесі ППТ не виявлено. Переважно відмічались загострення хронічного геморою та/чи явища ентероколіту, які рідко розвивались на фоні конформної ПТ. Збільшення кількості та проявів місцевої токсичності з боку прямої кишки у хворих, яким проводили HDR БТ, згідно з розробленими методиками, не відмічено.

Разом із тим, слід відзначити зменшення проявів токсичності ХПТ, а саме ранніх променевих реакцій з боку суміжних з пухлиною критичних органів у хворих I і II основних груп, порівняно з пацієтками контрольної групи, особливо в I основній групі, де використовували ДІВ  $^{192}\text{Ir}$  у режимі опромінення РОД = 3 Гр $\times$ 3 рази на тиждень. Зменшення відсотка й ступеня ранніх місцевих променевих реакцій

на слизовій піхви, а також їх кількості і ступеня з боку критичних органів при використанні  $^{192}\text{Ir}$  HDR БТ найвірогідніше зумовлено крутим спадом дози іонізуючого випромінювання, що притаманне джерелу  $^{192}\text{Ir}$ , на відміну від ДІВ  $^{60}\text{Co}$ .

В обстеженій групі первинних хворих (16 обстежень) середньогрупові значення цитогенетичних показників ЛПК до опромінення становили: аберантні клітини — 6,2 % ; загальна частота аберацій хромосом — 6,6 / 100 метафаз (від 3,6 до 8,8 аберацій / 100 метафаз); променеві маркери — 0,1 / 100 метафаз.

Після першої фракції локального опромінення обстежених середньогрупові значення цитогенетичних показників у лімфоцитах крові хворих вже становили: аберантні лімфоцити — 24,8 %; загальна частота аберацій хромосом — 29,0 / 100 метафаз (від 18,0 до 37,0 аберацій / 100 метафаз); променеві маркери — 2,6 / 100 метафаз. У спектрі радіаційно-індукованих пошкоджень серед променевих маркерів превалювали дицентричні хромосоми із супроводжуваним парним фрагментом (рис. 1).



Рис. 1. Лімфоцит крові з променевим маркером — дицентрик із супроводжуваним парним фрагментом (вказано стрілками)

У рамках виконаного радіобіологічного фрагмента заслуговує на увагу варіабельність індивідуальних значень цитогенетичних показників після локального опромінення хворих в однаковій дозі (5 Гр). Одержані результати можуть слугувати на користь визнання індивідуальної чутливості хворих до опромінення. Такий висновок потребує подальших цитогенетичних обстежень хворих, терапевтичне опромінення яких здійснюється із залученням джерела  $^{192}\text{Ir}$ , на основі хромосомного  $G_2$ -тесту ( $G_2$ -radiosensitivity assay) [18].

## ВИСНОВКИ

Безпосередні результати лікування хворих на вторинний (метастатичний) рак вагіни свідчать про ефективність розроблених методик: внутрішньопорожнинна HDR брахітерапія джерелами  $^{192}\text{Ir}$  з використанням хіміорадіомодифікаторів сприяє посиленню регресії вторинних (метастатичних) пухлин вагіни, зменшуючи частоту променевих реакцій з боку критичних органів, порівняно із джерелом  $^{60}\text{Co}$ .

Сучасні технології брахітерапії з використанням джерел іонізуючого випромінювання високої

потужності (HDR) при ППТ хворих на метастатичний рак вагіни дають можливість концентрувати за короткий часовий проміжок високі дози енергії в обмеженому обсязі тканин, що значно посилює терапевтичний ефект з мінімальним променевою навантаженням на критичні органи.

У рамках виконаної роботи встановлено варіабельність індивідуальних значень цитогенетичних показників лімфоцитів крові хворих на метастатичний рак вагіни, які відображають чутливість їх організму до опромінення.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Eifel P. J. Cancer of the cervix, vagina, and vulva. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: Cancer: Principles and Practice of Oncology / P. J. Eifel, J. S. Berek, M. A. Markman. — 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa : Lippincott Williams & Wilkins. — 2011. — P. 1311–1344.
2. Коржевская Е. В. Злокачественные опухоли влагалища / Клиническая онкогинекология : рук-во для врачей / Е. В. Коржевская, В. В. Кузнецов, А. Н. Грицай ; под ред. В. П. Козаченко. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Бином, 2016. — С. 97–108.
3. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations / R. Salani, F. J. Backes, M. F. Fung [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2011. — Vol. 204, N 6. — P. 466–478.
4. Иванкова В. С. Проблемы резистентности опухолей в радиационной онкологии (клинические и радиобиологические аспекты) : науч. изд. / В. С. Иванкова, Э. А. Демина. — Киев : Здоров'я, 2012. — 192 с.
5. External beam boost irradiation for clinically positive pelvic nodes in patients with uterine cervical cancer / T. Ariga, T. Toita, G. Kasuya [et al.] // J. of radiation research. — 2013. — Vol. 54. — P. 690–696.
6. High-Dose Rate Brachytherapy Using Inverse Planning Simulated Annealing for Locoregionally Advanced Cervical Cancer: A Clinical Report with 2-Year Follow-Up / D. Kim, A. Wang-Chesebro, V. Weinberg, J. Pouliot [et al.] // J. of Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2009. — Vol. 75 (5). — P. 1329–1334.
7. Palvelgyi J. The consistency of Fletcher-Suit applicator geometry and of the rectal probe's position in high dose rate brachytherapy treatment fraction of cervix carcinoma / J. Palvelgyi // J. Contemp. Brachyther. — 2009. — N 3. — P. 154–156.
8. Twenty-year review of radiotherapy for vaginal cancer: an institutional experience / J. Lian, G. Dundas, M. Carlone, et al. // Gynecol Oncol. — 2008. — Vol. 111, N 2. — P. 298–306.
9. Nag S. High dose rate brachytherapy: its clinical applications and treatment guidelines / S. Nag // Technology in Cancer Research and Treatment. — 2004. — Vol. 3 (3). — P. 269–287.
10. Иванкова В. С. Использование разных источников излучения при брахитерапии больных вторичным (метастатическим) раком влагалища / В. С. Иванкова, Л. М. Барановская, Л. В. Матвиевская, Т. В. Хруленко // Сборник тезисов Междунар. конгресса «Невский радиологический форум-2017». — СПб. — 2017. — С. 170.
11. Крижанівська А. С. Рецидиви у хворих на рак шийки матки ІІВ стадії / А. С. Крижанівська // Галиц. лікар. вісн. — 2013. — Т. 20, № 3. — С. 32–34.
12. Возможности дифференцированного подхода сочетанного применения дистанционной лучевой терапии и брахитерапии высокой мощности дозы у больных местно-распространенным раком шейки матки / Н. В. Тюева, В. Г. Дубинина, О. В. Лукьянчук [и др.] // Укр. радіол. журн. — 2013. — № 2. — С. 241–244.
13. Брахитерапия в лечении рака влагалища / А. Д. Каприн, В. Н. Галкин, С. А. Иванов и др. // Biomedical Photonics. — 2016. — Т. 5, № 1. — С. 22–26.
14. Ultrasound guided conformal brachytherapy of cervix cancer: survival, patterns of failure, and late complications / K. Narayan, S. van Dyk, D. Bernshaw [et al.] // J. Gynecol. Oncol. — 2014. — Vol. 25, N 3. — P. 206–213.
15. Иванкова В. С. Консервативне лікування метастатичного раку вагіни / В. С. Иванкова, Л. М. Барановська, Т. В. Хруленко, Л. В. Матвєвська // Тези 5-го Нац. конгресу з міжнар. участю «Радіологія в Україні», 22–24 березня 2017 м. Київ. — Радіол. вісн. — 2017. — № 1–2 (62–63). — С. 71.
16. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment // WHO. — Geneva, 1997. — Offset publication. — 48 p.
17. Cytogenetic Dosimetry: Application sinpreparedness for and response to radiation emergencies. — Vienna IAEA, 2011. — 232 p.
18. Domina E. Individual Response to Ionizing Radiation and Personalized Radiotherapy / E. Domina, A. Philchenkov, A. Dubrovskaya // Critical Review in Oncogenesis. — USA. — 2018. — Vol. 23 (1–2). — P. 69–92.

Стаття надійшла до редакції 11.06.2019.

В. С. ИВАНКОВА<sup>1</sup>, Э. А. ДЕМИНА<sup>2</sup>, Л. В. МАТВИЕВСКАЯ<sup>3</sup>, Т. В. ХРУЛЕНКО<sup>1</sup>, Л. М. БАРАНОВСКАЯ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національний інститут рака МЗ України, Київ

<sup>2</sup> Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології НАН України, Київ

<sup>3</sup> КУ «Житомирський обласний онкологічний диспансер»

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИРИДИЯ-192 ПРИ ЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ВЛАГАЛИЩА С РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИМ СОПРОВОЖДЕНИЕМ

Повышение эффективности химиолучевой терапии (ХЛТ) вторичного рака влагалища (метастатических форм) (ВМРВ) продолжает оставаться предметом широкой дискуссии.

Нами проведено комплексное консервативное лечение 98 больным ВМРВ II–III стадий, T2-3N0-1M0. Средний возраст пациентов составил  $57,3 \pm 5,2$  лет. В зависимости от источника (<sup>192</sup>Ir, <sup>60</sup>Co), режима облучения, активности облучения — высокой мощности HDR (high dose rate — выше 12 Гр/час) брахитерапии (БТ)

на фоне химиосенсибилизирующих средств (оральные фторпиримидины, препараты платины) были сформированы 3 группы: 2 исследуемые — 30 больных, которым проводилась HDR БТ с использованием источника  $^{192}\text{Ir}$  разовой очаговой дозой (РОД) 3 Гр×3 раза в неделю, 33 пациентки с источником  $^{192}\text{Ir}$  HDR — РОД 5 Гр×2 раза и 35 пациенток контрольной группы, которым БТ была проведена источниками  $^{60}\text{Co}$  HDR — РОД 5 Гр×2 раза в неделю. Суммарная очаговая доза от сочетанной лучевой терапии составляла до 80–90 Гр на опухолевый очаг и 44–46 Гр на зоны регионарного метастазирования.

Радиобиологическое сопровождение включало проведение *in vivo* цитогенетического мониторинга лимфоцитов периферической крови и сравнительный анализ генотоксичности разных режимов БТ.

Анализ непосредственных результатов эффективности использования разных режимов HDR БТ с использованием источника  $^{192}\text{Ir}$  в сравнении с пациентками контрольной группы, которым проводили  $^{60}\text{Co}$  HDR БТ и данных динамического наблюдения на протяжении 3 месяцев показал, что позитивный ответ опухоли (полная + частичная регрессия) у больных ВМРВ исследованных групп после курса ХЛТ увеличился на 20,3 % и 17,9 % в сравнении с использованием  $^{60}\text{Co}$  HDR при БТ. Токсические эффекты лечения по количеству и степени их проявлений в исследованных группах больных не отличались от контрольной и не превышали II степени.

Таким образом, предложенные методики высокоэнергетической брахитерапии больных на вторичный (метастатический) рак влагалища эффективные и не обладают чрезмерной токсичностью. Проведение радиобиологических исследований дает возможность определить предварительную индивидуальную радиочувствительность организма пациентов на основании уровня хромосомных aberrаций лимфоцитов периферической крови.

**Ключевые слова:** высокоэнергетическая брахитерапия,  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{60}\text{Co}$ , вторичный метастазирующий рак влагалища.

V. IVANKOVA<sup>1</sup>, E. DYOMINA<sup>2</sup>, L. MATVIEVSKA<sup>3</sup>, T. KHRULENKO<sup>1</sup>, L. BARANOVSKA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Cancer Institute, Ministry of Healthcare, Kyiv

<sup>2</sup> RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

<sup>3</sup> CE «Zhytomyr Regional Oncology Center»

## THE USE OF IRIIDIUM-192 AT RADIATION TREATMENT OF VAGINAL CANCER WITH RADIOBIOLOGICAL ACCOMPANIMENT

Increasing of efficiency of chemoradiation therapy (CRT) of secondary vaginal cancer (metastatic forms) continues to remain an object of broad discussion.

We have performed complex conservative treatment in 98 patients with II–III stages of secondary metastatic vaginal cancer, T2-3N0-1M0. Average age of patients was 57,3±5,2 years old. 3 groups were formed depending on the source ( $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{60}\text{Co}$ ), radiation regimen, radiation activity of HDR (high dose rate — higher than 12 Gy/hr) brachytherapy in the background of chemosensibilization agents (oral fluoropyrimidines, platinum-based drugs). 2 study groups included 30 patients, who underwent HDR brachytherapy with  $^{192}\text{Ir}$  by single focal dose of 3 Gy x 3 times per week and 33 patients who underwent HDR brachytherapy with  $^{192}\text{Ir}$  by single focal dose of 5 Gy x 2 times. Control group included 35 patients who received HDR brachytherapy with  $^{60}\text{Co}$  by single focal dose of 5 Gy x 2 times per week. Total focal dose of combined radiation therapy was up to 80–90 Gy to tumor focality and 44–46 Gy to areas of regional metastases.

Radiobiological accompaniment included performing *in vivo* cytogenetic monitoring of lymphocytes in peripheral blood and comparative analysis of genotoxicity of different brachytherapy regimens.

Analysis of direct results of efficiency of the usage of HDR brachytherapy with  $^{192}\text{Ir}$  different regimens comparatively to patients of control group, who received HDR brachytherapy with  $^{60}\text{Co}$ , and dynamic surveillance data for 3 months showed, that positive tumor response (total + partial regression) after chemotherapy course increased to 20,3 % and 17,9 % in secondary metastatic vaginal cancer patients in study groups comparatively to the usage of HDR brachytherapy with  $^{60}\text{Co}$ . Toxic effects of treatment according to the number and degree of their manifestations in study groups of patients were no different from control group and did not exceed II grade.

Therefore, proposed methods of high-energy brachytherapy in patients with secondary (metastatic) vaginal cancer are effective and do not have excessive toxicity. Radiobiological studies provide an opportunity to determine previous individual radiosensitivity of the patient's organism based on the level of chromosomal aberrations of peripheral blood lymphocytes.

**Keywords:** high-energy brachytherapy,  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{60}\text{Co}$ , secondary metastatic vaginal cancer.

### Контактна інформація:

Іванкова Валентина Степанівна

д-р мед. наук, професор, завідувач н/д відділення радіаційної онкології Національного інституту раку

вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 02033, Україна

тел.: +38 (044) 259-01-95, (050) 958-33-43

E-mail: valentina\_ivankova@ukr.net