

¹В.С. Іванкова, ²Н.В. Тюєва,
¹Г.М. Шевченко, ¹Т.В. Хруленко,
¹Л.М. Барановська, ¹Т.В. Скоморохова,
¹О.В. Галяс

¹Національний інститут раку, Київ,

²Одеський національний медичний університет

ВПД-брахітерапія у променевому лікуванні раку шийки матки HDR brachytherapy in radiation treatment for cervical cancer

Summary. Combination radiation therapy by radical program using GyneSource (Eckert and Ziegler, Bebig) high activity ⁶⁰Co unit was performed with the purpose to determine optimal modes of intracavitary therapy (ICRT) for local cervical cancer (LCC). The received findings suggest high efficacy of ICRT in patients with LCC using GyneSource (HDR) therapy, which can be due to high accuracy of pre-radiation preparation of the patients and correct planning.

Key words: intracavitary radiation therapy, HDR brachytherapy, local cervical cancer.

Резюме. С целью определения оптимальных режимов внутрисполостной лучевой терапии (ВПЛТ) местнораспространенных форм рака шейки матки (МР РШМ) проведена сочетанная лучевая терапия по радикальной программе на аппарате GyneSource (Eckert and Ziegler, Bebig) с источником ⁶⁰Co высокой активности (HDR).

Полученные данные свидетельствуют о большей эффективности ВПЛТ больных МР РШМ на установке GyneSource (HDR), что обусловлено высокой точностью предлучевой подготовки и корректностью планирования.

Ключевые слова: внутрисполостная лучевая терапия, HDR-брахитерапия, местнораспространенные формы рака шейки матки.

Ключові слова: внутріпорожнинна променева терапія, HDR-брахітерапія, місцевопоширені форми раку шийки матки.

Сучасна брахітерапія (БТ) базується на використанні високотехнологічної апаратури останнього покоління, оснащеної інкапсульованими радіоактивними джерелами ¹⁹²I та ⁶⁰Co великої потужності, що дозволяє концентрувати за короткий термін високі дози енергії іонізуючого випромінювання в обмеженому об'ємі тканин. Технології високоенергетичної БТ, за умови достатнього технічного забезпечення лікувального закладу, передбачають індивідуальне планування і проведення контактної променевої терапії (ПТ) з мінімальними ризиками виникнення тяжких променевих ушкоджень [1–5].

Методологія обліку дозових навантажень при внутріпорожнинній (ВП) БТ в 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 однаковій відстані одне 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 0,4–2,0 Гр/год позиціонується, як низька потужність — low dose rate (LDR), 2–12 Гр/год,

як середня — middle dose rate — (MDR), висока — high dose rate (HDR) вище 12 Гр/год. Технологія дистанційного автоматизованого завантаження 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 відносять радіочутливі органи, які 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 в 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 із задньою стінкою піхви. Розподіл ізодози розраховується, як мінімум, у двох площинах — фронтальній і сагітальній [1, 3–7].

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 залежить від 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, характерне переважання деструктивних процесів над репаративними в опромінованій мішені, порівняно з нормальними тканинами, які пізно реагують. Для кількісного визначення ізо-ефективних режимів фракціонованого опромінення використовують математичні моделі, що враховують вплив потужності дози на біологічний ефект БТ і параметри відновлення [5, 6, 8–10].

Ефективність поєднаної променевої терапії (ППТ) раку шийки матки (РШМ) залежно від режиму БТ, пошук оптимальних моделей контактної ПТ ще залишається предметом широкої дискусії. Метою нашого дослідження є підвищення якості БТ РШМ відповідно до міжнародних стандартів.

З 2009 р. у відділенні клінічної радіоонкології з блоком БТ Національного інституту раку (НІР) функціонує комплекс для проведення HDR внутріпорожнинної БТ (ВПБТ), що складається з 5-канального апарату GyneSource (Eckert and Ziegler, Bebig) із джерелом ⁶⁰Co 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, рентгеновського апарату з S-дугою Phillips BV Libra, мобільного столу із можливістю регулювання положення пацієнтки, адаптованого до рентгеновського апарату, двовимірної системи дозиметричного планування HDR ВПБТ Plus та обладнання для дозиметричного контролю джерела.

Ураховуючи дані провідних клінік світу, відповідно до документів, що регламентують терапевтичне застосування іонізуючого випромінювання, та за допомогою радіобіологіч-

ного моделювання нами розроблені такі методики HDR БТ місцевопоширеного РШМ на апараті GyneSource:

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

ІІ 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 із зображеннями, отриманими за допомогою комплексного ультразвукового дослідження (УЗД), а також магнітнорезонансної томографії (МРТ).

Перед кожним сеансом ВПБТ хворим проводили топографічну підготовку з контрастуванням сечового міхура та прямої кишки за допомогою рентгенівського апарата за загальноприйнятою методикою. Рентгенівські знімки у фронтальній і сагітальній проекціях передавали комп'ютерною мережею DICOM у двовимірному форматі на планувальну систему, після чого розпочинали безпосередньо планування лікувального процесу.

Індивідуальне планування кожного сеансу ВПБТ здійснювалось лікарем радіоонкологом та медичним фізиком за допомогою двовимірної системи дозиметричного планування HDR ВПБТ Plus згідно із розробленими моделями.

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.

Об'єкт дослідження — 105 хворих на РШМ ПВ–ПІВ стадії (T2b–3bN0–1M0) віком від 29 до 70 років. За морфологічною структурою у 63 хворих (60,0 %) діагностовано епідермоїдний рак різного ступеня диференціації (високодиференційований у 7 пацієток (11,1 %), помірно диференційований — 37 (58,7 %), низькодиференційований — 19 (30,2 %)); у 25 хворих (23,8 %) виявлені пухлини аденогенного походження; у 6 (5,7 %) — карциноми інших гістологічних форм (світлоклітинні, дрібноклітинні і т.ін.), в 11 пацієток (10,5 %) — недиференційовані пухлини. Спостерігались лише змішані форми МПРШМ. 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 ендоефітним компонентом: у 29 пацієток (27,6 %) виявлено епідермоїдний рак, карциноми аденогенного походження — у 21 (20,0 %), у 9 (8,6 %) хворих діагностовано недиференційовані пухлини.

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

І група — 35 хворих на МПРШМ, яким проводили HDR БТ у такому режимі — РОД на т. А — 5 Гр x 1 раз у 5–6 діб, СОД — 30–35 Гр за 6–7 фракцій; ІІ — 30 хворих — 7 Гр x 1 раз на тиждень, СОД — 28–35 Гр за 4–5 фракцій. До ІІІ, контрольної, групи, включили 40 хворих на МПРШМ, 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.

Дистанційну променеву терапію (ДПТ) виконували 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 осередку та наявністю/відсутністю токсичних проявів лікування.

Відгук пухлини на ПТ оцінювали за допомогою клінічних показників поєднано 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 GyneSource не виявив вірогідних 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 І групи, у 7 (23,3 %) — ІІ та у 9 (22,5 %) — ІІІ, часткова, відповідно, у 14 (40 %) хворих І групи, у 11 (36,7 %) — ІІ та у 17 (42,5 %) — ІІІ 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 І–ІІ ступеня з боку в/3 піхви є практично невід'ємною складовою ППТ МПРШМ за радикальною методикою. Їх повну відсутність до певної міри можна розглядати як свідчення того, що не вичерпані всі можливі ресурси ПТ. Катаральні променеві епітеліти піхви у вигляді гіперемії спостерігались у 20 (57,1 %) пацієток І групи, у 18 (60,0 %) — ІІ та у 23 (57,5 %) — ІІІ, катаральні ексудативні епітеліти були у 4 (11,4 %) — І групи, у 3 (10,0 %) — ІІ та у 4 (10,0 %) — ІІІ. Променеві цистити І та ІІ ступенів відмічено у 6 (17,1 %) — хворих І групи, у 5 (16,7 %) — ІІ та у 6 (15,0 %) — ІІІ, ректити І ступеня токсичності у 5 (14,3 %) пацієток І групи, у 4 (13,3 %) — ІІ та у 5 (12,5 %) — ІІІ групи.

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

Проведена клінічна апробація методик HDR внутріпорожнинної брахітерапії місцевопоширених форм РШМ на апараті GyneSource. Отримані результати свідчать про ефективність та відсутність надмірної токсичності розроблених режимів фракціонування HDR БТ за умови якісної допроменевої підготовки. Дослідження тривають.

Література

1. Андреева Ю.В., Кравец О.А., Марьяна Л.А. и др. // *Матер. V съезда онкологов и радиологов СНГ, (г. Ташкент, 14–16 мая, 2008 г.)* – Ташкент, 2008. – С. 488.
2. Туркевич В.Г., Баранов С.Б., Авакумова В.В. // *Матер. 5-го Всерос. съезда онкологов «Высокие технологии в онкологии»*. – Т. 2. – Казань, 2000. – С. 361–362.
3. *Cervix carcinoma* / E. Aird, W. De Neve, D. Huysken et al. // *ESTRO. Учеб. курс Европейской Ассоциации терапевтических радиологов и онкологов: Физика в клинической лучевой терапии*. – М., 2003.
4. Kellas-Slecza S., Biaias B., Fijaikowski M. et al. // *J. Contemp. Brachyther.* – 2009. – № 3. – P. 187.
5. Biaias B., Kellas-Slecza S., Fijaikowski M. et al. // *J. Contemp. Brachyther.* – 2009. – № 1. – P. 38–44.
6. *Cervix carcinoma* / Gerbaulet A., Putter R., Mazon J. et al. // *The GEC ESTRO handbook of brachytherapy*. – Belgium: ACCO, 2005. – P. 301–363.
7. Lertsanguansinchai P., Lertbutsayanukul C. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol. 59. – P. 1424.
8. Кравец О.А., Андреева Ю.В., Козлов О.В., Нечушкин М.И. // *Мед. физ.* – 2009. – № 2 (42). – С. 10–17.
9. *Лучевая терапия в лечении рака: практ. рук-во* / Под ред. Chapman & Hall Medical. – М.: ВОЗ, 2000. – 338 с.
10. Grigsby P.W. // *The Cancer J. Scientific Americ.* – 2000. – Vol. 6, № 6. – P. 362–364.