

В.С. Іванкова¹, Е.А. Дьоміна², Т.В. Хруленко¹, Л.М. Барановська¹, О.О. Гринченко²

Радіотерапія онкогінекологічних хворих в умовах сучасних технологій

¹Національний інститут раку МОЗ України, Київ²Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Е. Кавецького НАН України, Київ

Одержано: 18.11.2021

Прийнято до друку: 2.12.2021

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.43-3.28535

Резюме. Вступ. Незважаючи на інтенсивний розвиток технологій, суттєвий прогрес у створенні нової радіотерапевтичної техніки упродовж останнього десятиріччя, пошук оптимальних моделей контактної променевої терапії, методу брахітерапії з джерелами з високою потужністю дози (high dose rate (HDR) — вище 12 Гр/год) з метою підвищення ефективності хіміопроменевої терапії у хворих онкогінекологічного профілю продовжує залишатися предметом широкої дискусії. У цьому контексті необхідні більш поглиблені наукові дослідження в галузі клінічної радіобіології, проведення порівняння фізико-дозиметричних характеристик і біологічних ефектів ¹⁹²Ir з ефектами еталонного гамма-випромінювання ⁶⁰Co, враховуючи різницю їх енергій. **Матеріали та методи дослідження.** Нами проведено комплексне консервативне лікування 94 онкогінекологічним хворим з II–III стадіями, T2–3N0–1M0, яких залежно від методу брахітерапії було розділено на 2 досліджувані групи (28 хворим проводилася ¹⁹²Ir HDR брахітерапія і 30 пацієнтам — ⁶⁰Co HDR) та контрольна група — 36 пацієнтів, яким брахітерапія була проведена джерелами ⁶⁰Co середньої потужності (medium dose rate (MDR) — 2–12 Гр/год). Сумарні осередкові дози від поєднаної променевої терапії становили до 80–90 Гр на пухлинний осередок і 44–46 Гр на зони регіонарного метастазування, при разовій осередковій дозі — 1,8–2 Гр. Брахітерапію проводили в режимі 6 Гр 2 рази на тиждень. Частині хворих проводили радіобіологічні дослідження з використанням тест-систем лімфоцитів периферичної крові онкогінекологічних хворих та з наступним метафазним аналізом спонтанних і радіаційно-індукованих аберацій хромосом. **Результати та їх обговорення.** Аналіз безпосередніх результатів ефективності використання джерел ⁶⁰Co або ¹⁹²Ir при HDR брахітерапії і даних динамічного спостереження протягом 3 міс показав, що позитивна відповідь пухлини (повна + часткова регресія) у онкогінекологічних хворих досліджуваних груп після курсу хіміопроменевої терапії збільшилася на 20,1 % та 16,6 % в порівнянні із застосуванням ⁶⁰Co MDR при брахітерапії. Токсичні ефекти лікування за кількістю і ступенем їх проявів в досліджуваних групах хворих не відрізнялися від контрольної і не перевищували II ступеня. Результати проведених радіобіологічних досліджень корелювали з клінічними. Прослідкована чітка дозова залежність частоти індукованих аберацій хромосом та специфічність радіаційного впливу (квадратична дозова залежність індукції променевих маркерів) в лімфоцитах крові первинних хворих, що є базовими критеріями для визнання їх в якості предикторів радіочутливості умовно здорових клітин, що потрапляють у зону терапевтичного опромінення. **Висновки.** Високоенергетичні сучасні технології брахітерапії із застосуванням джерел ¹⁹²Ir HDR і ⁶⁰Co HDR при поєднаній променевій терапії онкогінекологічних хворих дозволяють концентрувати за короткий часовий проміжок високі дози енергії іонізуючого випромінювання в обмеженому обсязі тканин, що призводить до посилення терапевтичного ефекту променевої терапії з мінімальними ризиками виникнення важких променевих реакцій або пошкоджень. Висока точність передпроменевої підготовки, коректне планування при використанні джерел випромінювання ¹⁹²Ir HDR і ⁶⁰Co HDR дає можливість істотно поліпшити безпосередні результати лікування онкогінекологічних хворих без збільшення проявів токсичності (загальної та місцевої), кількості і ступеня можливих ранніх і пізніх місцевих променевих ускладнень з боку критичних органів. Характер дозової залежності променевих маркерів слугуватиме базовим критерієм для визнання дицентриків цитогенетичними предикторами підвищеної радіочутливості немалігнізованих клітин з оточення та ложа пухлини.

Ключові слова: брахітерапія HDR; брахітерапія MDR; джерела іонізуючого випромінювання ¹⁹²Ir та ⁶⁰Co.

ВСТУП

Доведено, що радіотерапія є успішним методом лікування пацієнтів з раком передміхурової залози, шийки та тіла матки, стравоходу, голови і шиї, а також деякими іншими онкологічними захворюваннями. На сьогодні цей метод вважається одним із найдієвіших для лікування хворих на рак у розвинених країнах [1]. Останнє десятиріччя характеризується інтенсивним розвитком технологій, суттєвим прогресом у створенні нової радіотерапевтичної техніки. У зв'язку із цим радіотерапія в онкології виходить на якісно новий рівень. Поєднання зовнішнього променевого лікування з внутрішнім — брахітерапією (БТ) використовується для підвищення дози, що припадає на пухлину, і зниження дози, яка потрапляє на органи ризику, тобто для більш високоточного опромінення осередку [2]. Втілення у практику дозиметричного планування, використання нових технологій (комп'ютерна томографія (КТ), магніто-ядерно-резонансна томографія (МРТ) при плануванні дає можливість точного визначення форми, розмірів і розташування пухлини, для чого використовуються спіральні КТ [3, 4].

БТ включає розміщення радіоактивних джерел всередині пухлини або дуже близько до неї. Таке розташування дозволяє доставляти високу дозу променевої терапії (ПТ) до пухлини, зберігаючи при цьому оточуючі нормальні тканини. З часом методи БТ помітно змінилися: нові радіоактивні джерела роблять доставку більш безпечною, методи керування зображеннями дозволяють більш точно розмістити джерела, а передові системи планування роблять БТ дійсно адаптивною [5, 6].

БТ з високою потужністю дози (high dose rate (HDR) — вище 12 Гр/год) широко застосовується для лікування хворих онкогінекологічного профілю. При серйозних онкологічних станах потрібні підвищені дози опромінення, що найкраще досягається за допомогою БТ, захищаючи при цьому оточуючі нормальні органи від надмірної токсичності [7]. Однією з його переваг перед лікуванням з низькою потужністю дози (low dose rate (LDR) — 0,4–2 Гр/год) є можливість лікувати більше пацієнтів, що є перевагою у центрах з більшою їх кількістю, але з обмеженими можливостями [8]. Джерело ¹⁹²Iridій (¹⁹²Ir) широко використо-

ується для БТ HDR. Це пов'язано з тим, що для БТ краще виготовляти менші розміри. Такий розмір джерел дозволяє провести інтерстиціальну обробку і оптимізувати дозу [9]. За останній час застосування джерел ^{60}Co збільшилося, зважаючи на його довший період напіврозпаду і доступність у мініатюрній формі (з розмірами, близькими до розмірів джерел ^{192}Ir HDR). Більш довгий період напіврозпаду (5,26 року) джерела ^{60}Co в порівнянні з ^{192}Ir (73,8 дні) означає, що замість того, аби змінювати джерела ^{192}Ir кожні 3–4 міс, джерела ^{60}Co можна замінити через 6–8 років. Це набагато економічніше і зручніше для держав з обмеженими ресурсами з урахуванням інфраструктури, особливо у країнах, що розвиваються. Через високу енергію ^{60}Co (середня енергія = 1,25 МеВ) порівняно з ^{192}Ir (середня енергія = 0,38 МеВ), апарати для БТ на основі ^{60}Co потребують більшого захисту. Джерела ^{60}Co пропонують логістичні і економічні переваги у порівнянні з джерелами ^{192}Ir , що приводить до зниження експлуатаційних витрат [10–12].

Дослідження вчених [10, 13] показали, що з точки зору клінічних аспектів у джерел ^{60}Co у порівнянні з джерелами ^{192}Ir немає ніяких переваг чи недоліків. Проте існують потенційні логістичні переваги джерел ^{60}Co , оскільки для одержання еквівалентної потужності дози потрібно лише 33% активності джерел ^{192}Ir . З дозиметричної точки зору для ^{60}Co також немає переваг чи недоліків у порівнянні з джерелами ^{192}Ir . Проте, значення параметрів навантаження на сечовий міхур і пряму кишку не виявилися статистично значущими [14–16]. Розподіл ізодози для ^{60}Co більший у краніально-каудальному напрямку в порівнянні з ^{192}Ir . Ці відмінності можна зменшити за допомогою методів оптимізації планування лікування. Мініатюрне джерело ^{60}Co може використовуватися для внутрішньопорожнинної БТ HDR, враховуючи логістичні і фінансові переваги і довший період напіврозпаду. Оцінка клінічного плану в кожному зрізі і площині необхідна для вивчення переваг джерел ^{60}Co у порівнянні з джерелами ^{192}Ir HDR [17, 18].

Результати інших досліджень [8, 19, 20] щодо БТ з використанням джерел ^{60}Co показали, що запланований об'єм дози поступово збільшується від меншого кроку джерела до більшого його розміру. Це приводить до підвищення дози, що потрапляє на сечовий міхур і пряму кишку, що може призвести до підвищення токсичності і зниження якості життя. За результатами досліджень рекомендується не використовувати розмір кроку більш 5 мм для внутрішньопорожнинного введення у шийку матки при використанні джерел ^{60}Co .

За останній час у нашій країні з'явилися нові апарати для БТ із джерелом випромінювання ^{192}Ir , тому виникла необхідність у вивченні та удосконаленні методів лікування онкологічних хворих за допомогою цього джерела випромінювання [5, 21].

Крім того, необхідні більш поглиблені наукові дослідження і розробки фізико-дозиметричних характеристик терапевтичних джерел гамма-випромінювання ^{192}Ir , а особливо в галузі клінічної радіобіології. Слід провести порівняння біологічних ефектів ^{192}Ir з ефектами еталонного гамма-випромінювання ^{60}Co , враховуючи різницю їх енергій. Найбільш коректною моделлю для виконання таких досліджень є лімфоцити периферичної крові (ЛПК) людини, що визнані профільними міжнародними організаціями — ВООЗ, Міжнародною агенцією з атомної енергії та Науковим комітетом Організації об'єднаних націй з дії атомної радіації інформативними біодозиметрами/біоіндикаторами опромінення. Аналіз радіаційно-індукованих хромосомних перебудов у цих клітинах дозволяє не тільки визначити залежність «доза — ефект», але й умови та ефективність цілеспрямованої радіомодифікації, моделювати реакцію клітин залежно від їх радіочутливості/радіорезистентності (залежність «стадія клітинного циклу — ефект»). Вважаємо, що цей шлях спрямований на подолання так званого «раді-

обіологічного дефіциту» і, таким чином, на удосконалення сучасної БТ злоякісних новоутворень [21, 22].

Результати аналізу даних літератури свідчать про те, що пошук оптимальних моделей контактного ПТ з метою підвищення ефективності хіміопроменевої терапії (ХПТ) хворих онкогінекологічного профілю продовжує залишатися предметом широкої дискусії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Протягом останніх років у Національному інституті раку проводяться дослідження з вивчення та удосконалення методів лікування онкогінекологічних хворих за допомогою джерел випромінювання ^{60}Co і ^{192}Ir , їх ефективності та токсичності, а також з метою вивчення і порівняння біологічних ефектів ^{192}Ir з ефектами еталонного гамма-випромінювання ^{60}Co . У дослідженні було розглянуто результати обстеження і променевого лікування 94 онкогінекологічних хворих з II–III стадій, T2–3N0–1M0. Вік пацієнтів становив 28–72 років, середній вік — 57,3±5,2 року. З 27 (29,3%) хворих репродуктивного віку у 19 пацієток (20,7 %) вік не перевищував 35 років. У віці 36–55 років була 31 (33,7%) хвора, старше 56 років — 44 (45,6%). За морфологічною структурою у 57% хворих діагностовано епідермоїдний рак різного ступеня диференціації, переважно низькодиференційований, у 31,5% — аденокарциному, у 11% — недиференційовані форми.

При обстеженні у 47,8% хворих з метастатичною пухлиною піхви було визначено екзофітну форму, у 20,7% — змішану з вираженим екзофітним компонентом, у 31,5% відмічали ендоефітні пухлини. Загальний стан пацієток відповідав 1–2 балам за шкалою Performance status Східної об'єднаної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG)/WHO [5, 21].

З метою визначення меж пухлинного процесу, його особливостей, стану критичних органів, наявності/відсутності супутньої патології усіх хворих було ретельно та комплексно обстежено. Після морфологічної ідентифікації пухлини проводилося планування консервативного лікування вторинного раку вагіни (ВРВ) [23].

При проведенні планування променевої терапії хворих на ВРВ враховували дози променевої енергії від раніше проведеного лікування. Поєднану променевою терапію (ППТ) ВРВ, локалізованого у верхній $1/3$ піхви та куксі піхви, проводили, як при лікуванні хворих на рак кукси шийки матки. При ХПТ хворих на ВРВ середньої та нижньої $1/3$ піхви мішень опромінювання включала вагіну по всій її довжині, паракольпальну клітковину, регіональні лімфатичні вузли залежно від локалізації процесу. Разові, сумарні осередкові дози (РОД, СОД) та режим їх застосування визначали шляхом комп'ютерного планування з урахуванням індивідуальних параметрів пухлинного вогнища [23, 24].

Залежно від методу HDR БТ були сформовані 2 досліджувані групи. У 1-шу групу увійшли 28 хворих, яким проводилася HDR БТ з використанням джерела ^{192}Ir на установці «Gamma Med plus». 2-гу досліджувану групу склали 30 пацієток, яким проводили HDR БТ джерелом для гамма-терапії ^{60}Co HDR на шланговому апараті «Gyne Source». Контрольну групу становили 36 пацієток, яким БТ було проведено джерелами ^{60}Co середньої потужності (medium dose rate (MDR) — 2–12 Гр/год) на гамма-терапевтичному апараті АГАТ-ВУ.

СОД від ППТ становила до 80–90 Гр на пухлинний осередок і 44–46 Гр — на зони регіонарного метастазування, РОД від дистанційної променевої терапії становила 1,8–2 Гр. БТ проводили в режимі РОД 6 Гр 2 рази на тиждень. Конформну дистанційну променеву терапію здійснювали на апараті Лінійний прискорювач електронів Сіпас 2100 з обов'язковою передпроменевою 3D-топометричною підготовкою на КТ з функцією віртуальної симуляції за допомогою системи комп'ютерного планування Eclipse

та генеруванням тривимірної моделі пацієнта. За допомогою спеціальних фіксуєчих пристроїв (маски, підставки під ноги) усім пацієнтам виконували фіксування з подальшим винесенням референтних міток на іmobілізуючу маску [25, 26].

Променеве лікування у хворих усіх груп (включаючи контрольну) проводили на тлі хіміосенсібілізуючих засобів (оральні фторпіримідини, препарати платини) [27].

Частині хворих проводили радіобіологічні дослідження, які передбачали використання тест-системи ЛПК онкологічних хворих та метафазного аналізу спонтанних і радіаційно-індукованих аберацій хромосом. При цьому досліджували хромосоми головних функціональних клітин імунної системи, а саме — Т-лімфоцити, що відповідають за протипухлинний захист організму.

Для виконання досліджень використовували цільну венозну кров хворих онкологічного профілю до та після першої фракції терапевтичного опромінення (ТО). Дослідження проводили з дотриманням положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008), згідно з якою необхідна інформована згода хворих на участь у дослідженні, а також, прийняті на Першому національному конгресі України з біоетики загальні етичні принципи [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Безпосередні результати ХПТ хворих на ВРВ оцінювали 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 співставленні з даними, отриманими за допомогою сучасних засобів візуалізації (комплексне сонографічне обстеження, КТ, МРТ) [28].

У результаті дослідження встановлено, що реакція на проведену антинеопластичну терапію безпосередньо після завершення повного курсу лікування (сумарний позитивний ефект) була більш вираженою у хворих досліджуваних груп. Так, аналіз безпосередніх результатів ефективності використання джерел ^{60}Co або ^{192}Ir при HDR БТ і даних динамічного спостереження протягом курсу ППТ показав, що позитивна відповідь пухлини (повна + часткова регресія) у хворих на ВРВ після повного курсу ХПТ збільшилася на 16,3 % в 1-й досліджуваній групі та на 13,9% у 2-й групі порівняно із застосуванням ^{60}Co MDR при БТ. Зважаючи на відстрочену дію ПТ, ефективність лікування хворих аналізували за даними комплексного обстеження через 3 міс після завершення консервативної терапії. Після 3-місячного спостереження у динаміці позитивну відповідь пухлини зареєстровано у 69,8% пацієнток, що входили до 1-ї групи та у 66,3 % з 2-ї групи і в контрольній групі — 49,7%, що на 20,1% і 16,6% більше в порівнянні з контрольною групою. Упродовж 6 міс при динамічному спостереженні ознак прогресування пухлинного процесу не виявлено у жодної хворої.

Токсичність променевого лікування оцінювали за класифікацією RTOG/EORTC (1995) [5, 21]. Так, токсичні ефекти розроблених методів лікування за кількістю і ступенем їх проявів у досліджуваних групах хворих не відрізнялися від контрольної і не перевищували II ступеня. З проявів загальної токсичності у переважній більшості хворих ВРВ всіх груп протягом лікування спостерігали незначну нудоту, яка не потребувала медикаментозної корекції. Виразених нейтропеній та тромбоцитопеній не відмічено. Після завершення лікування протягом місяця стан хворих нормалізувався. Через 6 міс після лікування проявів пізньої загальної токсичності під час обстеження у жодної хворої не спостерігали.

Крім того, нами було проаналізовано місцеві реакції на цитотоксичну терапію ВРВ з боку критичних органів, до яких належать: пряма кишка, уретра, сечовий міхур. У результаті аналізу встановлено, що у хворих 1-ї групи

променеві реакції II ступеня практично були відсутні. Через рік спостерігалися поодинокі пізні реакції (пізній ерозивний цистит, промєневий ерозивний проктит) у хворих із хронічними захворюваннями сечового міхура і прямої кишки. Суттєвих розбіжностей у проявах та частоті пізніх промєневих реакцій при амбулаторному спостереженні протягом 6 міс у хворих основних та контрольної груп не виявлено. Жодного випадку токсичності III–V ступеня також не було відмічено.

Разом з тим відомо, що ПТ злоякісних новоутворень супроводжується опроміненням оточуючих тканин та циркулюючої крові і за певних радіаційних навантажень створює ризики віддалених ускладнень. Особливої уваги заслуговує ПТ пацієнток онкогінекологічного профілю, внаслідок якої можуть виникати промєневі ураження органів малого тазу (цистит, уретрит, проктит), а також вторинні пухлини [22]. Показано, що вторинні пухлини вагіни частіше виникають при промєневому лікуванні пацієнток з раком шийки матки (6–33%) та раком тіла матки (8–10%) [20, 29].

Отже, проблемою не тільки сучасної радіаційної онкології, але й клінічної радіобіології залишається подолання ранніх та пізніх промєневих ускладнень, що потребує визначення предикторів радіочутливості тканин з оточення пухлини [21]. У зв'язку із цим нещодавно колективом радіобіологів Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології Національної академії наук України виконано комплексне обстеження онкогінекологічних хворих, які проходили БТ в клініці Національного інституту раку МОЗ України [5].

Із використанням тест-системи ЛПК хворих онкогінекологічного профілю (група дослідження) та донорів (група умовно здорового контролю) та тест-опромінення в діапазоні доз 0,5–3,0 Гр виявлено, що найбільш об'єктивними предикторами радіочутливості немалігнізованих клітин є цитогенетичні показники, а серед них промєневі маркери — дицентричні хромосоми (рисунок).

Нами зареєстровано, що в спектрі хромосомних перебудов ЛПК хворих переважають аберації хроматидного типу, а саме делеції та обміни, які становлять близько 66% від загального числа аберацій хромосом. Переважання в спектрі хромосомних аномалій Т-лімфоцитів хворих онкогінекологічного профілю аберацій хроматидного типу свідчить, що до початку БТ в здорових клітинах (моделлю яких обрані ЛПК) формується генетична нестабільність, яка може бути наслідком онкогенезу, низької ефективності репараційних процесів в немалігнізованих клітинах із оточення пухлини. Крім того, відповідно до сучасних уявлень, хромосомна нестабільність в соматичних клітинах, які контактують з пухлиною, може бути також пов'язана із фрагментами пухлинної ДНК, що вільно циркулюють у крові пацієнтів, тобто з «bystander-effect». Слід відмітити, що загальна частота промєневих маркерів, а саме дицентричних хромосом, у групі



Рисунок. Дицентрична хромосома та супроводжуючий парний фрагмент

Таблиця. Частота променевих маркерів (дицентричних хромосом) у ЛПК залежно від дози тест-опромінення культур клітин (середньогрупові значення на 100 метафаз)

Група обстеження	Доза, Гр				
	0	0,5	1,0	2,0	3,0
Хворі онкогінекологічного профілю	0,12 ± 0,08	1,0 ± 0,0	2,25 ± 0,25	4,75 ± 0,47	12,5 ± 2,47
Донори	-	1,0 ± 0,0	3,6 ± 0,24	8,6 ± 1,29	26,25 ± 4,71

$p \leq 0,05$ – порівняно з контролем (донори).

онкологічних хворих до початку ПТ становить $0,12 \pm 0,08$, тоді як в умовно здорових осіб (УЗО) цей тип аберацій хромосом не реєструвався (таблиця). Отримані дані однозначно свідчать про те, що Т-лімфоцити крові онкогінекологічних хворих ще до початку ПТ «скомпроментовані» за рахунок сформованої генетичної нестабільності.

Показано, що ТО зразків крові онкогінекологічних хворих в діапазоні доз 0,5–3,0 Гр призводить до зростання частоти аберацій хромосом у 2,1–5,6 разів відповідно. Характер дозової залежності цитогенетичного ефекту апроксимується лінійно-квадратичним рівнянням з перевагою значення α -коефіцієнта, тобто лінійної компоненти: $\alpha = 9,52$ проти $\beta = 0,5$. Залежність «доза — ефект» для променевих маркерів (дицентричних хромосом) апроксимується рівнянням лінійно-квадратичної регресії з перевагою значення квадратичного коефіцієнта ($\beta = 1,39$), тоді як лінійний коефіцієнт має від'ємне значення ($\alpha = -0,25$). З дозою ТО частота дицентричних хромосом в діапазоні доз 0,5–3,0 Гр підвищується від 1,0 до $12,5 \pm 2,46/100$ метафаз відповідно.

Таким чином, чітка дозова залежність частоти індукованих аберацій хромосом та специфічність радіаційного впливу (квадратична дозова залежність індукції променевих маркерів) в лімфоцитах крові первинних хворих є базовими критеріями для визнання їх в якості предикторів радіочутливості умовно здорових клітин, що потрапляють у зону ТО. Розроблено методологію визначення радіочутливості ЛПК та її екстраполяцію на клітини з оточення пухлини доцільно впроваджувати з метою персоналізованого планування курсів ТО онкогінекологічних хворих.

Враховуючи загрози небезпеки поширення COVID-19 серед різних верств населення, нами вперше у світі запропонована гіпотеза можливого впливу SARS-CoV-2 на радіочутливість людини [30, 31]. Ключовим етапом гіпотези є інтерференція цитокінового «шторму» під впливом вірусу SARS-CoV-2 та запалення тканин, яке супроводжує опромінення. Не можна виключати, що підвищена системно-запальна активність тканин онкологічних хворих внаслідок дії SARS-CoV-2 може внести суттєві корективи у підвищення їх індивідуальної радіочутливості та впливати на ефективність ПТ.

ВИСНОВКИ

Високоенергетичні сучасні технології брахітерапії із застосуванням джерел високої потужності (HDR) ^{192}Ir і ^{60}Co при поєднаній променевої терапії онкогінекологічних хворих дозволяють концентрувати за короткий часовий проміжок високі дози енергії іонізуючого випромінювання в обмеженому обсязі тканин, що призводить до посилення терапевтичного ефекту променевої терапії з мінімальними ризиками виникнення важких променевих реакцій або пошкоджень.

Висока точність передпроменевої підготовки, коректне планування при використанні джерел випромінювання ^{192}Ir HDR і ^{60}Co HDR дає можливість істотно поліпшити безпосередні результати лікування онкогінекологічних хворих без збільшення проявів токсичності (загальної та місцевої), кількості і ступеня можливих ранніх і пізніх місцевих променевих ускладнень з боку критичних органів.

Характер дозової залежності променевих маркерів — дицентриків — при тест-опроміненні лімфоцитів периферичної крові онкогінекологічних хворих в діапазоні доз 0,5–3,0 Гр апроксимується рівнянням лінійно-квадратичної регресії. Це слугуватиме базовим критерієм для визнання дицентриків цитогенетичними предикторами підви-

щеної радіочутливості немалігнізованих клітин з оточення та ложа пухлини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Федоренко, З. П., Гулак, Л. О., Михайлович, Ю. Й., Горох, Є. Л., Рижов, А. Ю., Сумкіна, О. В., & Куценко, Л. Б. (2020). *Рак в Україні, 2018–2019. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України, 21*. Кропивницький: Поліум.
2. Mobit, P. N., Nguyen, A., Packianathan, S., He, R., & Yang, C. C. (2016). Dosimetric comparison of brachytherapy sources for high-dose-rate treatment of endometrial cancer: (192)Ir, (60)Co and an electronic brachytherapy source. *The British Journal of Radiology*, (1059), 20150449. doi: 10.1259/bjr.20150449.
3. Palmer, A., Hayman, O., & Muscat, S. (2012). Treatment planning study of the 3D dosimetric differences between Co-60 and Ir-192 sources in high dose rate (HDR) brachytherapy for cervix cancer. *Journal of Contemporary Brachytherapy*, (1), 52–59. doi: 10.5114/jcb.2012.27952.
4. Yadav, S., Singh, O. P., Choudhary, S., Saroj, D. K., Yogi, V., & Goswami, B. (2021). Estimation and comparison of integral dose to target and organs at risk in three-dimensional computed tomography image-based treatment planning of carcinoma uterine cervix with two high-dose-rate brachytherapy sources: ^{60}Co and ^{192}Ir . *Journal of Cancer Research*, (17(1)), 191–197. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_199_19.PMID: 33723154.
5. Vankova, V. S., Domina, E. A., Khrulenko, T. V., Makovetska, L. I., Hrinchenko, O. O., & Baranovska, L. M. (2021). Effects of brachytherapy on cytogenetic parameters and oxidative status in peripheral blood lymphocytes of gynecologic cancer patients. *Experimental Oncology*, (43(3)), P. 242–246. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-3.16514.
6. Suryadevara, A., Kumar, M. V., Vasundhara, E., Alluri, K. R., Ahmed, S., & Guduru, S. (2018). A dosimetric comparison between applicators used for brachytherapy in carcinoma cervix — A single-institute prospective study. *Indian Journal of Cancer*, (55(3)), 230–232. doi: 10.4103/ijc.IJC_659_17. PMID: 30693884.
7. Kim, Y., Kim, Y. J., Kim, J. Y., Lim, Y. K., Jeong, C., Jeong, J., ..., Park, S. Y. (2017). Toxicities and dose-volume histogram parameters of MRI-based brachytherapy for cervical cancer. *Brachytherapy*, (16(1)), 116–125. doi: 10.1016/j.brachy.2016.10.005. Epub 2016 Nov 18. PMID: 27876378.
8. Shukla, A. K., Rana, B. S., Singh, N. P., & Kumar, S. (2019). Dosimetric study of CO-60 source step size in uterine cervix intracavitary HDR brachytherapy. *Brachytherapy*, (18(2)), 180–185. doi: 10.1016/j.brachy.2018.12.006. Epub 2019 Jan 5. PMID: 30616914.
9. Zaman, Z. K., Ung, N. M., & Malik, R. A. (2014). Comparison of planned and measured rectal dose in vivo during high dose rate Cobalt-60 brachytherapy of cervical cancer. *European Journal of Medical Physics*, (30), 980–984. doi: 10.1016/j.ejmp.2014.07.002.
10. Shukla, A. K., Jangid, P. K., Rajpurohit, V. S., Verma, A., Dangayach, S. K., Gagrani, V., & Rathore, N. K. (2019). Dosimetric comparison of ^{60}Co and ^{192}Ir high dose rate source used in brachytherapy treatment of cervical cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, (15(6)), 1212–1215. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_372_19.
11. Ntekim, A., Adenipekun, A., & Akinlade, B. (2010). High dose rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: Preliminary experience with cobalt-60 radionuclide sourced-A prospective study. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, (4), 89–94. doi: 10.4137/cmo.s5269.
12. Toossi, T. B., & Ghorbani, M. (2010). Air Kerma strength characterization of a GZP6 Cobalt-60 brachytherapy source. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, (15), 190–194. doi: 10.1016/j.rpor.2010.10.002.
13. Fumagalli, I., Haie-Meder, C., & Chargari, C. (2018). 3D brachytherapy for cervical cancer: New optimization ways. *Cancer Radiotherapy*, (22(4)), 345–351. doi: 10.1016/j.canrad.2017.11.010. PMID: 29776831.
14. Jangid, P. K., Shukla, A. K., Rathore, N. K., Rajpurohit, V. S., Verma, A., & Dangayach, S. K. (2020). Dosimetric Effects of CO-60 and IR-192 Source Step Size in Intra Luminal Brachytherapy. *Journal of Medical Physics and Applied Sciences*, (5(2)), 5–8. doi: 10.36648/2574-285X.5.2.9.
15. Bhol, S., Selvam, T. P., Sridhar, S., & Vishwakarma, R. S. (2012). An analytic approach to the dosimetry of a new BEBIG ^{60}Co high dose-rate brachytherapy source. *Journal of Medical Physics*, (37), 129–137. doi: 10.4103/0971-6203.99228.
16. Strohmaier, S., & Zwierzchowski, G. (2011). Comparison of (60)Co and (192)Ir sources in HDR brachytherapy. *Journal of Contemporary Brachytherapy*, (3(4)), 199–208. doi: 10.5114/jcb.2011.26471.
17. Andrásy, M., Niatetsky, Y., & Pérez-Calatayud, J. (2012). Co-60 vs Ir 192 in HDR brachytherapy: scientific and technological comparison. *Revista de Física Médica*, (13(2)), 125–130.
18. Mobit, P. N., Packianathan, S., He, R., & Yang, C. C. (2015). Comparison of Axent-Xoft, (192)Ir and (60)Co high-dose-rate brachytherapy sources for image-guided brachytherapy treatment planning for cervical cancer. *British Journal of Radiology*, (1052), 20150010. doi: 10.1259/bjr.20150010.
19. Bassi, S., Berrigan, L., Zuchora, A., Fahy, L., & Moore, M. (2020). End-to-end dosimetric audit: A novel procedure developed for Irish HDR brachytherapy centres. *Physica medica*, (80), 221–229. doi: 10.1016/j.ejmp.2020.10.005.
20. Eifel, P. J., Berek, J. S., & Markman, M. A. (2011). *Cancer of the cervix, vagina, and vulva. Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins.
21. Дьоміна, Е. А., & Іванкова, В. С. (2018). Предиктори радіочутливості немалігнізованих клітин онкологічних хворих. *Український радіологічний журнал*, (2), 39–40.
22. Domina, E., Philchenkov, A., & Dubrovskaya, A. (2018). Individual response to ionizing radiation and personalized radiotherapy. *Critical Reviews in Oncology*, (23(1–2)), 69–92. doi: 10.1615/CritRevOnc.2018026308.

23. Otter, S. J., Stewart, A. J., & Devlin, P. M. (2019). Modern Brachytherapy. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 33(6), 1011–1025. doi: 10.1016/j.hoc.2019.08.011.
24. Alam, N., Akram, M., Siddiqui, S. A., & Hussain, M. A. B. (2019). Interdigitated versus sequential high-dose-rate intracavitary brachytherapy with external beam radiotherapy in locally advanced carcinoma cervix. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 15(6), 1254–1259. doi: 10.4103/jcrt.JCRT.301.17.
25. Kim, H., Beriwal, S., Houser, C., & Huq, M. S. (2011). Dosimetric analysis of 3D image-guided HDR brachytherapy planning for the treatment of cervical cancer: is point A-based dose prescription still valid in image-guided brachytherapy? *Medical Dosimetry*, 36(2), 166–170. doi: 10.1016/j.meddos.2010.02.009.
26. Wang, X., Fan, L., Yan, W., Bao, S., & Liu, L. (2020). Comparison of accuracy and long-term prognosis between computed tomography-based and magnetic resonance imaging-based brachytherapy for cervical cancer: A meta-analysis. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, 64(1), 151–162. doi: 10.1111/1754-9485.12984.
27. Ma, Y., Zhao, G., Qi, J., Sun, P., Liu, C., Qu, P., & Chan K. K. L. (2018). Neoadjuvant brachytherapy and chemotherapy followed by radical surgery for stage IB2 and IIA cervical cancer: A retrospective comparison with chemoradiation. *Molecular and Clinical Oncology*, 8(4), 617–622. doi: 10.3892/mco.2018.1580.
28. Mathews, S., Azariah, M. B., Mohandas, S., Menon, S. V., George, P., & Jayaprakash, P. G. (2019). Comparison of volume doses from conventional two-dimensional brachytherapy with corresponding doses from three-dimensional magnetic resonance imaging-based brachytherapy in carcinoma cervix. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 15(6), 1332–1337. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_992_17. PMID: 31898669.
29. Розенко, Л. Я., Варзер, Е. А., Юдина, Л. В. (2014). Способ внутривлагалищной терапии при лечении больных с метастазами рака во влагалище. *Вестник онкологического научного центра*, 3, 30.
30. Domina, E. (2020). Radiosensitivity of professionals and COVID-19. *Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання радіаційної онкології в Україні»*. Одеса.
31. Chekhun, V. F., & Domina, E. A. (2021). Can SARS-CoV-2 change individual radiation sensitivity of the patients recovered from COVID-19? (Experimental and theoretical background). *Experimental Oncology*, 43(3), 277–280. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol43-no3-3.16554.

Radiotherapy of oncogynecological patients in the conditions of modern technologies

V.S. Ivankova¹, E.A. Domina², T.V. Khrulenko¹, L.M. Baranovska¹, O.O. Hrinchenko²

¹National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv
²R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

Summary. Introduction. Despite the intensive development of technology, significant progress in the development of new radiotherapy techniques in the last decade, the search for optimal models of contact radiation therapy, brachytherapy (BT) with high-dose sources (HDR — high dose rate — above 12 Gy/h) to improve chemoradiation treatment of gynecological diseases continues to be the subject of widespread debate. In this context, more in-depth research in the field of clinical radiobiology is needed, comparing the physical-dosimetric characteristics and biological effects of ¹⁹²Ir with the effects of reference ⁶⁰Co gamma radiation, given the difference in their energies. **Materials and methods of research.** We conducted a comprehensive conservative treatment of 94 oncogynecological patients stage II–III, T2–3N0–1M0, which depending on the method of BT were divided into 2 study groups (28 patients, ¹⁹²Ir HDR BT and 30 patients — ⁶⁰Co HDR) and the control group —

36 patients who underwent BT with sources of ⁶⁰Co medium power (MDR — medium dose rate — 2 Gy/h–12 Gy/h). Total focal doses from the combined radiation therapy were up to 80–90 Gy per tumor center and 44–46 Gy per zone of regional metastasis, at a single focal dose — 1.8–2 Gy. BT was performed in the mode — 6 Gy 2 times a week. Some patients underwent radiobiological studies using peripheral blood lymphocyte test systems in oncogynecological patients and with subsequent metaphase analysis of spontaneous and radiation-induced chromosome aberrations. **Results and discussion.** Analysis of the direct results of the effectiveness of ⁶⁰Co or ¹⁹²Ir sources in HDR BT and dynamic monitoring data for 3 months showed that a positive tumor response (complete + partial regression) in gynecological patients in the study groups after chemotherapy increased by 20,1% and 16,6% compared with the use of ⁶⁰Co MDR in BT. Toxic effects of treatment on the number and degree of their manifestations in the studied groups of patients did not differ from the control and did not exceed the second degree. The results of radiobiological studies correlated with clinical. There is a clear dose dependence of the frequency of induced chromosome aberrations and the specificity of radiation exposure (quadratic dose dependence of radiation marker induction) in lymphocytes of primary patients, which are the basic criteria for recognizing them as predictors of radiosensitivity of conditionally healthy cells that fall into the area of therapeutic exposure. **Conclusions.** High-energy modern BT technologies using ¹⁹²Ir HDR and ⁶⁰Co HDR sources in combination radiation therapy for gynecological patients, allow to concentrate in a short period of time high doses of ionizing radiation energy in a limited amount of tissue, which leads to increased risk or damage. High accuracy of pre-radiation training, correct planning using ¹⁹²Ir HDR and ⁶⁰Co HDR radiation sources makes it possible to significantly improve the immediate results of treatment of gynecological patients without increasing toxicity (general and local), the number and degree of possible early and late local radiation complications. The nature of the dose dependence of radiation markers will serve as a basic criterion for the recognition of dicentric chromosomes as cytogenetic predictors of increased radiosensitivity of non-malignant cells from the environment and tumor bed.

Key words: HDR brachytherapy; MDR brachytherapy; sources of ionizing radiation ¹⁹²Ir and ⁶⁰Co.

Адреса:

Іванкова Валентина Степанівна
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: valentina_ivankova@ukr.net

Correspondence:

Ivankova Valentina
33/43 Lomonosova Str., Kyiv 03022
National Cancer Institute
E-mail: valentina_ivankova@ukr.net