

**Барановська Л. М.,**  
канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення  
радіаційної онкології Національного інституту раку, м. Київ, Україна  
**Іванкова В. С.,**  
д-р мед. наук, професор, завідувач науково-дослідного відділення  
радіаційної онкології Національного інституту раку, м. Київ, Україна  
**Дьоміна Е. А.,**  
д-р біол. наук, провідний науковий співробітник Інституту  
експериментальної патології, онкології і радіобіології  
ім. Р. Е. Кавецького НАН України, м. Київ, Україна  
**Хруленко Т. В.,**  
канд. мед. наук, лікар-радіолог вищої категорії, завідувач  
блоку брахітерапії відділення клінічної радіоонкології  
Національного інституту раку, м. Київ, Україна

---

## **ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ СУЧАСНОЇ РАДІОТЕРАПІЇ ТА ЦИТОГЕНЕТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ**

*Показано ефективні методи поєднаної променевої терапії (ППТ) 109 хворих на рак шийки матки ІІВ-ІІІВ стадії, у 70 хворих – з використанням конформної променевої терапії (ПТ) і високоенергетичної (HDR) брахітерапії (БТ). В І основній групі (35 хворих) курс сучасної поєднаної радіотерапії проводили на тлі хіміорадіомодифікуючих засобів (фторафур 800 мг на добу і цисплатин 50 мг 1 раз на тиждень внутрішньовенно крапельно до СД 200–300 мг). В ІІ основній групі (35 хворих) – курс сучасної поєднаної радіотерапії без хіміорадіомодифікуючих засобів. У контрольній групі (39 хворих) – самостійний курс ППТ згідно зі стандартами. Використання радіомодифікуючих засобів під час сучасної поєднаної радіотерапії посилює регресію пухлин без збільшення токсичних проявів лікування, а застосування сучасних технологій конформної ПТ сприяє зменшенню проявів токсичності ППТ з боку критичних органів. Радіобіологічні дослідження лімфоцитів крові хворих *in vitro* на молекулярному і хромосомному рівнях при конформній ПТ свідчать про рівномірний просторовий розподіл поглиненої дози іонізуючого випромінювання у межах заданих параметрів поля опромінення.*

**Ключові слова:** рак шийки матки; поєднана променева терапія; конформна променева терапія; брахітерапія; радіомодифікатори.

**Вступ.** Пошук шляхів підвищення ефективності консервативної терапії хворих на інфільтративні, місцево-поширені форми раку шийки матки (МП РШМ) і сьогодні залишається актуальною проблемою. Сучасна терапія хворих на МП РШМ базується на використанні поєднаної променевої терапії (ППТ) з хіміотерапією [1]. Але радіочутливість злоякісного новоутворення визначається його морфологічними особливостями, об'ємом, кінетикою проліферативних процесів, співвідношенням між паренхімою і стромою та ступенем васкуляризації й оксигенації пухлин. Прогресування злоякісного процесу супроводжується збільшенням пухлинної маси, зростанням неоднорідності її клітинного складу та кисневою гетерогенністю, що негативно позначається на здатності карцином реагувати на променеві впливи [2]. Інфільтративним карциномам шийки матки ІІ–ІІІ стадії притаманна відносна радіорезистентність, тому достатнього цитотоксичного ефекту у таких хворих за допомогою

лише ППТ важко досягнути. Для збільшення чутливості клітин пухлини до променевого впливу доцільно використовувати цитостатичні препарати у якості радіомодифікаторів [3].

Сьогодні у світі для підвищення ефективності променевого лікування хворих на МП РШМ все частіше використовують конформну променеву терапію (ПТ) і брахітерапію (БТ) джерелами високої активності – більше 12 Гр/год (high dose rate – HDR). Застосування технологій конформної ПТ дає можливість формувати зону опромінення, максимально наближену за формою до злоякісного новоутворення, досягнути оптимального рівномірного розподілу поглинутої енергії в усьому об'ємі клінічної мішені та мінімального променевого навантаження оточуючих органів і тканин [4; 5].

З метою моделювання радіобіологічних реакцій та об'єктивізації оцінки біологічної ефективності іонізуючого випромінювання при конформній ПТ важли-

вим є проведення біологічної дозиметрії/індикації опромінення людини (експериментальне біодозиметричне дослідження) шляхом аналізу частоти аберацій хромосом у Т-лімфоцитах периферійної крові (ЛПК), згідно рекомендацій ВООЗ, МАГАТЕ і НКДАР ООН [6].

Мета роботи – підвищити ефективність радіотерапії хворих на МП РШМ шляхом використання цитостатичних препаратів під час ППТ.

#### Матеріали та методи

У відділенні клінічної радіоонкології з блоком брахітерапії Національного інституту раку протягом 2011–2014 рр. розроблені і впроваджуються у клінічну практику технології конформної ПТ (КПТ) та високодозової БТ (HDR БТ) місцево поширених форм РШМ. Проведено поєднане променеве лікування 109 хворих на РШМ ІІВ – ІІІВ ( $T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$ ) стадією поширеності пухлинного процесу. За морфологічною структурою у 57 (52,3 %) хворих діагностовано епідермоїдний рак різного ступеня диференціації, у 33 (30,3 %) хворих – пухлини аденогенного походження, у 7 (6,4 %) пацієнток – карциноми інших гістологічних форм (світлоклітинна, дрібноклітинна і т. п.), у 12 (11,0 %) хворих – недиференційовані пухлини.

Пацієнтки були розподілені на 2 основні і контрольну групи. Середній вік хворих 1-ї основної групи становив  $53,9 \pm 3,3$  роки, 2-ї основної групи –  $51,7 \pm 3,5$  роки, контрольної –  $53,1 \pm 3,1$  роки (від 27 до 72 років).

Поєднану радіотерапію хворим основних і контрольної груп проводили за II етапи. В основних групах на I-му етапі проводили конформну ПТ на апараті лінійний прискорювач електронів (ЛПЕ) «Сіпас-2100 CD»: на ділянку малого тазу (пухлина і зони її регіонарного поширення) підводили разову осередкову дозу (РОД) 1,8 Гр х 5 разів на тиждень до сумарної осередкової дози (СОД) 45 Гр, на II етапі – HDR БТ джерелами  $^{60}\text{Co}$  високої активності дози випромінювання (28,6 Гр/год) на апараті «Gyne Source» у режимі РОД 5 Гр на т. А 2 рази на тиждень до СОД 35–40 Гр за 7–8 фракцій. До I основної групи увійшли 35 хворих на МП РШМ, яким упродовж курсу ППТ за вищезазначеною методикою, призначали препарат фторпіримідинового ряду – тегафур у радіомодифікуючій дозі 800 мг/добу перорально за 2 прийоми і цисплатин 50 мг 1 раз на тиждень внутрішньовенно крапельно № 4–6, до сумарної дози 200–300 мг. В II основну групу увійшли 35 хворих на МП РШМ, яким курс поєднаної конформної ПТ та HDR БТ проводили без використання цитостатичних препаратів. Контрольну групу становили 39 хворих на МП РШМ, яким застосовували конвенційне дистанційне опромінення на апараті «Тератрон», енергією 1,25 МеВ: на I етапі ППТ на ділянку малого тазу двома зустрічними фігурними полями 14-16 x 16-18 см підводили СОД 30 Гр за 15 фракцій при РОД 2 Гр х 5 разів на тиждень. На II етапі первинне пухлинне вогнище екранували за допомогою свинцевих блоків і дистанційну променеву терапію (ДПТ) проводили методом чергування з БТ, РОД = 2 Гр х 4 рази на тиждень, сумарно до 44–46 Гр на тт. В. Контактну ПТ на первинну мішень здійснювали на апараті «Агат-ВУ» джерелами  $^{60}\text{Co}$  середньої активності

випромінювання (MDR – middle dose rate) – 7,6 Гр/год згідно зі стандартами лікування онкологічних хворих у режимі : РОД = 8 Гр на т. А х 1 раз у 6–7 діб, СОД = 40–48 Гр за 5–6 фракцій.

До початку курсу ППТ усім хворим проводили топометричну підготовку. При конформній ПТ візуалізацію пухлинного осередку (мішень опромінювання – TAV) і органів ризику здійснювали на комп'ютерному томографі (КТ) із вбудованим модулем віртуальної симуляції планів опромінення «Brilliance» (Philips) і плануючій системі «Eclipse» (Varian).

Завдяки цифровій реконструкції зображень мішені опромінювання і органів ризику, всі поля формували відповідно до конфігурації пухлинного утвору, використовуючи систему вибору оптимального режиму проведення КПТ за допомогою математичного моделювання і коректного, індивідуального планування та чіткої реалізації запланованої програми опромінення. Процес планування починали з генерування тривимірної моделі пацієнта, використовуючи серію паралельних томографічних комп'ютерних сканів. Анатомічні структури і запланований об'єм мішені визначали на кожному зі сканів у ручному режимі й за допомогою автоматичної процедури. Побудову контурів, що відображають об'єм первинного вогнища (GTV), клінічний (CTV) і запланований (PTV) об'єми мішені, а також запланований об'єм органів ризику (PRV), здійснювали з урахуванням клінічних даних. Дозові навантаження розраховували на плануючій системі «Eclipse», що дозволяло створити оптимальний розподіл доз. З метою верифікації індивідуального плану променевого лікування реконструйовані зображення зіставляли з КТ і зображеннями магніто-резонансної томографії (МРТ). Кінцевий результат оцінювали за відповідністю обраного дозового розподілу – PTV та PRV. Додатковим засобом оцінки якості плану опромінення є використання гістограм доза – об'єм – DVH, тобто графічне відображення розподілу доз в об'ємі, що підлягає опроміненню. Далі затверджений променевим терапевтом план лікування завантажували на ЛПЕ. Перевірку якості опромінення (наведення пучка) проводили за допомогою портальної візуалізації, після чого розпочинали сеанс опромінення.

При конвенційній ДПТ індивідуальну централізацію та орієнтацію полів опромінення проводили за допомогою рентгенівського симулятора «SimView – 3000». Параметри обраних об'ємів опромінювання визначали шляхом зіставлення клінічної інформації про пухлинне вогнище, даних комплексного ультрасонографічного дослідження (УЗД) і зображень комп'ютерної та/або МРТ. Для дозиметричного планування в якості фізичних опорних точок використовували когерентні точки: О (т. О), А (тт. А) та В (тт. В). Розрахунки здійснювали за допомогою тривимірної плануючої системи «Theraplan Plus».

Топометричну підготовку перед кожним сеансом БТ хворим проводили на рентгенівському апараті з С-дугою з контрастуванням сечового міхура і прямої кишки, які безпосередньо межують з мішенню опромінювання і впливають на вибір осередкової дози. Планування поглинутих доз при HDR БТ проводили на т. А, т. V (референтна точка сечового міхура) і т. R

(референтна точка прямої кишки). Рентгенівські знімки у фронтальній і сагітальній проекціях передавали по комп'ютерній мережі DICOM у двовимірному форматі на плануючу систему, після чого розпочинали безпосередньо планування лікувального процесу [5].

Безпосередню ефективність ППТ хворих на МП РШМ оцінювали в кінці курсу ППТ за даними регресії первинного пухлинного вогнища (динаміка клінічних показників, комплексного УЗД, КТ, МРТ) згідно зі критеріями RECIST і наявністю/відсутністю токсичних проявів протягом лікування згідно зі шкалою Common Toxicity Criteria Національного інституту рака (CTC NCI) і рекомендаціям EORTC / RTOG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer та Radiotherapy Oncology Group) [7]. Статистична обробка отриманих даних проведена за допомогою методів варіаційної статистики із застосуванням критерію Ст'юдента та електронно-обчислювальної техніки.

Цитогенетичні дослідження здійснювали на основі тест-системи культури лімфоцитів периферійної крові (ЛПК) хворих на МП РШМ з наступним проведенням методу метафазного аналізу радіаційно-індукованих пошкоджень хромосом [8]. Застосовані наступні умови опромінення: ЛПЕ «Clinac-2100 CD» з енергією випромінювання 6 MeV; потужність дози – 3,0 Гр/хв; середнє значення дози, що підводиться – 2,0 Гр, поле опромінення – 5,4 x 3,5 см. ЛПК культивували протягом 52 годин. Враховували аберації хромосомного і хроматидного типів. Для кількісної оцінки радіаційно-

індукованих ушкоджень ДНК використовували «comet assay» (лужна версія) [9]. Проліферативний потенціал опромінених клітин визначали шляхом підрахунку ядер на стадії мітозу (2000–3000 клітин на кожне спостереження). У якості модифікатора одразу після опромінення вводили ко-мутаген верапаміл (В) у терапевтичній концентрації (1,0 мкг/мл крові) і у 4 рази перевищуючій її значення концентрації (4,0 мкг/мл) [10].

#### Результати та обговорення.

Найбільшу позитивну динаміку пухлинного процесу у відповідь на цитотоксичну терапію у хворих на МП РШМ за даними клінічних показників і засобів візуалізації (зменшення розмірів шийки матки, відновлення чіткості та рівності її контурів, включаючи цервікальний канал, нормалізацією ехоструктури) відзначено у пацієток основних груп, особливо в I основній групі. Так, повна регресія первинного пухлинного утвору зареєстрована у 10 (28,6 %) хворих I основної групи, у 7 (20,0 %) – II основної групи та у 6 (15,4 %) пацієток контрольної групи. Часткова регресія відзначена у 21 (60,0 %) хворих I основної групи, у 18 (51,4 %) – II основної групи та у 17 (43,6 %) пацієток контрольної групи. Прогресії захворювання не відзначено в жодному випадку серед пацієток основних і контрольної груп. Дані про регресію карцином шийки матки безпосередньо після завершення лікування хворих на МП РШМ залежно від методики ППТ наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

**Регресія пухлин шийки матки залежно від методики ППТ безпосередньо після лікування хворих на МП РШМ**

Метод лікування	Ступінь регресії пухлини (кількість хворих, n та %)			
	Повна регресія	Часткова регресія > 50 %	Стабілізація процесу (регресія < 50 %)	Прогресування процесу
I основна група КПТ + тегафур + цисплатин+ HDR БТ n = 35	10 (28,6 %)	21 (60,0 %)	4 (11,4 %)	–
II основна група КПТ + HDR БТ, n = 35	7 (20,0 %)	18 (51,4 %)	10 (28,6 %)	–
III група (контрольна) ДПТ + MDR БТ, n = 39	6 (15,4 %)	17 (43,6 %)	16 (41,0 %)	–

Отже, більша регресія карцином шийки матки у хворих основних груп може бути обумовлена посиленням деструктивного впливу на пухлину іонізуючого випромінювання високої активності і за рахунок використання в I основній групі цитостатичних препаратів в якості радіомодифікаторів.

Застосування КПТ у хворих основних груп суттєво зменшило прояви загальної і місцевої токсичності лікування з боку шкіри, кишківника та сечового міхура, порівняно з хворими контрольної групи. Необхідно зазначити, що у жодної пацієтки упродовж лікування і в найближчі 3 місяці після його завершення не зареєстровано тяжких (вище II ступеня) проявів ранньої місцевої токсичності з боку сечового міхура і прямої кишки. У переважній більшості хворих основних і контрольної груп спостерігали місцеві мукозити в/3 піхви I ступеня у вигляді

гіперемії слизової оболонки. Плівчасті епітеліїти піхви (II ступінь токсичності) частіше відмічали у хворих з вираженим екзофітним компонентом пухлини у стадії розпаду, що супроводжувалось наявністю патогенної флори. Застосування цитостатичних препаратів (тегафур, цисплатин) у радіомодифікуючих дозах у хворих I основної групи не призвело до збільшення частоти і ступеня ранньої місцевої токсичності (вище II ступеня) з боку критичних органів (сечовий міхур і пряма кишка), порівняно з пацієтками II основної і контрольної груп. Разом з тим, у хворих I основної групи були більш виражені прояви загальної токсичності (помірна нудота, слабкість, підвищена стомлюваність), але не перевищували II ступеня.

Попередні біодозиметричні дані радіобіологічних досліджень лімфоцитів онкогінекологічних хворих на молекулярному і хромосомному рівнях при тесту-

ючому опроміненні зразків крові на ЛПЕ «Сінас-2100 CD» свідчать про рівномірність просторового розподілу поглиненої дози іонізуючого випромінювання з середньою енергією 6 МеВ у межах заданих параметрів поля опромінення. Сумарна частота аберацій хромосом і променеви́х маркерів (діцентричних і кільцевих хромосом) у точках спостереження склала в середньому  $9,0 \pm 1,1$  і  $2 \pm 0,1$  на 100 метафаз, відповідно (при спонтанному рівні аберацій  $5,0 \pm 1,1$ ); рівень радіаційно-індукованих ушкоджень ДНК дорівнював  $9,19 \pm 0,48$  % (при контрольному значенні –  $7,2 \pm 0,47$  %). Ко-мутагенний ефект препарату В виявлявся тільки при дії у високій концентрації ( $4,0$  мкг/мл): у 2,1 рази збільшував частоту радіаційно-індукованих перебудов хромосом у ЛПК хворих, порівняно з ефектом опромінення, а також  $\sim$  у 1,5 рази підвищував проліферативний потенціал досліджуваних клітин.

### Висновки

– Використання цитостатичних препаратів (тегафур, цисплатин) у якості радіомодифікуючих засобів під час сучасної радіотерапії (конформної променевої терапії та високоенергетичної гамма-брахітерапії) хворих на місцево поширені форми раку шийки матки підвищує ефективність і не збільшує токсичність лікування.

– Радіобіологічні дослідження лімфоцитів крові хворих на місцево поширені форми раку шийки матки *in vitro* на молекулярному і хромосомному рівнях при конформній променевої терапії на лінійному прискорювачі електронів «Сінас-2100 CD» свідчать про рівномірний просторовий розподіл поглиненої дози іонізуючого випромінювання у межах заданих параметрів поля опромінення.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Рак шейки матки / Л. И. Крикунова, Л. С. Мкртчян, Н. И. Шентерева, Н.И. Сыченкова // В гл. : Лучевая терапия в онкогинекологии: В кн. : Терапевтическая радиология: Руководство для врачей / под ред. А. Ф. Цыба, Ю. С. Мардынского. – М. : ООО «МК», 2010. – С. 369–378.
2. Иванкова В. С. Проблемы резистентности опухолей в радиационной онкологии (клинические и радиобиологические аспекты) : [науч. издание] / В. С. Иванкова, Э. А. Дёмина. – К. : Здоров'я, 2012. – 192 с.
3. Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer : a gynecologic oncology group study / R. Lanciano, A. Calkins, B.N. Bundy [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23, № 33. – P. 8289–8295.
4. Паньшин Г. А. Основные этапы развития методов лучевой терапии и современная подготовка онкологических больных к проведению конформного облучения / Г. А. Паньшин // Вестник Российского науч. центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2012. – № 12. – С. 10.
5. 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.
6. Чехун В. Ф. Новий підхід до апроксимації залежності «доза-ефект» при опроміненні соматичних клітин людини / В. Ф. Чехун, Е. А. Дьоміна, М. О. Дружина та співавт // Ядерна фізика та енергетика. – 2013. – Т. 14. – № 3. – С. 299–303.
7. Radiotherapy Oncology Group. Practical guidelines for clinical trials. – 1987. – P. 38–39.
8. Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. – Vienna : IAEA, 2011. – 232 p.
9. Frenzilli G., Bernardeschi M., Barale R. Alkaline versus Neutral version of Comet Assay in Human Leukocytes Using 9 Compounds // Journal of Translational Toxicology. – Vol. 1 (1). – 2014. – P. 60–71.
10. Дьоміна Е. А. Радіаційно-індуковані аберації хромосом в лімфоцитах людини за дії ко-мутагенів (дослідження *in vitro*) / Е. А. Дьоміна, О. П. Пилипчук // Вісн. Укр. Тов.-ва генетиків і селекціонерів. – К., 2013. – Т. 11, № 3. – С. 46–51.

**Л. М. Барановская, В. С. Иванкова,**

*Национальный институт рака, г. Киев, Украина*

**Е. А. Демина,**

*Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев, Украина*

**Т. В. Хруленко,**

*Национальный институт рака, г. Киев, Украина*

### ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВРЕМЕННОЙ РАДИОТЕРАПИИ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

*Показаны эффективные методы сочетанно-лучевой терапии (СЛТ) 109 больных раком шейки матки IIВ-IIIВ стадии, у 70 больных – с использованием конформной лучевой терапии (ЛТ) и высокоэнергетической (HDR) брахитерапии (БТ). В I основной группе (35 больных) курс современной сочетанной радиотерапии проводили на фоне химиорадиомодифицирующих средств (фторафур 800 мг в сутки и цисплатин 50 мг 1 раз в неделю внутривенно капельно до СД 200–300 мг). Во II основной группе (35 больных) – курс современной сочетанной радиотерапии без химиорадиомодифицирующих средств. В контрольной группе (39 больных) – самостоятельный курс сочетанной лучевой терапии согласно стандартам. Использование радиомодифицирующих средств во время современной сочетанной радиотерапии усиливает регрессию опухолей без увеличения токсических проявлений лечения, а применение современных технологий конформной ЛТ способствует уменьшению проявлений токсичности СЛТ со стороны критических органов. Радиобиоло-*

гические исследования лимфоцитов крови больных *in vitro* на молекулярном и хромосомном уровнях при конформной ЛТ свидетельствуют о равномерном пространственном распределении поглощенной дозы ионизирующего излучения в заданных параметрах поля облучения.

**Ключевые слова:** рак шейки матки; сочетанная лучевая терапия; конформная лучевая терапия; брахитерапия; радиомодификаторы.

**L. M. Baranovskaya, V. S. Yvankova,**

*National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine*

**E. A. Demyna,**

*Institutu eksperimentalnoї patologії, onkologії i radiobiologії*

*im. R. E. Kavetskogo National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

**T. V. Hrulenko,**

*National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine*

#### **EXPERIENCE USING MODERN RADIOTHERAPY AND CYTOGENETIC STUDIES IN THE TREATMENT OF CERVICAL CANCER**

*Showing efficient method combines radiation therapy, 109 patients with cervical cancer stage IIB-IIIb, in 70 patients – with conformal radiation therapy and high-HDR brachytherapy. The main group I (35 patients) rate of modern combined radiotherapy was performed on background himioradiomodifitsiruyuschih funds (ftorafur 800 mg per day, and cisplatin 50 mg 1 once a week intravenously to a total dose of 200-300 mg). In the main group II (35 patients) – a course of modern combined radiotherapy without himioradiomodifitsiruyuschih funds. In the control group (39 patients) – an independent course of combined radiation therapy according to standards. Use of funds during radiomodifying modern combined radiotherapy increases tumor regression without increasing the toxic effects of treatment, and the use of modern techniques of conformal radiotherapy reduces the toxicity of combined radiotherapy by critical organs. Radiobiological studies of patients with blood lymphocytes *in vitro* chromosomal and molecular levels in conformal radiotherapy show a uniform spatial distribution of the absorbed dose of ionizing radiation in the given parameters of the radiation field.*

**Key words:** cervical cancer; combined radiotherapy; conformal radiotherapy; brachytherapy; radiomodifiers.

**Рецензенти:** Мечев Д. С., д-р мед. наук, професор;

Солодянникова О. І., д-р мед. наук, професор.

© Барановська Л. М., Іванкова В. С.,  
Дьоміна Е. А., Хруленко Т. В., 2015

Дата надходження статті до редколегії 22.04.2015