

## КОНВЕРТАЦИЯ ДОЗОВЫХ НАГРУЗОК ПРИ HDR БРАХИТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ НА ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ УСТАНОВКАХ

*В статье рассматриваются вопросы разработки и обоснования оптимальных режимов контактной лучевой терапии рака шейки матки в условиях применения высокоэнергетических шланговых гамма-аппаратов. Ведь современная брахитерапия основана на использовании радиотерапевтических установок, оснащенных источниками  $^{60}\text{Co}$  и  $^{192}\text{Ir}$ , генерирующими энергию гамма-излучения высокой мощности (high dose rate – HDR). Внедрение HDR брахитерапии – радикальная эволюция контактной лучевой терапии высокой технологии. Качественная HDR брахитерапия предполагает максимально деструктивное воздействие на первичный опухолевый очаг с минимальными токсическими эффектами со стороны органов, расположенных в зоне риска, т. е. критических органов.*

**Ключевые слова:** HDR брахитерапия источниками  $^{60}\text{Co}$  и  $^{192}\text{Ir}$ , высокоэнергетические шланговые гамма-аппараты, рак шейки матки, критические органы, зона риска.

*У статті розглядаються питання розробки і обґрунтування оптимальних режимів контактної променевої терапії раку шийки матки в умовах застосування високоенергетичних шлангових гамма-апаратів. Адже сучасна брахітерапія базується на використанні радіотерапевтичних установок, оснащених джерелами  $^{60}\text{Co}$  та  $^{192}\text{Ir}$ , що генерують енергію гамма-опромінення високої потужності (high dose rate – HDR). Впровадження HDR брахітерапії – радикальна еволюція контактної променевої терапії високої технології. Якісна HDR брахітерапія припускає максимально деструктивний вплив на первинне пухлинне вогнище з мінімальними токсичними ефектами з боку органів, розташованих в зоні ризику, тобто критичних органів.*

**Ключові слова:** HDR брахітерапія джерелами  $^{60}\text{Co}$  та  $^{192}\text{Ir}$ , високоенергетичні шлангові гамма-апарати, рак шийки матки, критичні органи, зона ризику.

*In the article were considering questions of development and bases for best performance contact radiotherapy on carcinoma of uterine cervix in the condition of using high-energy hose gamma device. Modern brachithery was established on using of radiotherapy plants which were equipped by sources Co-60 and Ir-192. They regenerate high capacity energy gamma radiation (high dose rate – HDR). Application of HDR brachithery is a radical evolution of high technology in contact radiotherapy. Qualitative HDR brachithery suppose maximum destructive influence on initial tumor place with minimum toxic effect for placed in zone of risk organs, critical organs.*

**Key words:** HDR brachithery sources Co-60 and Ir-192, high-energy hose gamma device, carcinoma of uterine cervix, critical organs, zone of risk.

Современная брахитерапия (БТ) основана на использовании радиотерапевтических установок, оснащенных источниками Co-60 и Ir-192, генерирующими энергию гамма-излучения высокой мощности (high dose rate – HDR). Внедрение HDR БТ – радикальная эволюция к контактной лучевой терапии (ЛТ) высокой технологии. Качественная HDR БТ предполагает максимально деструктивное воздействие на первичный

опухолевый очаг с минимальными токсическими эффектами со стороны органов, расположенных в зоне риска, т.е. критических органов [1; 2].

БТ основывается на тех же радиобиологических процессах, что и фракционированное дистанционное облучение. Определяющими из них являются:

– репарация сублетальных поражений в опухолях и критических органах;

- репопуляция опухоли;
- уровень оксигенации облучаемого объекта.

Отличие контактного облучения от дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) состоит в особенностях распределения энергии ионизирующего излучения в облучаемом объеме и моделью ее фракционирования. Ответ на БТ определяется следующими параметрами: способность к репарации, кинетика репаративных процессов в опухоли и органах риска, мощность дозы излучения, ее фракционирование. Изменения мощности дозы при БТ сравнимы со значением дозы за фракцию при ДЛТ [3-5].

Определение оптимальных режимов контактной ЛТ РШМ продолжает оставаться предметом научного поиска. Переход от классической БТ низкой мощностью дозы – low dose rate (LDR) – 0,4-2 Гр/ч и средней – middle dose rate (MDR) – 2-12 Гр/ч к HDR БТ сопряжен с проблемой конвертации дозовых нагрузок – определением биологически эквивалентных суммарных очаговых доз (СОД) и их распределением во времени. Неадекватное фракционирование HDR БТ влечет за собой потерю терапевтического выигрыша по сравнению с классической LDR БТ. Расчет эквивалентности полученного изоэффекта при БТ с использованием источников излучения высокой активности осуществляется путем математического моделирования [6-9].

Широко ранее используемые для расчета изоэффективных доз в ЛТ эмпирическая формула Ellis и ее алгебраические модификации: фактор время-доза-фракционирование (ВДФ), уравнение кумулятивного радиационного эффекта (КРЭ), разработанные применительно к универсальной соединительной ткани и не учитывающие особенности реакции различных тканей и опухоли на облучение, утратили свое клиническое значение [10-12]. Благодаря исследованиям Chadwick и Lenhouts, авторами теории радиационного поражения клеток по принципу двухнитевых разрывов молекул ДНК была разработана линейно-квадратичная модель (ЛКМ), основанная на теории клеточной выживаемости [13]. В модификации ЛКМ, предложенной в Varendsen [14] и Dale [15], введено понятие о экстраполяционной дозе ответа – Extrapolated Response Dose (ERD) – дозе, необходимой для достижения заданного биологического эффекта. В клинической практике это трактуется следующим образом: два режима фракционирования эквивалентны, если им соответствует одинаковое значение ERD. В дальнейшем это математическое выражение переименовано Fowler в биологически эффективную дозу – biological effective dose (BED), широко распространенную в современной научной литературе. H. D. Thames и J. H. Hendry предложили следующую модификацию ЛКМ – метод фактор доза-фракционирование – fractionation-dosage factor (FDF) [7;16-19]. Базовое уравнение этой модели, определяющее фракцию клеток, выживших после облучения дозой  $d$ , имеет следующий вид:

$$C(d) = \exp(-\alpha d - \beta d^2), \text{ где:}$$

- $\alpha$  – параметр модели, характеризующий начальный наклон кривой выживаемости и соответствует одноишленной и одноударной гибели клеток, параметр;
- $\beta$  – отражает сублетальное повреждение клеток.

При фракционированном подведении дозы  $d$  за  $N$  сеансов базовое уравнение претерпев ряд математических преобразований, имеет следующий вид:

$$E = N(\alpha d + \beta d^2) = dN(\alpha/\beta + d) = \beta D(\alpha/\beta + d),$$

где:

- $D$  – суммарная доза, равная произведению разовой дозы  $d$  на число фракций  $N$ ;
- $\alpha/\beta$  характеризует репаративную способность облучаемого объекта (как опухоли, так и нормальных тканей).

В количественном выражении показатель  $\alpha/\beta$  оценивается в дозовых единицах Гр. Ранние эффекты со стороны нормальных и опухолевых тканей соответствуют высоким значениям  $\alpha/\beta$ , порядка 10 Гр, поздние – низким, в диапазоне 2,5-3 Гр. Если предположить, что два режима изоэффективны, то равенство  $\beta D_1(\alpha/\beta + d_1) = \beta D_2(\alpha/\beta + d_2)$  при сокращении  $\beta$  позволяет эффект от дистанционной фракционированной лучевой терапии выразить уравнением:  $E = D(\alpha/\beta + d)$ , в котором  $D$  (суммарная доза) названа авторами метода дозовым фактором, а  $(\alpha/\beta + d)$  – фактором фракционирования [16-19].

К числу клинически востребованных математических моделей, позволяющих учитывать влияние мощности дозы на ответ облучаемого объекта, относится модель Теймса-Дейла, свободные параметры которой определены на основании клинических данных [3; 4]. Модель основана на предположении, что количество сублетальных повреждений убывает во времени по экспоненциальному закону.

Это позволяет вычислить параметр RE для пролонгированного облучения:

$$RE = 1 + \frac{2 \cdot P_A}{\mu} \left( \frac{\beta}{\alpha} \right) \left\{ 1 - \frac{1}{\mu T} [1 - e^{-\mu T}] \right\}$$

где,

- $P_A$  – мощность дозы (Гр/час);
- $\mu$  – постоянная полувосстановления сублетальных повреждений (час<sup>-1</sup>);
- $T$  – продолжительность облучения (час).

Параметр  $\mu$  связан с периодом полувосстановления сублетальных повреждений  $t_{1/2}$  соотношением:

$$\mu = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$$

Функция убывания имеет следующий вид:

$$P = \frac{1}{(1 + \exp(C - BD))}$$

- $P$  – вероятность появления эффекта;
- $D$  – доза;
- $C$  и  $B$  – параметры, характеризующие конкретный эффект для конкретной ткани.

$$B = \ln \left( \frac{R_2(1 - R_1) / R_1(1 - R_2)}{D_2 - D_1} \right)$$

$$C = \ln \left( \frac{1}{R_2} - 1 \right) + BD_2$$

- $D_1$  – доза, соответствующая вероятности  $P_1$ ;

–  $D_2$  – доза, соответствующая вероятности  $P_2$ , при том, что  $D_2 > D_1$  и  $P_2 > P_1$ .

Использование модели в клинической практике сопряжено с проблемами, связанными с определением параметра  $\mu$ , характеризующего кинетику репарации различных тканей. Этот параметр является константой моноэкспоненциальной репарации и связан с полупериодом  $t_{\frac{1}{2}}$ :  $\ln 2 / t_{\frac{1}{2}}$ . В клинической практике эквивалентность HDR/LDR рассчитывается с учетом среднего значения  $t_{\frac{1}{2}}$ , равного 1,5 часам [20; 21].

Для практического использования при расчете изоэффективных доз и количественной оценки вероятности возникновения ранних реакций и поздних осложнений разработаны таблицы, с помощью которых можно определить  $E$  в зависимости от  $d$  и  $N$  для обобщенных показателей  $\alpha/\beta = 10$  Гр и 2,5 Гр [2; 24].

Ретроспективный анализ клинических данных и результаты проспективных рандомизированных исследований достаточно противоречивы. Тем не менее, преимущественно они свидетельствуют о том, что LDR БТ и HDR БТ сравнимы, как по показателям выживаемости пациентов и локального контроля, так и в плане ранних лучевых осложнений. К сожалению, поздние эффекты со стороны критических органов, не представлены в достаточной мере [22; 23].

Не вызывает сомнения преимущество конформной HDR БТ РШМ, тем не менее, во многих клиниках, преимущественно в развивающихся странах, вследствие недостаточного технического оснащения, проводится

конвенционная БТ (планирование на референтные точки). Условием успешного использования HDR БТ является четкое определение мишени облучения и референтных точек мочевого пузыря и прямой кишки [2]. Планируемая доза от HDR БТ должна быть биологически эквивалентна СОД 60 Гр LDR. Оптимальные режимы HDR БТ для начальных форм РШМ РОД 5 Гр 1 раз в неделю, за 6 фракций и 5,5 Гр за 5 фракций. РОД на референтные точки критических органов не должны превышать 70 % очаговой дозы и составлять не более 5 Гр за сеанс. При СЛТ местнораспространенных форм РШМ РОД от HDR БТ может составлять до 7-7,5 Гр за фракцию. Использование более высоких очаговых доз сопряжено с высоким риском поздних токсических эффектов со стороны критических органов [1-3; 5; 11].

Относительная пропорция СОД от ДЛТ и БТ определяются начальным объемом опухоли, ее анатомическими особенностями, состоянием мочевого пузыря и прямой кишки, наличием/отсутствием их фиксации, темпами регрессии опухоли в процессе дистанционного облучения малого таза [23-25].

**Вывод.** Совершенствование контактной ЛТ, к сожалению, не может решить все проблемы консервативного лечения распространенных форм РШМ, но положительно сказывается на его результатах, включая качество жизни пациентов. Этим мотивируется необходимость исследований по определению оптимальных технологий БТ РШМ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Tolerance and efficacy of preoperative intracavitary HDR brachytherapy in IB and IIA cervical cancer / B. Biaias, S. Kellas-Sleczka, M. Fijaikowski [et al.] // J. Contemp. Brachyther. – 2009. – № 1. – P. 38 – 44.
2. Cervix carcinoma / A. Gerbaulet, R. Putter, J. Mazon [et al.] // The GEC ESTRO handbook of brachytherapy. – Belgium : ACCO, 2005. – P. 301 – 363.
3. Treatment results and prognostic analysis of radical radiotherapy for advanced cancer of the uterine cervix / Kravetz O.A., Bagatyrev V.N., Nechushkin M.I. // Proceedings of UICC World Cancer Congress International Union Against Cancer. – Geneva, Switzerland, 27-31 August, 2008. – P. 211.
4. Дозиметрическое планирование брахитерапии / [Андреева Ю. В., Кравец О. А., Марьяна Л. А. и др.] // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, г. Ташкент, 14-16 мая, 2008. – С. 488.
5. Туркевич В. Г. Лучевое лечение первичного и метастатического рака влагалища / В. Г. Туркевич // Практическая онкология Т. 7, № 4. – 2006. – С. 236 – 245.
6. Mazon J.J., Simon J.M., Le Pechoux C., Crook J., Grimard I., Piedbois P., Le Bourgeois J.P., Walop P., Pierquin B. Effect of dose rate and local control on complications in definitive irradiation of T 1 – 2 squamous cell carcinoma of the mobile tongue and floor of mouth with interstitial iridium 192 // Radiother. oncol. – 1991 (b). – Vol. 21. – P. 39 – 47.
7. Thames H.D., Hendry J.H. Fractionation in radiotherapy. Taylor & Francis eds. London – New York – Philadelphia. – 1987. – P. 74 – 93.
8. Gerbaulet A., Maber M., Haie-Meder C., et al. Cancer of the cervix: The Paris method / Vahrson H.V. (ed.) Radiation oncology of gynecological cancer 1997; New-York: Sprinder. – P. 198 – 205.
9. Scalliet P., Landuyt W., Van der Schueren E. Repair kinetics as a determining factor for late tolerance of central nervous system to low dose rate irradiation // Radiother. Oncol. - 1989. – Vol. 14. – P. 345 – 353.
10. Ellis F. Nominal standard dose and the ret // Brit. J. Radiol. – 1971. – Vol. 44. (№ 518). – P. 101 – 108.
11. Kirk J., Grey W., Watson E. Cumulative Radiation effect. Part I: Fractionated treatment regimes // Clin. Radiol. – 1971. – Vol. 22. – P. 145 – 155.
12. Orton C., Ellis F. A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy // Brit. J. Radiol. – 1973. – Vol. 46. (№ 547). – P. 529 – 537.
13. Cbadwik K.N., Leenbouts H.P. Physics in Medicine and Biology. 1973. – Vol. 18. – P. 78 – 87.
14. Barendsen G.W. Dose fractionation, dose-rate and iso-effect relationships for normal tissue responses // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Physics. – 1982. – Vol. 8. – P. 1981 – 1997.
15. Dale R.G. The application of the linear-quadratic dose effect equation to fractionated and protracted radiotherapy // Brit. J. Radiol. – 1985. – Vol. 58. – P. 515 – 528.
16. Turresson I., Thames H.D. Repair capacity and kinetics of human skin during fractionated radiotherapy: erythema, desquamation and telangiectasia after 3 and 5 year's follow-up // Radiother. oncol. – 1989. – Vol. 15. – P. 169 – 188.
17. «The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy», Brit.J.Rad., Vol. 62, p.679-94.
18. «Использование линейно-квадратичной модели для оценки режимов фракционирования внутриполостного облучения при сочетанной лучевой терапии рака шейки матки», Мед. радиология и радиационная безопасность, 1999 г., №3, С. 54 – 59.
19. Фадеева М. А. Модификация линейно-квадратичной модели в расчете изоэффективных доз в лучевой терапии / М. А. Фадеева, Н. Ф. Карякина. – // Российская медицинская академия последилового образования МЗ РФ (г.Москва).

20. Fowler J.F. The radiobiology of brachytherapy HDR and LDR. Proceeding Brachytherapy Meeting Remote afterloading: state of the art / 4 – 6 May 1989. Dearborn. Michigan. USA. Edited by A.A. Martinez, C.G. Orton, R.F. Mould. Published by: Nucletron Corporation. – 1990. – P. 121 – 137.
21. Fowler J.F. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy // Brit. J. Radiol. – 1989. – Vol. 62. – P. 679 – 694.
22. Shigemastu Y., Nishiyama K., Masaki N., Inoue T., Miyata Y., Ikeda H., Ozeki S., Kawamura Y., Kurachi K. Treatment of carcinoma of the uterine cervix by remote controlled afterloading intracavitary radiotherapy with high-dose-rate: a comparative study with a low-dose-rate system // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Physics. – 1983. – Vol. 9. – P. 351 – 356.
23. Turesson I. Radiobiological aspects of continuous low-dose-rate irradiation and fractionated high-dose-rate irradiation // Radiother. oncol. – 1990. – Vol. 19. – P. 1 – 16.
24. Barendsen G.W. Dose fractionation dose and isoeffect relationships for normal tissue responses // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Physics. – 1982. – Vol. 8. – P. 1981 – 1997.

Рецензенти: **Хворостенко М. І.**, д. мед.н., професор;  
**Солодянникова О. І.**, д. мед.н., професор;

© Іванкова В. С., Шевченко Г. Н., Хруленко Т. В.,  
Барановська Л. М., Хруленко Л. Т.,  
Доценко Н. П., Галяс А. В., 2012

*Дата надходження статті до редколегії: 15.04.2012 р.*

**ІВАНКОВА Валентина Степанівна** – д. мед.н., професор, керівник науково-дослідного відділення радіаційної онкології Національного інституту раку, президент Українського товариства радіаційних онкологів.

**Коло наукових інтересів:** питання радіаційної онкології щодо проблем хіміопроменевого лікування пухлин різних локалізацій.

**ШЕВЧЕНКО Г. Н.** - Національний інститут раку, Київ.

**Коло наукових інтересів:** питання радіаційної онкології щодо проблем хіміопроменевого лікування пухлин різних локалізацій.

**ХРУЛЕНКО Т. В.** - Національний інститут раку, Київ.

**Коло наукових інтересів:** питання радіаційної онкології щодо проблем хіміопроменевого лікування пухлин різних локалізацій.

**БАРАНОВСЬКА Л. М.** - Національний інститут раку, Київ.

**Коло наукових інтересів:** питання радіаційної онкології щодо проблем хіміопроменевого лікування пухлин різних локалізацій.

**ХРУЛЕНКО Л. Т.** - Національний інститут раку, Київ.

**Коло наукових інтересів:** питання радіаційної онкології щодо проблем хіміопроменевого лікування пухлин різних локалізацій.

**ДОЦЕНКО Н. П.** - Національний інститут раку, Київ.

**Коло наукових інтересів:** питання радіаційної онкології щодо проблем хіміопроменевого лікування пухлин різних локалізацій.

**ГАЛЯС А. В.** - Національний інститут раку, Київ.

**Коло наукових інтересів:** питання радіаційної онкології щодо проблем хіміопроменевого лікування пухлин різних локалізацій.