

© Коллектив авторов, 2002

УДК 618.146-006.6-085.849

О. А. Кравец, Л. А. Марьина, В. Н. Чехонадский, А. О. Русанов

**СОЧЕТАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ШЕЙКИ  
МАТКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИРИДИЯ-192***НИИ клинической онкологии*

В настоящее время отечественные клиники оснащаются современной аппаратурой для контактной лучевой терапии методом remote afterloading (дистанционного последовательного введения источников).

Ввиду того что применение лучевой терапии в лечении рака шейки матки занимает приоритетное место в арсенале специализированных методов лечения онкологических больных как в России, так и за рубежом, поиск путей повышения ее эффективности в настоящее время по-прежнему сохраняет свою актуальность [1–6].

В клинике радиохирургии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1999 г. начато активное применение источника гамма-излучения высокой активности иридия-192 на аппарате Микроселектрон-HDR («Nucletron», Нидерланды). Данная установка является аппаратом нового поколения для контактной лучевой терапии, позволяющая проводить внутриполостную лучевую терапию методом remote afterloading в сочетании с лучевым лечением больных раком шейки матки, а также других локализаций.

Аппарат имеет один источник иридия-192, который перемещается по эндостату с шагом 2,5 или 5 мм. Максимальное число активных позиций в эндостате составляет 48, что позволяет широко варьировать размеры облучаемой мишени (до 12 см в длину) с проведением дальнейшего дозиметрического планирования и оптимизацией дозного распределения в условиях фракционированного облучения. Период полураспада иридия-192 равен 72 дням, поэтому время использования источника до перезарядки составляет несколько месяцев.

В комплекте эндостатов аппарата Микроселектрон-HDR представлены различные усовершенствованные типы комбинаций кольпостатов с метростатами, защитными овоидами — пластинами для прямой кишки и мочевого пузыря. Преимуществом таких эндостатов является отсутствие необходимости предварительного расширения цервикального канала при внутриматочном введении метростата в полость матки, что позволяет провести премедикацию с использованием лишь ненаркотических анальгетиков. Наличие разного угла наклона метростата (300, 450, 600) позволяет учитывать анатомические особенности пациентки.

**Материал и методы.** В исследование включены 59 больных раком шейки матки I–IV стадии, получавших курс сочетанной лучевой терапии в клинике радиохирургии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1999 по 2001 г. Рак шейки матки I стадии выявлен у 2 больных, II — у 20, III — у 29, IV — у 8 больных. Подавляющее большинство больных изучаемой группы составили больные с местнораспространенным опухолевым процессом в малом тазу и поражением регионарных лимфоузлов (у 37 пациенток из общего числа больных выявлены III и IV стадии).

O.A.Kravetz, L.A.Maryina, V.N.Chekhonadsky, A.O.Rusanov

**ASSOCIATED RADIOTHERAPY FOR CERVICAL  
CANCER USING IRIIDIUM-192***Institute of Clinical Oncology*

Russian hospitals are currently being equipped with up-to-date apparatus for contact radiotherapy by remote afterloading technique.

Radiotherapy is the principal treatment for cervical cancer both in this country and abroad and its improvement is therefore very important [1–6].

The Radiosurgery Clinic, N.N.Blokhin CRC, started in 1999 to apply a high-dose gamma-radiation with iridium-192 using a Microselectron-HDR (Nucletron, Netherlands) apparatus. This unit represents a new generation of equipment for interventional radiotherapy that can be used for remote afterloading in combination with other irradiation types in the treatment for cancer of the uterine cervix and other sites.

The apparatus has a single iridium-192 source that is moving along the implant at a 2.5 or 5 mm step. Maximal number of active positions is 48 which ensures adequate irradiation of targets up to 12 cm wide, further dose planning and optimization of dose distribution during irradiation by fractions. Iridium-192 half-life is 72 days, therefore each source may be used several months before recharge.

The Microselectron-HDR equipped with a variety of advanced combinations of colpostats and metrostats, protective ovoid plates for the rectum and the bladder. These implants do not require preliminary extension of the cervical channel when a metrostat is inserted in the uterus and therefore allow premedication with non-narcotic analgesics only. The metrostat may be used at different angles (30°, 45°, 60°) thus allowing for anatomic peculiarities of individual patients.

**Materials and Methods.** We performed a study in 59 patients with stage I–IV cervical cancer receiving associated radiotherapy at the Radiosurgery Clinic, N.N.Blokhin CRC, during 1999–2001. Of these patients stage I was diagnosed in 2, stage II in 20, stage III in 29 and stage IV in 8 patients. A vast majority of the population had locally advanced disease in the small pelvis with regional lymph node involvement (37 cases had stage III and IV).

Clinical diagnosis was verified histologically in all the cases, most cancers were squamous-cell carcinomas.

Associated radiotherapy with radioactive iridium-192 was performed by common clinical indications and contraindications for intracavitary gamma-therapy.

The patients in our study received distant gamma-therapy using a ROKUS unit. First, they were given static distant irradiation over the small pelvis from two opposing fields 14–16 x 17–20 cm at a single tumor dose 2 Gy to a total tumor dose 24–30 Gy. Then followed intracavitary gamma-therapy using a Microselectron-HDR at 5–10 Ci with a single tumor dose in point A 7.5 Gy once every 6 days by 4 fractions to a total tumor dose in point A 30 Gy. During intervals between intracavitary irradiation cycles the patients received static remote radiotherapy of the parametrium and small pelvic lymph nodes from 4 opposing fields 5–6 x 17–20 cm at a total tumor dose 2 Gy to a total tumor dose 20–26 Gy, the total tumor dose in point A being 70–80 Gy and in point B 60 Gy. Patients with regional lymph node involvement received standard distant gamma-therapy.

Клинический диагноз у всех больных подтвержден результатами гистологического исследования, в большинстве случаев выявлен плоскоклеточный рак.

При лечении больных методом сочетанной лучевой терапии с использованием радиоактивного иридия-192 мы руководствовались общепринятыми показаниями и противопоказаниями к внутритростной гамма-терапии.

В ходе нашего лечения применялась дистанционная гамма-терапия на аппарате РОКУС. На первом этапе проводили равномерное дистанционное облучение малого таза статическим способом с двух противоположных полей размерами 14—16 x 17—20 см, РОД составила 2 Гр, СОД — 24—30 Гр. На втором этапе проводили внутритростную гамма-терапию на аппарате Микроселектрон-HDR активностью 5—10 Ci; РОД в точке А составила 7,5 Гр в режиме 1 раз в 6 дней, 4 фракции до СОД в точке А 30 Гр. В дни, свободные от внутритростной лучевой терапии, проводили дистанционную лучевую терапию параметральной клетчатки и тазовых лимфоузлов с 4 противоположных полей статическим способом, размеры полей 5—6 x 17—20 см, РОД составила 2 Гр, СОД — 20—26 Гр, СОД в точке А — 70—80 Гр, в точке В — 60 Гр. При поражении зон регионарного метастазирования проводили соответствующую дистанционную гамма-терапию по общепринятым методикам.

**Радиобиологическое и дозиметрическое планирование.** В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН накоплен большой опыт внутритростного облучения онкогинекологических больных источниками кобальта-60 высокой активности на отечественном аппарате АГАТ-В. При сочетанной лучевой терапии больных раком шейки матки в соответствии с разработанной и принятой в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН методикой внутритростное облучение на этом аппарате проводят четырьмя равными фракциями по 10 Гр 1 раз в неделю [1], при этом значение мощности дозы в точке А составляет 12—20 Гр/час.

При разработке методики радиобиологического планирования внутритростного облучения на аппарате Микроселектрон-HDR с источником иридия-192 высокой активности была поставлена задача обеспечить частоту лучевых реакций и повреждений со стороны мочевого пузыря и прямой кишки не выше, чем при вышеописанной методике лечения на аппарате АГАТ-В.

Проведенное сравнительное изучение дозных полей для гамма-излучающих радионуклидов, используемых в аппаратах АГАТ-В (кобальт-60) и Микроселектрон-HDR (иридий-192), позволило нам сделать вывод о том, что как для точечного, так и для стандартного набора источников изменение относительных значений поглощенных доз в ткане-эквивалентной среде, в интересующем нас диапазоне расстояний от 7 до 50 мм, отличаются не более чем на 3 %.

Это свидетельствует о том, что различия в результатах лечения на этих аппаратах будут обусловлены не дозными полями, а другими причинами, и скорее всего это различия в значениях мощностей доз, при которых будет проводиться облучение, так как эффект гамма-излучения зависит от мощности дозы.

Эффектом мощности дозы в лучевой терапии мы называем снижение повреждающего действия ионизирующего излучения на злокачественную опухоль и окружающие опухоль здоровые ткани, обусловленное репарацией сублетальных повреждений, происходящей непосредственно во время сеанса облучения.

Проведенное нами ранее сравнительное изучение математических моделей клинической радиобиологии, учитывающих коррекцию дозы в зависимости от ее мощности, показало, что модель Теймса — Дейла лучше всего подходит для учета эффекта мощности дозы при внутритростном фракционированном облучении.

Модель Теймса — Дейла, разработанная в рамках линейно-квадратичной модели (ЛКМ) для протрагированного облучения и основанная на предположении о том, что количество сублетальных повреждений убывает во времени по экспоненциальному закону, позволяет вычислить параметр RE для фракционированного облучения:

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

где  $P_A$  — мощность дозы (Гр/ч);  $\mu$  — постоянная полувосстановления сублетальных повреждений ( $ч^{-1}$ ),  $t$  — продолжительность облучения (ч).

Параметр  $\mu$  связан с периодом полувосстановления сублетальных повреждений ( $T_{1/2}$ ) известным соотношением:

$$\mu = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}. \quad (2)$$

**Radiobiological and dosimetric planning.** The N.N.Blokhin CRC has a great experience in intracavitary high-dose cobalt-60 irradiation of patients with gynecological cancer using a Russian apparatus AGAT-V. This apparatus is used within associated radiotherapy for cervical cancer according to an original procedure developed at the N.N.Blokhin CRC by four equal 10 Gy fractions once weekly [1], the dose rate in point A being 12–20 Gy/h.

Radiobiological planning of intracavitary irradiation using a Microselectron-HDR with high-dose rate iridium-192 was aimed to ensure rates of vesical and rectal radiation reactions and damage not higher than those reported with the above-described method using the AGAT-V.

We compared dose fields for gamma-emitters used in the AGAT-V (cobalt-60) versus Microselectron-HDR (iridium-192) to find that changes in relative absorbed doses in tissue equivalent environment in the distance range of interest (7–50 mm) differed only by 3% or less. This finding suggests that possible differences in treatment outcomes using these apparatus may be due to factors other than dose fields and most likely due to differences in dose rates because the effect of gamma-radiation depends upon dose rate.

We define the dose rate effect during radiotherapy as decrease in the ionizing radiation damaging effect on the tumor and adjacent normal tissues due to repair of sublethal injury during a radiation session.

Comparison of mathematical models allowing for dose correction with respect to dose rate demonstrated the Thames-Dale model for protracted irradiation to be most fit for dose planning with dose rate taken into account.

The Thames-Dale model is a linear quadratic model (LQM) based on the assumption that the number of sublethal injuries is decreasing with time by exponential law. Parameter RE for fractionated irradiation may be calculated by formula:

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

where  $P_A$  is dose rate (Gy/h);  $m$  is the constant of sublethal damage half-life ( $h^{-1}$ );  $t$  is the irradiation duration (h).

The parameter  $\mu$  is related to sublethal damage half-life ( $T_{1/2}$ ) as

$$\mu = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}. \quad (2)$$

Two regimens are considered isoeffective in terms of LQM if

$$(TD)_A \cdot (RE)_A = (TD)_B \cdot (RE)_B, \quad (3)$$

where  $(TD)_A$  is the total radiation dose of regimen A;  $(TD)_B$  is the total radiation dose of regimen B;  $(RE)_A$  and  $(RE)_B$  are the respective values calculated by formula (1).

It was found that irradiation using the Microselectron-HDR with iridium-192 should be done at a single tumor dose reduced to 7.5 Gy per fraction due to the dose rate effect.

**Results and Discussion.** Efficacy of associated radiotherapy for cervical cancer using radioactive iridium-192 was assessed by tumor regression rate, on- and post-therapy radiation reactions and morbidity and 2-year survival rate. It should be mentioned once again that most patients had locally advanced disease with regional lymph node involvement (37 cases had stage III and IV).

Regression of the primary as a result of high-dose rate irradiation was as a rule detected by the end of intracavitary radiotherapy at a 30 Gy dose level.

Radiation reactions of uterine and vaginal mucosa were mostly mild or moderate hyperemia or necroepithelitis of the cervical mouth. Follow-up assessments showed that the specific mucosal injury persisted for 2–4 months and required additional fat treatment of the vagina.

Practically all patients developed moderate to severe enterocolitis on-therapy. This complication was caused by static distant irradiation using a ROKUS apparatus which we had to use by technical reasons. All cases tolerated intracavitary radiotherapy rather well, there was no on-therapy morbidity.

В рамках ЛКМ два режима считаются изозффективными, если

$$(TD)_A \cdot (RE)_A = (TD)_B \cdot (RE)_B, \quad (3)$$

где  $(TD)_A$  — общая доза облучения режима А;  $(TD)_B$  — общая доза облучения режима В;  $(RE)_A$  и  $(RE)_B$  — значения параметров, определенные в соответствии с формулой (1).

Приведенные расчеты показали, что при лечении на аппарате Микроселектрон-HDR с источником иридия-192 высокой активности РОД за счет эффекта мощности дозы должна быть уменьшена до 7,5 Гр за одну фракцию внутриполостного облучения.

**Результаты и обсуждение.** Эффективность применения сочетанной лучевой терапии у больных раком шейки матки с использованием радиоактивного иридия-192 анализировалась с учетом темпов регрессии опухоли, наличия у больных лучевых реакций и осложнений, возникающих в процессе лечения и после его завершения, а также показателей выживаемости при сроке наблюдения до 2 лет. Следует отметить, что подавляющее большинство больных изучаемой группы составили больные с местнораспространенным опухолевым процессом в малом тазу и поражением регионарных лимфоузлов (у 37 пациенток из общего числа больных выявлены III и IV стадии).

Динамика регрессии экзофитного компонента и инфильтративных изменений первичных опухолей в условиях высокой мощности дозы наступала, как правило, к концу курса внутрисполостной лучевой терапии на уровне доз 30 Гр.

Лучевые реакции слизистой шейки матки и влагалища у большинства больных носили характер слабой или умеренной степени выраженности и проявлялись в виде гиперемии слизистой или ограниченного некроэпителиита у наружного зева шейки матки. В процессе наблюдения за больными после окончания курса лучевой терапии характерные изменения слизистой сохранялись в течение 2–4 мес, что требовало от пациенток длительных жировых обработок влагалища.

Практически у всех больных на фоне проведения курса лучевой терапии отмечены явления умеренного или выраженного энтероколита. Это обстоятельство было связано с вынужденным применением статического дистанционного облучения больных на гамма-установке РОКУС, обусловленного техническими причинами. У всех больных отмечена удовлетворительная переносимость внутрисполостной лучевой терапии, осложнений во время курса лечения не было.

Общая 2-летняя выживаемость больных составила 73,2 %. Показатели выживаемости больных с I стадией рака шейки матки в течение 2 лет составили 100 %, со II — 100 %, с III — 68,6 %, с IV — в течение 1 года 50 % больных.

Поздние лучевые осложнения со стороны мочевого пузыря в наблюдаемый срок нами не отмечены, со стороны прямой кишки у 1 больной отмечен умеренный энтероколит через 5 мес, у 1 больной — геморрагический ректит через 1 год после курса лечения.

**Заключение.** Оценивая терапевтическую эффективность сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с использованием радиоактивного источника иридия-192 можно отметить, что

— данный метод лечения удовлетворительно переносится больными при отсутствии выраженных лучевых реакций и осложнений;

The overall 2-year survival was 73.2%. The 2-year survival rates were 100% in stage I, 100% in stage II, 68.6% in stage III, and 50% of patients with stage IV cervical cancer are alive for 1 year.

There was no late radiation vesical morbidity; as concerned the rectum, 1 patient developed moderate enterocolitis at 5 months, 1 patient presented with hemorrhagic rectitis at 1 year following treatment.

**Conclusion.** Assessment of therapeutic efficacy of associated radiotherapy for cervical cancer using iridium-192 has demonstrated the following:

— the treatment is rather well tolerated and does not cause marked radiation reactions and morbidity;

— the Thames-Dale model for protracted irradiation may be used to calculate isoeffective doses of high dose rate fractionated intracavitary irradiation;

— the developed fractionated intracavitary irradiation regimen using iridium-192 (single tumor dose in point A 7.5 Gy every 6 days by 4 fractions) is adequate if dose rate effect is taken into account;

— owing to a 72-day iridium-192 half-life the source may be used several months before recharge which is a serious problem for continuous treatment of the patient flow.

— модель репарации сублетальных повреждений, разработанная Темсом и Дейлом в рамках линейной квадратичной модели для протрагированного облучения, может быть использована для расчета изозффективных доз при фракционированном внутрисполостном облучении с высокой мощностью дозы;

— разработанная схема режима фракционирования для внутрисполостной лучевой терапии с использованием иридия-192 (РОД в точке А 7,5 Гр в режиме 1 раз в 6 дней, 4 фракции) является адекватной с учетом эффекта мощности дозы;

— период полураспада иридия-192, составляющий 72 дня, позволяет использовать источник до перезарядки несколько месяцев, что является серьезным препятствием в непрерывном лечении потока больных.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чехонадский В. Н., Марьина Л. А., Титова В. А., Киселева В. Н. // Вопр. онкол. — 1998. — Т. 44, № 5. — С. 551–555.
2. Akine Y., Arimoto H., Kajitara Y. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1988. — Vol. 14. — P. 893–898.
3. Alth G. // Interventional radiation therapy for cancer of the uterine cervix. R. Sauer (ed.) Techniques — Brachytherapy. Springer — Berlin. — 1991. — P. 299–305.
4. Horiot J.C., Barilot I., Pigneus J. et al. // Nucl. Act. Rep. — 1996. — № 8. — P. 48–49.
5. Le Pechoux C., Akine Y., Sumi M. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1995. — Vol. 31, N 4. — P. 735–741.
6. Niel C.G., Koper P.C., Visser A.G. et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 29, N 4. — P. 873–877.

Поступила 28.12.01 / Submitted 28.12.01