

УДК: 618.1-006-085.849.

В.С. Іванкова¹✉, Е.А. Дьоміна², Т.В. Хруленко¹, Л.М. Барановська¹, О.О. Грінченко²¹Національний інститут раку, вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022, Україна²Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, вул. Васильківська, 45, Київ, 03022, Україна

ПЕРЕВАГИ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ІРИДІЮ-192 У ПРОМЕНЕВОМУ ЛІКУВАННІ ОНКОГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Використання новітніх радіаційних технологій брахітерапії джерелами високої потужності дози ^{60}Co , ^{192}Ir у сучасних протоколах лікування онкогінекологічних хворих дозволяє досягти максимального розподілу доз у клінічній мішені та мінімального променевого навантаження оточуючих органів і тканин. Це передбачає опромінення великих обсягів із підведенням високих терапевтичних доз на межі толерантності «критичних» органів (сечовий міхур, пряма кишка) і тканин. Отже, проблемою сучасної радіаційної онкології залишаються мінімізація/подолання ранніх та пізніх променевих ускладнень, продовження тривалості життя і покращення його якості, що є складним завданням, яке потребує поряд з фізико-технічними характеристиками джерел іонізуючого випромінювання розроблення радіобіологічних критеріїв. Врахування основних радіобіологічних закономірностей забезпечить подальший прогрес радіаційної онкології.

Мета: вивчення і порівняння біологічних ефектів ^{192}Ir з ефектами еталонного гамма-випромінювання ^{60}Co та підвищення ефективності брахітерапії з використанням джерела ^{192}Ir .

Матеріали та методи. Виконана радіобіологічна дозиметрія на основі тест-системи лімфоцитів периферичної крові онкогінекологічних хворих з наступним цитогенетичним аналізом радіаційно-індукованих аберацій хромосом.

Результати. У спектрі радіаційно-індукованих пошкоджень превалювали променеві маркери – дицентричні хромосоми із супроводжуваним парним фрагментом. Варіабельність індивідуальних значень цитогенетичних показників лімфоцитів периферичної крові після першої фракції опромінення хворих в однаковій дозі (5 Гр) свідчить про індивідуальну чутливість організму хворих до гамма-опромінення ^{192}Ir . У відділенні радіаційної онкології Національного інституту раку проведено комплексне консервативне лікування 98 хворих на вторинний рак вагіни II–III стадій, $T_{2-3}N_{0-1}M_0$, яким проводили поєднану променеву терапію. Основній групі (37 хворих) на етапі брахітерапії за допомогою високоенергетичного (HDR) апарату лікування проводили джерелами випромінювання ^{192}Ir . Контрольній групі (35 хворих), HDR брахітерапію проводили джерелами ^{60}Co .

Висновки. Брахітерапія джерелами ^{192}Ir та ^{60}Co високої потужності на сучасних високотехнологічних апаратах забезпечує високу точність дозових розподілів при опроміненні злоякісних новоутворень, зводить до мінімуму променеве навантаження на «критичні» тканини, підвищує результати лікування. Використання ^{192}Ir порівняно з ^{60}Co збільшує пропускну здатність лікування хворих, підсилює регресію пухлин і зменшує частоту променевих реакцій з боку критичних органів. На даний час нами виконуються радіобіологічні дослідження на генетичному, біохімічному, біофізичному і цитологічному рівнях соматичних клітин хворих з метою біоіндикації променевих уражень за дії радіоізоотопу ^{192}Ir . Продовження клінічних досліджень із радіобіологічним супроводом надасть можливість прогнозувати ранні та пізні променеві ускладнення і, таким чином, забезпечити персоналізований підхід до брахітерапії онкогінекологічних хворих з використанням джерела гамма-променів ^{192}Ir .

Ключові слова: HDR брахітерапія, джерела високої потужності дози ^{192}Ir та ^{60}Co .

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2020. Вип. 25. С. 569–578. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-569-578

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, 33/43 Lomonosova St., Kyiv, 03022, Ukraine

²R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, 45 Vasylykivska St., Kyiv, 03022, Ukraine

IRIDIUM-192 RADIOTHERAPY BENEFITS IN THE MANAGEMENT OF GYNECOLOGICAL TUMORS

Background. Application of the most advanced radiation technologies of brachytherapy featuring the high dose rate sources i.e. ⁶⁰Co and ¹⁹²Ir within contemporary management protocols for gynecological cancer provides maximum dose distribution in the clinical target along with minimal radiation exposure on surrounding organs and tissues. It involves irradiation of large spaces with delivery of high therapeutic doses at the tolerance bound of «critical» organs (bladder, rectum) and tissues. Thus minimization of the early and late radiation complications, life span extent and quality of life increase remain just the issues in contemporary radiation oncology requiring therefore the elaboration of radiobiological criteria along with substantiation of physico-engineering properties of the radiation sources. Taking into account the basic radiobiological patterns will ensure a definitive further progress in the field of radiation oncology.

Objective: to study and compare the biological effects of ¹⁹²Ir with the effects of the reference gamma radiation ⁶⁰Co and increase the effectiveness of brachytherapy using a ¹⁹²Ir source.

Materials and methods. Radiobiological dosimetry on the basis of a test system of peripheral blood lymphocytes from the gynecological cancer patients with subsequent cytogenetic analysis of radiation-induced chromosome aberrations was performed to study and compare the biological effects of ¹⁹²Ir and reference ⁶⁰Co γ -radiation, and to enhance the efficiency of ¹⁹²Ir brachytherapy.

Results. Radiation markers, i.e. dicentric chromosomes with an accompanying paired fragment prevailed in the spectrum of radiation-induced damage. Variability of individual cytogenetic parameters of peripheral lymphocytes upon the first fraction of irradiation at the same dose of 5 Gy indicated an individual sensitivity of patients to the ¹⁹²Ir γ -irradiation. Comprehensive conservative treatment with adjuvant radiotherapy was applied to the patients (n = 98) having got secondary vaginal cancer stage II–III, T₂₋₃N₀₋₁M₀. The high dose-rate (HDR) brachytherapy using ¹⁹²Ir radiation sources was applied in the main study group (n = 37), HDR brachytherapy using ⁶⁰Co radiation sources was applied in the control group (n = 35).

Conclusion. The HDR brachytherapy with ¹⁹²Ir and ⁶⁰Co sources on the up-to-date technology intensive devices provides a high accuracy of dose distributions when irradiating the malignant neoplasms with minimized radiation exposure to the «critical» tissues. Treatment results are improved therefore. The use of ¹⁹²Ir radiation sources compared with ⁶⁰Co ones resulted in an increased throughput of treatment, enhanced tumor regression, and reduced incidence of radiation effects on the critical organs. Currently we perform the radiobiological studies on somatic cells from cancer patients at the genetic, biochemical, biophysical, and cytological levels in order to receive a biological indication of radiation damage under the impact of ¹⁹²Ir isotope. Continuation of clinical trials with radiobiological support will provide an opportunity to predict the early and late radiation complications and thus to provide a personalized approach in brachytherapy of cancer patients using the ¹⁹²Ir sources of γ -rays.

Key words: HDR brachytherapy, ¹⁹²Ir and ⁶⁰Co high dose rate sources.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2020;25:569-578. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-569-578

ВСТУП

Чільне місце серед методів лікування онкологічних хворих займає променева терапія (ПТ), одним із пріоритетів якої є не тільки продовження тривалості життя, але й покращення його якості. Сучасний рівень використання новітніх радіаційних технологій дозволяє формувати оптимальну локальну поглинену

INTRODUCTION

Radiation therapy (RT) occupies an important place in cancer treatment. Increase in life expectancy both with improved life quality are the priorities in RT application. Contemporary advances in the modern radiation technologies allow to deliver the optimal local absorbed doses of ionizing radia-

✉ Valentyna S. Ivankova, e-mail: valentina_ivankova@ukr.net

дозу іонізуючого випромінювання (ІВ). Так, головними перевагами конформної ПТ є можливість відтворення ізопверхні лікувальної дози відповідно до контуру мішені опромінювання, рівномірний розподіл поглинутої енергії ІВ в усьому об'ємі опромінюваної мішені, а також досягнення розподілу доз з максимальним значенням у клінічній мішені та мінімальним променевим навантаженням оточуючих органів і тканин [1–3]. Однак, навіть за таких умов при терапевтичному опроміненні хворих практично неможливо уникнути променевих ушкоджень здорових тканин із оточення злоякісного новоутворення. Саме ці обставини разом із «вимиванням» у кров'яне русло токсичних активних продуктів радіаційного розкладання онкотрансформованих клітин є негативними побічними ефектами, що призводять до генетичних, структурно-метаболічних змін, в тому числі хромосомної нестабільності, оксидативного стресу та інших порушень в організмі. Як відомо, для ІВ, на відміну від хімічних агентів, біологічних бар'єрів, мембран не існує. У треках прискорених частинок при перехресненні ядер клітин виникають у т. ч. подвійні розриви ДНК, що відіграють домінуючу роль в онкогенній трансформації клітин – виникненні вторинних пухлин радіаційного генезу та інших негативних наслідків. Отже, проблемою сучасної радіаційної онкології залишається мінімізація/подолання ранніх і пізніх променевих ускладнень [4].

Особливої уваги заслуговує ПТ пацієнтів онкогінекологічного профілю. За даними медичної статистики [5], саме ці захворювання мають тенденцію до зростання і омолодження. Крім того, при цих локалізаціях більше за все використовується ПТ, як у комбінованому так і в самостійному вигляді. При цьому слід враховувати, що лікування пізніх променевих уражень органів малого тазу (постпроменевий цистит, уретрит, проктит) залишається складним завданням, яке потребує, поряд з фізико-технічними характеристиками джерел ІВ, розроблення радіобіологічних критеріїв [6, 7]. Саме врахування основних радіобіологічних закономірностей забезпечить подальший прогрес радіаційної онкології [8, 9].

В умовах сучасної радіаційної онкогінекології широко використовуються випромінювання радіоізотопів, в тому числі в брахітерапевтичних установках.

Фізико-дозиметричні характеристики основних джерел випромінювання, що використовуються у променевій терапії онкогінекологічних хворих
Серед усіх штучних радіоактивних ізотопів найширше застосування знайшов кобальт-60 (^{60}Co). І хоча

tion (IR). The ability to reproduce the isosurface (constant-value surface) therapeutic dose in accordance with the contour of irradiation target, uniform distribution of the absorbed IR energy throughout the irradiated target, as well as achieving the dose distribution with maximum value in clinical target along with minimum radiation burden on the surrounding organs and tissues are the key advantages of conformal RT [1–3]. However, even under such conditions it is almost impossible to avoid the radiation injury of healthy tissues in the environment of malignancy as a result of RT. Just the mentioned above together with the «leaching» of toxic active products of radiation decomposition of cancer cells into bloodstream are the negative side effects leading to genetic, structural, and metabolic abnormalities, including chromosomal instability, oxidative stress, and other disorders. It is known that there are no biological barriers or membranes for IR, unlike chemical agents. Double breaks in DNA occur among other events in the tracks of accelerated particles penetrating cell nuclei, which play a dominant role in malignant transformation of the cells i.e. in emergence of radiation induced secondary tumors and other negative consequences. Thus, minimization and overcoming of early and late RT complications remain the key issues in contemporary radiation oncology [4].

The RT application in gynecological cancer patients deserves a special attention. According to the medical statistics data [5] such cancer cases tend to grow and rejuvenate. And RT is most of all used both independently and in combination treatment of such kind of cancer. It should be borne in mind that the treatment of late radiation damage of pelvic organs (radiation cystitis, urethritis, proctitis) remains a challenge requiring the development of radiobiological criteria along with physical and technical characteristics of the IR sources [6, 7]. Just the consideration of basic radiobiological consisted patterns will ensure further progress in radiation oncology [8, 9].

Radioisotope radiation sources is widely used in contemporary radiation gynecologic oncology including the brachytherapeutic installations.

Physical and dosimetry characteristics of the main radiation sources used in radiation therapy in gynecologic oncology practice
Cobalt-60 (^{60}Co) is most widely used among all artificial radioactive isotopes. And although it is

цей радіоізоотоп поступово витісняється зі стандартної ПТ прискорювачами джерел ІВ, він все ще залишається затребуваним у гамма-ножах і брахітерапії онкологічних хворих. Ізоотоп ^{60}Co характеризується високою питомою активністю та енергією гамма-випромінювання, зручним періодом напіврозпаду і наявністю лише одного природнього стабільного ізоотопу. Фактично джерела гамма-випромінювання на базі ^{60}Co є еталоном для визначення величини відносної біологічної ефективності, порівняння характеру калібрувальних кривих «доза-ефект» тощо [6, 10]. Як зазначено вище, ^{60}Co має досить зручний період напіврозпаду – 5,27 року. З одного боку, чим більший період напіврозпаду, тим довше працює джерело, та з іншого – тим складнішим і дорожчим є процес його захоронення. У випадку ^{60}Co типовий пенал для панорамного опромінювача, який на початку містить близько 6000–8000 Ки (100 г кобальту питомою активністю 60–80 Ки/г) через 20 років використання має 431–576 Ки і може бути вилучений з категорії радіоактивних відходів через 120–130 років, тобто не потребує дорогого підземного захоронення, а тільки дотримання відповідних умов зберігання.

В умовах сучасної радіаційної онкології ^{60}Co використовується у пристрої гамма-ніж для проведення радіохірургічного лікування пухлин головного мозку. Технічно установка складається з декількох сотень колімованих джерел гамма-випромінювання, закритих поглинаючою шторкою, розміщеною навкруг голови пацієнта. Для терапії промені точкових джерел перетинаються на пухлині, тим самим створюючи у цьому місці необхідну потужність дози. Саме для гамма-ножа потрібен ^{60}Co з високою питомою активністю. Перевагою ^{60}Co також є висока енергія гамма-випромінювання, здатна глибоко проникати практично в будь-які матеріали та при цьому мати високу іонізуючу активність на відміну від багатьох інших медичних ізоотопів.

Водночас відомо, що проведення брахітерапії має формувати, відтворювати і забезпечувати високу точність дозових розподілів при опроміненні злоякісних новоутворень із дотриманням безпеки медичного персоналу. Для ефективності брахітерапії необхідно, щоб джерело гамма-випромінювання відповідало наступним вимогам: енергія випромінювання в межах 0,2–0,5 МеВ, висока питома активність, малі габарити, період напіврозпаду, що відповідає прийнятній періодичності процесу перезарядки. Проте джерела випромінювання, які на сьогодні застосовуються, не відповідають повністю цим вимогам. Тому при виборі радіонукліда для брахітерапевтичних апаратів допуска-

gradually being displaced from the standard RT practice by the accelerator-bases IR sources, it still remains used in gamma knives and cancer brachytherapy. High specific activity and energy of γ -radiation, convenient half-life value and presence of only one natural stable isotope characterize the ^{60}Co . In fact, the sources of γ -radiation based on ^{60}Co are a standard in the relative biological efficiency assay, comparing the «dose-effect» calibration curves etc. [6, 10]. As mentioned above, the ^{60}Co has a very convenient half-life value of 5.27 years. On the one hand, the higher half-life, for a longer time the source works, but on the other hand its disposal is more difficult and expensive. In case of ^{60}Co a typical canister for the panoramic irradiator which initially contains about 6,000–8,000 Ci (100 g of cobalt with a specific activity of 60–80 Ci/g) after 20 years of use contains 431–576 Ci of activity and can be declassified from category of radioactive waste after 120–130 years, i.e. requires no expensive underground radwaste repository, but only compliance with the appropriate storage conditions.

In modern radiation oncology the ^{60}Co is used in gamma-knife devices applied in radiosurgery of brain tumors. Technically the installation consists of several hundred collimated γ -radiation sources covered by an absorbing curtain placed around the patient's head. In therapeutic procedure the rays from point sources intersect at the tumor forming thereby a required dose rate at this area. The ^{60}Co with high specific activity is just required for the gamma-knife function. High energy of γ -radiation is also an advantage of ^{60}Co as the γ -rays then can penetrate deeply into almost any material, having at the same time high ionizing activity unlike many other isotopes applied in healthcare.

At the same time, it is known that brachytherapy should form, reproduce and ensure the high accuracy of dose distributions in a course of malignant neoplasm irradiation along with providing the safety of medical personnel. To provide effective brachytherapy the γ -radiation source is to meet some specific requirements, namely the radiation energy in the range of 0.2–0.5 MeV, high specific activity, small size, and half-life corresponding to the acceptable frequency of recharging. However, the radiation sources currently in use do not fully meet these requirements. Therefore, when choosing a radionuclide for the brachytherapy devices a

ють компроміс з урахуванням конкретних умов використання: призначення апарату, необхідна потужність дози, допустимі розміри джерела, організаційні умови перезарядки, система радіаційного захисту хворих і обслуговуючого персоналу.

Іншим важливим і широким застосуванням ^{60}Co в медицині є брахітерапія, а саме — введення в пухлину одного чи декількох джерел для внутрішнього опромінення, особливо в тих клінічних випадках, коли необхідне джерело з гамма-випромінюванням високої енергії. Саме в таких випадках ^{60}Co має переваги меншого променевого навантаження на оточуючі пухлину органи і тканини, а тому надає можливість підведення більших доз для опромінення, порівняно з дистанційним методом.

У сучасних брахітерапевтичних установках з високою потужністю дози іонізуючого випромінювання виправдано використовують джерела радіоізоотопу іридію-192 (^{192}Ir) (з активністю 5–10 Ки) [11–13]. Такі джерела стають все більш затребуваними, незважаючи на відносно невеликий період напіврозпаду ізотопу (73,83 доби), що відповідно обумовлює необхідність частішої перезарядки апарату (3–4 рази на рік). Але при активній організації технічного обслуговування вказаний недолік може бути усуненим. Визначені основні переваги ^{192}Ir . Це відносно низька середня енергія його гамма-випромінювання (0,38 MeV), завдяки чому можна різко знизити масу сховища, а головне, з клінічної точки зору, запропонувати різні тіньові екрани для ефективного локального захисту життєво важливих органів і тканин. Крім того, більш висока питома активність ^{192}Ir (450 Ки/г) дозволяє використовувати джерела менших розмірів, забезпечуючи при цьому опромінення з високою потужністю дози (> 12Гр/год). Велике значення має наявність малого діаметру джерела ^{192}Ir (1,1 мм), що дозволяє створити тонкі аплікатори діаметром 3 мм, установка яких часто не потребує проведення анестезії. Також значну роль відіграє те, що період напіврозпаду ^{192}Ir коротший, порівняно з ^{60}Co , у 22 рази і його можна призначати при фракціонованому режимі опромінювання. Враховуючи те, що ^{192}Ir має короткий час сеансу, з його допомогою можна пролікувати більшу кількість пацієнтів, ніж за той же час при застосуванні, наприклад, джерел випромінювання ^{60}Co .

Розробка сучасних автоматизованих систем доставки джерела іонізуючого випромінювання, що знаходиться під контролем комп'ютера, дозволяє виконувати брахітерапію в імпульсному режимі. Наявність інтервалів між імпульсами надає хворому де-що більший ступінь свободи, а медичному персона-

лом компромісний розв'язок робиться з урахуванням конкретних умов використання: мети використання апарату, необхідна потужність дози, допустимі розміри джерела, організаційні умови перезарядки, система радіаційного захисту хворих і персоналу.

Іншим важливим і широким застосуванням ^{60}Co в медицині є брахітерапія, а саме — введення в пухлину одного чи декількох джерел для внутрішнього опромінення, особливо в тих клінічних випадках, коли необхідне джерело з гамма-випромінюванням високої енергії. Саме в таких випадках ^{60}Co має переваги меншого променевого навантаження на оточуючі пухлину органи і тканини, а тому надає можливість підведення більших доз для опромінення, порівняно з дистанційним методом.

У сучасних брахітерапевтичних установках з високою потужністю дози іонізуючого випромінювання виправдано використовують джерела радіоізоотопу іридію-192 (^{192}Ir) (з активністю 5–10 Ки) [11–13]. Такі джерела стають все більш затребуваними, незважаючи на відносно невеликий період напіврозпаду ізотопу (73,83 доби), що відповідно обумовлює необхідність частішої перезарядки апарату (3–4 рази на рік). Але при активній організації технічного обслуговування вказаний недолік може бути усуненим. Визначені основні переваги ^{192}Ir . Це відносно низька середня енергія його гамма-випромінювання (0,38 MeV), завдяки чому можна різко знизити масу сховища, а головне, з клінічної точки зору, запропонувати різні тіньові екрани для ефективного локального захисту життєво важливих органів і тканин. Крім того, більш висока питома активність ^{192}Ir (450 Ки/г) дозволяє використовувати джерела менших розмірів, забезпечуючи при цьому опромінення з високою потужністю дози (> 12Гр/год). Велике значення має наявність малого діаметру джерела ^{192}Ir (1,1 мм), що дозволяє створити тонкі аплікатори діаметром 3 мм, установка яких часто не потребує проведення анестезії. Також значну роль відіграє те, що період напіврозпаду ^{192}Ir коротший, порівняно з ^{60}Co , у 22 рази і його можна призначати при фракціонованому режимі опромінювання. Враховуючи те, що ^{192}Ir має короткий час сеансу, з його допомогою можна пролікувати більшу кількість пацієнтів, ніж за той же час при застосуванні, наприклад, джерел випромінювання ^{60}Co .

Розробка сучасних автоматизованих систем доставки джерела іонізуючого випромінювання, що знаходиться під контролем комп'ютера, дозволяє виконувати брахітерапію в імпульсному режимі. Наявність інтервалів між імпульсами надає хворому де-що більший ступінь свободи, а медичному персона-

лу підвищує рівень радіаційної безпеки. Крім того, такий режим терапевтичного опромінення дозволяє вводити поправку на розпад радіоактивного ізотопу, що в свою чергу зводить до мінімуму побічні ефекти, які можуть негативно впливати на якість лікування.

Питання щодо рекомендацій безпечного опромінення при використанні імпульсного режиму продовжують фахівцями обговорюватися [13–16]. Слід зауважити, що будь-який відступ від режиму безперервного опромінення в бік з інтервалами може супроводжуватися радіобіологічними негативними наслідками. Це пов'язане з тим, що з кожним імпульсом потужність дози виявляється вищою і залишає менше шансів для репарації радіаційно-індукованих пошкоджень ДНК, у тому числі в клітинах здорових тканин із оточення пухлин. При використанні автоматизованих систем доставки джерела іонізуючого випромінювання з високою потужністю дози можливе потенційне підвищення радіорезистентності пухлини через неадекватність реоксигенації її клітин, що потрібно враховувати при плануванні променевої терапії.

При високоенергетичній брахітерапії з використанням ^{192}Ir дозиметрія слугує необхідною частиною програми забезпечення якості радіотерапії онкологічних хворих [17]. На даний час продовжується удосконалення технології внутрішньопорожнинної інструментальної дозиметрії, у тому числі дослідження можливостей її застосування при різних локалізаціях пухлин [18, 19].

Одним із плідних підходів до підвищення ефективності брахітерапії з використанням джерела ^{192}Ir є виконання радіобіологічної дозиметрії на основі тест-системи лімфоцитів периферичної крові (ЛПК) онкогінекологічних хворих з наступним цитогенетичним аналізом радіаційно-індукованих аберацій хромосом [20, 21]. Раніше нами встановлено [3], що у первинних хворих до початку курсу брахітерапії з джерелом ^{192}Ir загальна частота аберацій хромосом складала 6.6/100 метафаз (від 3.6 до 8.8 аберацій/100 метафаз), що вдвічі перевищувало значення здорового контролю. Після першої фракції локального опромінення хворих загальна частота аберацій хромосом складала вже 29.0/100 метафаз (від 18.0 до 37.0 аберацій/100 метафаз). У спектрі радіаційно-індукованих пошкоджень превалювали променеві маркери — дицентричні хромосоми з супроводжуючим парним фрагментом. Варіабельність індивідуальних значень цитогенетичних показників ЛПК після першої фракції опромінення хворих в однаковій дозі (5 Гр) свідчить про індивідуальну чутливість організму хворих до гамма-опромінення ^{192}Ir .

tion safety to the medical staff. Therewith, this mode of therapeutic exposure allows making a correction for the decay of radioactive isotope, which in turn minimizes side effects that can adversely impact the quality of treatment.

Issues regarding recommendations of the safe RT when using a pulsed mode continue to be discussed by the experts [13–16]. It should be noted that any deviation from the mode of continuous irradiation towards the interval mode might be accompanied by the radiobiological adverse effects. This is because the dose rate becomes higher with each pulse and leaves less chance to radiation-induced DNA damage repair, among other in healthy tissue cells surrounding the tumor. When using the automated delivery systems of ionizing radiation source with a high dose rate, a potential increase in tumor radioresistance can occur due to inadequate reoxygenation of its cells, which should be taken into account when planning the RT.

Dosimetry is an essential part of the program of ensuring the RT quality for cancer patients when using the high-energy ^{192}Ir -brachytherapy [17]. At present, the progress in technology of intracavitary instrumental dosimetry continues, including the study of its possible application in different tumor localization [18, 19].

Performing the radiobiological dosimetry based on a test system of peripheral blood lymphocytes (PBL) in gynecological cancer patients followed by the cytogenetic analysis of radiation-induced chromosome aberrations is one of the fruitful approaches to increase the ^{192}Ir -brachytherapy effectiveness [20, 21]. We have previously found [3] that in primary/naive patients the total incidence of chromosome aberrations before the course of ^{192}Ir -brachytherapy was 6.6 per 100 metaphases (from 3.6 to 8.8 aberrations per 100 metaphases), which was twice the value of healthy control. After the first fraction of local irradiation the total incidence of chromosome aberrations was 29.0 per 100 metaphases (from 18.0 to 37.0 aberrations per 100 metaphases). Radiation markers, namely the dicentric chromosomes with an accompanying paired fragment dominated in the spectrum of radiation-induced damage. The variability of individual values of cytogenetic parameters of PBL after the first TR fraction in the same dose (5 Gy) indicates the individual sensitivity of patients to the ^{192}Ir g-irradiation.

Клінічні аспекти терапевтичного опромінення онкогінекологічних хворих з використанням гамма-опромінення ^{192}Ir (власні дослідження)

На сьогодні доведено, що ефективність брахітерапії визначається безперервністю опромінення, створенням високої осередкової дози з рівномірним опроміненням всього патологічного об'єкту при мінімальній дії на оточуючі здорові тканини і життєво важливі органи, що дозволяє знизити частоту променевих ускладнень і досягти значного підвищення виживання хворих. У Національному інституті раку (НІР) накопичений великий досвід по використанню різних джерел іонізуючого випромінювання під час проведення брахітерапії при онкологічних захворюваннях. У сучасних європейських клініках перевага при брахітерапії надається використанню джерела ^{192}Ir , що дає змогу підвищувати ефективність променевої терапії і зменшувати її токсичність. Оскільки сьогодні вітчизняні клініки частково устатковані апаратами для внутрішньопорожнинної променевої терапії з джерелом випромінювання ^{192}Ir , з метою вивчення і порівняння біологічних ефектів ^{192}Ir з ефектами еталонного гамма-випромінювання ^{60}Co , нами у відділенні радіаційної онкології НІР проведено дослідження, яке включало обстеження та комплексне консервативне лікування 98 хворих на вторинний рак вагіни (ВРВ) II–III стадій, $T_{2-3}N_{0-1}M_0$. Середній вік пацієнтів складав $(57,3 \pm 5,2)$ років. Згідно з класифікацією TNM у 77,8 % хворих було встановлено III стадію захворювання. За морфологічною структурою у 93,6 % пацієнтів діагностовано епідермоїдний рак різного ступеня диференціації.

Після комплексного обстеження усім хворим проводили поєднану променеву терапію (ППТ): конформна дистанційна променева терапія (ДПТ) на апараті лінійний прискорювач електронів і контактна ПТ. Основній групі (37 хворих) на другому етапі опромінення проводили брахітерапію за допомогою високоенергетичного (HDR) апарату GammaMed з джерелами випромінювання ^{192}Ir . Контрольній групі (35 хворих на ВРВ), після ДПТ проводили HDR брахітерапію джерелами ^{60}Co . Відповідно до розробленого протоколу брахітерапію здійснювали за режимом опромінення: РОД 5 Гр двічі на тиждень до СОД 40 Гр.

При оцінці результатів клінічних досліджень встановлено, що застосування HDR брахітерапії з використанням іонізуючого випромінювання ^{192}Ir за визначеними методиками у хворих основної групи порівняно з пацієнтками контрольної групи, яким про-

Clinical issues in radiotherapy in gynecologic cancer patients using γ -radiation from the ^{192}Ir sources (own research)

Today it is proved that the effectiveness of brachytherapy depends on continuity of irradiation, delivering a high focal dose with uniform exposure of the entire pathological object with minimal radiation effect on the surrounding healthy tissues and vital organs, which reduces the incidence of radiation complications and significantly increases survival. The National Cancer Institute has accumulated extensive experience in the use of various sources of ionizing radiation during brachytherapy for cancer. In modern European clinics, the advantage of brachytherapy is given to the use of ^{192}Ir source, which allows to increase the effectiveness of radiation therapy and reduce its toxicity. Because today the domestic clinics are partially equipped with devices for intracavitary RT by the ^{192}Ir radiation sources. Therefore, in order to study and compare the biological effects of ^{192}Ir with the effects of the reference γ -radiation from ^{60}Co a study was conducted at the Department of Radiation Oncology of the National Cancer Institute. The study included examination and comprehensive conservative treatment of patients ($n = 98$) with stage II–III secondary vaginal cancer (SVC) $T_{2-3}N_{0-1}M_0$. The mean age of patients was (57.3 ± 5.2) years. According to TNM classification the disease stage III was established in 77.8 % of patients. According to morphological structure the epidermoid cancer of various degree of differentiation was diagnosed in 93.6 % of cases.

After a comprehensive examination the combined radiation therapy (CRT), namely conformal external beam radiation therapy (EBRT) on a linear electron accelerator unit and the contact RT were administered. Brachytherapy using a high-energy (HDR) device GammaMed with ^{192}Ir radiation sources was administered to the main group ($n = 37$) at the second stage of RT. The HDR brachytherapy with ^{60}Co sources was applied to the control group of SVC patients after the EBRT. According to the developed brachytherapy protocol the irradiation was administered in a mode of single boost (fraction) dose of 5 Gy – 2 times a week up to the total boost dose of 40 Gy.

When evaluating the study results it was found that the administration of HDR brachytherapy using ^{192}Ir radiation sources according to specific methodologies in the main group significantly increased the incidence and degree of vaginal

водили HDR брахітерапію з використанням іонізуючого випромінювання ^{60}Co , вірогідно збільшувало частоту і ступінь регресії карцином раку вагіни. Повна і часткова регресія у хворих на ВРВ після повного курсу ППТ збільшилась на 17,2 % в досліджуваній групі, порівняно з контрольною, де при при HDR брахітерапії застосували джерело випромінювання ^{60}Co . Через три місяці спостереження позитивна відповідь пухлини зареєстрована у 69,9 % пацієток I групи та у 49,6 % в контрольній групі, що на 20,3 % більше в порівнянні з контрольною групою. У жодної пацієтки впродовж лікування і в найближчі 3 місяці після його завершення не відмічено ранніх тяжких променевих ускладнень (вище II ступеня) з боку сечового міхура і прямої кишки.

Водночас слід відзначити зменшення проявів місцевої токсичності ППТ, а саме ранніх променевих реакцій з боку суміжних з пухлиною критичних органів у хворих основної групи, порівняно з пацієтками контрольної групи. Ця ситуація, найвірогідніше, зумовлена крутим спадом дози іонізуючого випромінювання, що притаманне джерелу ^{192}Ir , на відміну від джерела ^{60}Co .

ВИСНОВКИ

Таким чином, брахітерапія на сьогодні є найсучаснішим, високотехнологічним, ефективним і органозберігаючим компонентом радикального променевого лікування гінекологічного раку, який дозволяє підвищити результати лікування, і звести до мінімуму променеве навантаження на оточуючі пухлинне вогнище нормальні тканини. Сучасні високотехнологічні апарати для брахітерапії дають можливість формувати відтворення пухлинного осередку і забезпечити високу точність дозових розподілів при опроміненні злоякісних новоутворень. За допомогою джерел випромінювання ^{192}Ir високої потужності, порівняно з ^{60}Co , не тільки збільшується пропускна здатність лікування хворих, але й підсилюється регресія пухлин і зменшується частота променевих реакцій з боку критичних органів. На даний час нами виконуються радіобіологічні дослідження на генетичному, біохімічному, біофізичному і цитологічному рівнях соматичних клітин хворих з метою біоіндикації променевих уражень за дії радіоізоотопу ^{192}Ir . Продовження клінічних досліджень із радіобіологічним супроводом надасть можливість прогнозувати ранні та пізні променеві ускладнення і таким чином забезпечити персоналізований підхід до брахітерапії онкогінекологічних хворих з використанням джерела гамма-променів ^{192}Ir .

cancer regression compared with the control group receiving HDR brachytherapy using the ^{60}Co radiation sources. Complete and partial regression in SVC patients increased by 17.2 % in the main study group upon a full course of CRT by contrast with the control group where the ^{60}Co radiation sources were used in brachytherapy. Upon three months of the follow-up a positive tumor response was registered in 69.9 % of patients in the main group vs. 49.6 % in the control group featuring a 20.3 % difference. No early severe radiation complications (above degree II) from bladder and rectum were revealed in the RT course and within next 3 months upon its completion.

At the same time the decreased manifestations of CRT local toxicity, namely of early radiation reactions from the adjacent to the tumor critical organs are noteworthy in the main group compared with patients in the control group. This situation is most likely due to a dramatic drop in radiation dose delivered by the ^{192}Ir sources in contrast to the ^{60}Co ones.

CONCLUSION

Thus, brachytherapy today is the most advanced, technology intensive, effective, and organ-preserving method of the definitive RT in gynecological oncology. Brachytherapy administration therefore can improve treatment outcomes and minimize radiation exposure to normal tissues surrounding the tumor. Use of innovative brachytherapy devices makes it possible to form the spatial modeling of tumor area and ensure high accuracy of dose distributions when irradiating the malignant neoplasms. Use of the high-power ^{192}Ir radiation sources as against the ^{60}Co ones provides an increase in patient capacity (bed turnover) in RT units both with enhanced tumor regression and reduced incidence of radiation reactions from the critical organs. Currently we perform the radiobiological studies of somatic cells of cancer patients at the genetic, biochemical, biophysical, and cytological levels in order to receive the biological indication of radiation damage under the impact of ^{192}Ir isotope. Continuation of clinical trials with radiobiological support will provide an opportunity to predict the early and late radiation complications and thus to provide a personalized approach in brachytherapy of cancer patients using the ^{192}Ir sources of γ -rays.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- Eifel P. J., Berek J. S., Markman M. A. Cancer of the cervix, vagina, and vulva. In: V. T. Jr De Vita, T. S. Lawrence, S. A. Rosenberg. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. P. 1311-1344.
- External beam boost irradiation for clinically positive pelvic nodes in patients with uterine cervical cancer / T. Ariga, T. Toita, G. Kasuya et al. *J. Radiat. Res.* 2013. Vol. 54. P. 690–696.
- Використання іридію-192 при променевому лікуванні раку вагіни з радіобіологічним супроводом / В. С. Іванкова, Е. А. Дьоміна, Л. В. Матвієвська та ін. *Укр. радіол. журнал.* 2019. Т. XXVII, вип. 2. С. 97–102.
- Domina E., Philchenkov A., Dubrovska A. Individual response to ionizing radiation and personalized radiotherapy. *Crit. Rev. Oncog.* 2018. Vol. 23, no. 1–2. P. 69–92.
- Рак в Україні, 2017–2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / уклад. : З. П. Федоренко, Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак та ін.; гол. ред. О. О. Колесник. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України.* 2019. № 20. 104 с.
- Joiner M., Kogel A. Basic clinical radiobiology. 5th edn. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis Group, 2019. 350p.
- Дьоміна Е. А., Іванкова В. С. Роль радіобіології в удосконаленні методів променевої терапії онкологічних хворих. *Укр. радіол. журнал.* 2018, додаток № 2. С. 41–42.
- Дьоміна Э. А. Значение радиобиологических исследований в развитии лучевой терапии онкологических больных. *Радіологічний вісник. Інформ.-аналітичний бюлетень.* 2015. № 1–2 (54–55). С. 80-82.
- Шуленіна Л. В., Михайлов В. Ф., Раєва Н. Ф. МикроРНК в крові пацієнтів з раком передстатальної залози як можливий показатель ранніх ослонуєнь лучевої терапії. *Радиаци. биология. Радиоекология.* 2017. Т. 57, № 6. С. 598–607.
- Дьоміна Е. А. Залежність доза/ефект в радіаційній цитогенетиці людини. *Пробл. радіаційної медицини та радіобіології.* 2019. Вип. 24. С. 235–249.
- High-Dose rate brachytherapy using inverse planning simulated annealing for locoregionally advanced cervical cancer: a clinical report with 2-year follow-up / D. Kim, A. Wang-Chesebro, V. Weinberg, J. Pouliot et al. *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 75(5). P. 1329–1334.
- Особливості брахітерапії вторинного раку вагіни з урахуванням радіобіологічних аспектів / В. С. Іванкова, Е. А. Дьоміна, Л. В. Матвієвська та ін. *Укр. радіол. журнал.* 2017. Т. XXV, № 2. С. 123–127.
- Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations / R. Salani, F. J. Backes, M. F. Fung et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 204, no. 6. P.466–478. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.03.008>.
- Брахітерапія в ліченні раку влагалища / А. Д. Каприн, В. Н. Галкин, С. А. Иванов и др. *Biomed. Photon.* 2016. Т. 5, № 1. С. 22–26.

REFERENCES

- Eifel PJ, Berek JS, Markman MA. Cancer of the cervix, vagina, and vulva. In: De Vita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 1311-1344.
- Ariga T, Toita T, Kasuya G, Nagai Y, Inamine M, Kudaka W, et al. External beam boost irradiation for clinically positive pelvic nodes in patients with uterine cervical cancer. *J Radiat Res.* 2013;54: 690-696. doi: 10.1093/jrr/trs138.
- Ivankova VS, Domina EA, Matviyevska LV, Khrulenko TV, Baranovska LM. [Use of iridium-192 in radiotherapy of vaginal cancer with radiobiological support]. *Ukr Radiol J.* 2019;27(2):97-102. Ukrainian.
- Domina E, Philchenkov A, Dubrovska A. Individual response to ionizing radiation and personalized radiotherapy. *Crit Rev Oncog.* 2018;23(1-2):69-92. doi: 10.1615/CritRevOncog.2018026308.
- Fedorenko ZP, Mykhailivych YuY, Gulak LO, et al., contributors; Kolesnik OO, chief editor. [Cancer in Ukraine 2017-2018. Incidence, mortality, performance indices of the oncology service]. *Bul Nat Cancer Reg Ukr.* 2019;20:1-104. Ukrainian.
- Joiner M, Kogel A. Basic clinical radiobiology. 5th edn. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis Group; 2019. 350 p.
- Domina EA, Ivankova VS. [Role of radiobiology in improving the methods of radiation therapy of cancer patients]. *Ukr Radiol J. Annex.* 2018;2:41-42. Ukrainian.
- Domina EA. [Role of radiobiology research in radiotherapy development for cancer patients]. *Radiol Bull. Inform.-analyt Bull.* 2015;1-2(54-55):80-82. Russian.
- Shulenina LV, Mykhailov VF, Rayeva NF. [MicroRNA in the blood of the prostate cancer patients as a possible indicator of early complications of radiotherapy]. *Rad Biol Radioecol.* 2017;57(6):598-607. Russian.
- Domina EA. The dependence of dose-effects in human radiation cytogenetics. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2019;24:235-249.
- Kim D, Wang-Chesebro A, Weinberg V, Pouliot J, Chen LM, Speight J, et al. High-dose rate brachytherapy using inverse planning simulated annealing for locoregionally advanced cervical cancer: a clinical report with 2-year follow-up. *J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(5):1329-1334. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.002.
- Ivankova VS, Domina EA, Matviyevska LV, Khrulenko TV, Baranovska LM. [Peculiarities of brachytherapy of secondary vaginal cancer taking into account the radiobiological issues]. *Ukr Radiol J.* 2017;XXV(2):123-127. Ukrainian.
- Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, Goff BA. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):466-478. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.03.008>.
- Kaprin AD, Galkin VN, Ivanov SA, Solodkiy VA, Titova VA. [Brachytherapy in treatment of vaginal cancer]. *Biomed Photon.* 2016;5(1):22-26. Russian.

15. Кравець О. А., Морхов К. Ю., Новикова О. В., Хохлова С. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком влагалища. *Вестник ОНЦ, Москва*. 2014. № 4. 60 с.
16. Ultrasound guided conformal brachytherapy of cervix cancer: survival, patterns of failure, and late complications / K. Narayan, S. van Dyk, D. Bernshaw et al. *J. Gynecol. Oncol.* 2014. Vol. 25, no. 3. P. 206–213. doi:10.3802/jgo.2014.25.3.206.
17. Valentin J. Prevention of high-dose-rate brachytherapy accidents. ICRP Publication 97. *Ann. ICRP.* 2005. Vol. 35, no. 2. P. 1–51. doi: 10.1016/j.icrp.2005.05.002.
18. Степаненко В. Ф., Бирюков В. А., Каприн А. Д. и др. «ИН ВИ-ВО» дозиметрия при высокомоощностной брахитерапии рака предстательной железы с применением ¹⁹²Ir: Сравнение распределения планируемых и измеренных доз при внутриволокнистом размещении автономных люминесцентных микродозиметров. *Радиация и риск*. 2018. Т. 27, № 1. С. 77–83.
19. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику / А. Д. Каприн, В. Н. Галкин, Л. П. Жаворонков и др. *Радиация и риск*. 2017. Т. 26, № 2. С. 26–40.
20. Иванкова В. С., Демина Э. А. Проблемы резистентности опухолей в радиационной онкологии (клинические и радиобиологические аспекты). Киев : Здоров'я, 2012. 190 с.
21. Дьоміна Е. А., Іванкова В. С. Предиктори радіочутливості немалігнізованих клітин онкологічних хворих. *Укр. радіол. журнал*. 2018, додаток № 2. С. 39–40.
15. Kravets OA, Morhov KYu, Novikova OV, Khohlova SV. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with vaginal cancer]. *ONTz Bull.* 2014;4:1-60. Russian.
16. Narayan K, van Dyk S, Bernshaw D, Khaw P, Mileskin L, Kondalsamy-Chennakesavan S. Ultrasound guided conformal brachytherapy of cervix cancer: survival, patterns of failure, and late complications. *J Gynecol Oncol* 2014;25(3):206-213. doi:10.3802/jgo.2014.25.3.206.
17. Valentin J. Prevention of high-dose-rate brachytherapy accidents. ICRP Publication 97. *Ann ICRP.* 2005;35(2):1-51. doi: 10.1016/j.icrp.2005.05.002.
18. Stepanenko VF, Birukov VA, Kaprin AD, Petukhov A. [«In vivo» dosimetry for the high-power brachytherapy of prostate cancer using ¹⁹²Ir: comparison of distribution of planned and measured doses for intracavitary placement of autonomous luminescent microdosimeters]. *Radiation and Risk*. 2018;27(1):77-83. Russian.
19. Kaprin AD, Galkin VN, Zhavoronkov LP, Ivanov SA, Karyakin OB, Mardynskij YuS, et al. [The synthesis of basic and applied research as the basis for ensuring a high level of scientific results and their implementation in medical practice]. *Radiation and Risk*. 2017; 26(2):26-40. Russian.
20. Ivankova VS, Domina EA. [Problems of tumor resistance in radiation oncology (clinical and radiobiological issues)]. Kyiv, «Zdorovya» Publ. 2012. 190 p. Russian.
21. Domina EA, Ivankova VS. [Radiosensitivity predictors of non-malignant cells in cancer patients]. *Ukr Radiol J.* 2018;suppl 2;39-40. Ukrainian.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Іванкова Валентина Степанівна, доктор медичних наук, професор, завідувач науково-дослідного відділення радіаційної онкології, Національний інститут раку, м. Київ

Дьоміна Емілія Анатоліївна, доктор біологічних наук, професор, завідувач відділу біологічної дії іонізуючого та неіонізуючого випромінювання, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ

Хруленко Тетяна Валеріївна, кандидат медичних наук, лікар з променевої терапії відділення клінічної радіоонкології з блоком брахитерапії, Національний інститут раку, м. Київ

Барановська Лідія Михайлівна, кандидат медичних наук, завідувач відділення клінічної радіоонкології з блоком брахитерапії, Національний інститут раку, м. Київ

Грінченко Ольга Олександрівна, аспірант відділу біологічної дії іонізуючого та неіонізуючого випромінювання, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Valentina S. Ivankova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Radiation Oncology Department, National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Emilia A. Domina, Doctor of Biological Sciences, professor, Head of the Department of Biological Effects of Ionizing and Non-Ionizing Radiation, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Tetyana V. Khrulenko, Candidate of Medical Sciences, Radiation Therapist, Department of Clinical Radiooncology with Brachytherapy Unit, National Cancer Institute, Kyiv

Lidiia M. Baranovska, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Clinical Radiooncology with Brachytherapy Unit, National Cancer Institute, Kyiv

Olga A. Hrinchenko, graduate student of the Department of Biological Effects of Ionizing and Non-Ionizing Radiation, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine