

На правах рукописи

КОРОТКОВ Валерий Александрович

**КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ
ВНУТРИПОЛОСТНОЙ «IN VIVO» ДОЗИМЕТРИИ**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Обнинск – 2020

Работа выполнена в Медицинском радиологическом научном центре имени А.Ф. Цыба – филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: **Иванов Сергей Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор РАН.

Научный консультант: **Каприн Андрей Дмитриевич**, доктор медицинских наук, академик РАН.

Официальные оппоненты:

Титова Вера Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ткачёв Сергей Иванович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник радиологического отделения НИИ КиЭР, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 26 января 2021 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета Д.208.047.03 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: по адресу 249036, Калужская область, г. Обнинск, Королева 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4) и на сайте: www.nmicr.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 20__ года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Гуменецкая Юлия Васильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время общепризнанными радикальными методами радиологического лечения рака предстательной железы (РПЖ) являются брахитерапия (БТ) высокой и низкой мощности дозы, дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), а также их сочетание (Каприн А.Д., Мардынский Ю.С., 2017; Иванов С.А. с соавт., 2015; Каприн А.Д. с соавт., 2015; 2018).

Особенности расположения предстательной железы в непосредственной близости к мочевому пузырю, прямой кишке и уретре могут привести к проявлению лучевых осложнений в этих органах, рассматриваемых как органы риска. Это особенно характерно при проведении брахитерапии, когда источник излучения, расположенный вблизи облучаемых биологических структур характеризуются большим градиентом пространственного распределения дозы, а высокие значения поглощённых доз подводятся за 1–2 фракции.

Так, после брахитерапии РПЖ в монофракционном режиме стриктура уретры проявляется в поздние сроки (год и более) у 4% пациентов, а после мультифракционной БТ (4 фракции по 9,5 Гр в течение 48 часов) имеет место и более высокая частота лучевых осложнений со стороны мочеполовой системы (Merrick G. et al., 2000; 2002; 2008). Отмечается, что, несмотря на значительные успехи в радиотерапии РПЖ, некоторые пациенты, могут страдать от долгосрочных послетерапевтических побочных эффектов в мочеполовой системе, что существенно влияет на качество их жизни (WHO, 2008; Wiswanathan A.N., et al., 2010; Herschorn S. et al., 2014; Moltzahn F. et al., 2016).

В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) и Международной Комиссии по Радиологической защите (МКРЗ) подчеркивается актуальность инструментальной дозиметрии как существенного элемента программы обеспечения качества радиотерапии – в части снижения риска послетерапевтических лучевых повреждений (WHO. Radiotherapy Risk Profile, 2008; IAEA. Safety Report Series 17, 2000; Публикация 86 МКРЗ, 2000; Публикация 97 МКРЗ, 2005).

При брахитерапии, когда источник излучения вводится в опухоль и находится в непосредственной близости от очага облучения и критических органов,

применение методов измерения доз облучения при внутрисполостном размещении дозиметров особенно значимо, поскольку позволяет верифицировать расчетные дозиметрические планы лечения в условиях больших внутритканевых градиентов поглощенных доз. В случае БТ расхождения между планируемыми (расчетными) дозами и реальными дозами облучения опухоли, нормальных органов и тканей могут иметь место не столько из-за возможных человеческих ошибок при дозиметрическом планировании, но, прежде всего, – в результате непредсказуемых вариаций геометрии и подвижности органов и тканей пациента, их возможных смещениях и, соответственно, – вариациями расстояний между планируемыми и реальными расстояниями «источник – облучаемая ткань» в ходе сеансов облучения. Таким образом, одним из решающих факторов для клинической реализации технологии «*in vivo*» дозиметрии (ИВД) при брахитерапии является возможность внутрисполостного неинвазивного размещения дозиметров в органах риска, что требует миниатюрности детекторов. Важным обстоятельством является также автономность дозиметров, то есть, – отсутствие мешающих кабельных соединений с регистрирующими системами. Весьма перспективным для этих целей является применение явления радиационно обусловленной стимулированной люминесценции в природных или синтетических люминесцентных микродозиметрах, как это используется для целей ретроспективной дозиметрии при неконтролируемом (аварийном) облучении людей (Степаненко В.Ф., 2009; 2015; Bailiff I.K., Stepanenko V.F., 2005; Kerr C.D. et al., 2015; Степаненко с соавт. 2015; 2018; 2019).

В связи с изложенным, разработка и апробация технологии клинического применения инструментального «*in vivo*» неинвазивного метода измерений пространственного внутрисполостного распределения поглощенной дозы в уретре и прямой кишке с применением автономных люминесцентных микродозиметров при высокоомощностной брахитерапии рака предстательной железы, когда имеет место большой пространственный градиент поглощенной дозы, весьма актуальна как для принятия адекватных мер в отношении возможных лучевых осложнений с целью улучшения качества жизни пациентов, так и для коррекции дозиметрических планов лечения – как элемент системы контроля качества БТ.

Цель исследования. Улучшение результатов лечения больных раком предстательной железы за счет персонализированного выявления и купирования поздних лучевых повреждений после высокомогностной брахитерапии с учетом данных неинвазивной внутриволостной «in vivo» дозиметрии в сравнении с планируемыми (расчетными) дозами облучения критических органов.

Задачи исследования

1. Испытать и реализовать в клинических условиях метод автономной внутриволостной инструментальной «in vivo» дозиметрии в его неинвазивном варианте – как элемента системы обеспечения дозиметрических гарантий качества высокомогностной брахитерапии, проводимой по поводу лечения рака предстательной железы.

2. Сравнить результаты «in vivo» дозиметрии в органах риска с расчетными (планируемыми) дозами облучения. Определить частоту и величины расхождений этих данных.

3. Провести выявление, анализ развития и купирование лучевых повреждений в зависимости от результатов сравнения измеренных и расчетных поглощенных доз в органах риска.

4. Разработать рекомендации по купированию возможных лучевых повреждений после брахитерапии и корректировке дозиметрического планирования при мультифракционной схеме высокомогностной БТ РПЖ.

Научная новизна и практическая значимость работы

Реализован в клинических условиях оригинальный неинвазивный метод внутриволостной автономной «in vivo» дозиметрии с применением герметичных гибких сборок автономных люминесцентных микродозиметров для измерений пространственного распределения поглощенных доз при проведении высокомогностной брахитерапии рака предстательной железы, позволяющий персонализировано верифицировать расчетные (планируемые) дозы облучения органов риска (уретра, прямая кишка).

В результате проведенного сравнения данных «in vivo» дозиметрии при высокомогностной брахитерапии РПЖ с расчетными (планируемыми) дозами в

органах риска показано, что измеренные дозы, как правило, хорошо согласуются с расчетными дозами вблизи очага. Вместе с тем, измеренные дозы в органах риска (в уретре, прямой кишке) в ряде случаев отличаются от расчетных доз. При этом имеют место как превышения измеренных дозы над расчетными, так и случаи, когда измеренные дозы оказываются ниже расчетных доз.

Отслеживание ближних и отдаленных последствий результатов брахитерапии РПЖ показало полезность разработанной клинической технологии внутрисполостной «*in vivo*» люминесцентной дозиметрии при высокомогностной брахитерапии РПЖ источником ^{192}Ir , когда имеет место большой пространственный градиент дозы в зависимости от расстояния «очаг-орган интереса (риска)». Это важно не только для принятия персонализированных адекватных лечебных мер при наличии лучевых осложнений, но и для совершенствования дозиметрического планирования брахитерапии – как элемента системы дозиметрического контроля качества БТ.

Разработанная клиническая технология неинвазивной внутрисполостной «*in vivo*» дозиметрии с применением люминесцентных микродозиметров успешно применяется в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и может быть использована в радиологических клиниках, проводящих брахитерапию РПЖ.

Предмет и объект исследования

Объектом исследования являются пациенты с морфологически подтвержденным локализованным раком предстательной железы стадий T1-3N0M0 с показаниями к высокомогностной брахитерапии, в сочетании или без ДЛТ, с последующим клиническим наблюдением получением и анализом клинимофологических данных в отношении возможных лучевых осложнений.

Предметом исследования являются: возможность и технология клинической реализации для указанной группы пациентов метода «*in vivo*» неинвазивных измерений пространственного внутрисполостного распределения поглощенной дозы в органах риска с применением сборок автономных люминесцентных микродозиметров; контроль и улучшение качества БТ, а именно персонализиро-

ванное выявление и купирование лучевых осложнений на основе сравнительного анализа пространственных распределений измеренных и расчетных доз облучения критических органов при брахитерапии РПЖ, оценке полученных клинических данных для группы пациентов, включенных в исследование.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Реализованная в клинических условиях технология внутриполостной автономной «in vivo» дозиметрии с применением герметичных гибких сборок люминесцентных микродозиметров для измерений пространственного распределения поглощенных доз при брахитерапии рака предстательной железы является неинвазивной и позволяет проводить измерения пространственного распределения поглощенных доз в органах риска (в уретре и в прямой кишке) при высокомоощностной (^{129}Ir) БТ РПЖ.

2. Результаты инструментальной верификации расчетных (планируемых) доз показывают, что, как правило, измеренные дозы хорошо согласуются с расчетными дозами вблизи очага. Однако измеренные дозы в органах риска (уретра, прямая кишка) в ряде случаев достоверно отличаются от расчетных – как в сторону больших величин, так и в сторону меньших величин по сравнению с планируемыми дозами.

3. Клиническая реализация инструментальной технологии внутриполостной «in vivo» дозиметрии, в сочетании с системой отслеживания ближних и отдаленных последствий высокомоощностной брахитерапии РПЖ, показала свою полезность для персонализированного выявления лучевых осложнений и принятия адекватных мер по их купированию; этот метод позволяет верифицировать планируемые (расчетные) дозы облучения в критических органах и может быть применен для корректировки дозиметрических планов при мультифракционной брахитерапии.

Внедрение результатов работы в практику. Клиническая технология неинвазивной инструментальной верификации расчетных (планируемых) доз облучения критических органов с применением внутриполостных сборок автономных люминесцентных микродозиметров, в сочетании с основанным на дозиметрических данных целенаправленным мониторингом состояния пациентов в

отношении возможных лучевых осложнений, успешно используется на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба для персонализированного улучшения качества высоко-мощностной внутритканевой брахитерапии по поводу лечения рака предстательной железы.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов настоящей работы определяется: достаточным объемом выборки пациентов (52 пациента); тщательным документированием всех клинических данных в процессе их получения; использованием современных, адекватных поставленным целям и задачам методов исследования; корректными методами статистической обработки данных.

Материалы и результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на конференции «Радиобиологические основы лучевой терапии» (г. Обнинск, 2017 г.), конференции «Радиация и организм» (г. Обнинск, 2017 г.), I Всероссийском конгрессе РАТРО «Новые технологии в лучевой терапии и ядерной медицине. Перспективы развития» (г. Сочи, 2017 г.) и на V Научно-практической конференции с международным участием «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» (г. Москва, 2018 г.).

Апробация диссертации состоялась на заседании научной конференции МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 8 апреля 2020 года.

Публикации. По теме диссертации в российских и зарубежных изданиях опубликовано 7 печатных работ, из них пять – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных результатов диссертационных исследований.

Личный вклад автора. Автор лично участвовал в постановке цели и задач диссертационной работы, создании дизайна исследования.

В ходе работы автором проведена апробация и реализация клинической технологии внутрисполостной неинвазивной инструментальной дозиметрии органов риска с использованием люминесцентных микродозиметров при проведении высокомощностной брахитерапии РПЖ.

По результатам выполненного автором сравнительного анализа пространственных распределений измеренных и расчетных доз в органах риска у всех включенных в исследование пациентов, им проведены клинические исследования состояния мочевого пузыря, уретры и прямой кишки, а в случаях выявления лучевых осложнений определены характер, объем и границы поражения исследуемых органов, выполнено лечение выявленных осложнений.

Автор провел статистическую обработку, систематизацию и анализ полученных данных с последующим представлением результатов исследования в публикациях и докладах.

Структура и объем диссертации. Диссертация построена по классическому типу, состоит из введения, обзора литературы, главы с результатами собственных исследований, заключения, выводов, списка использованной литературы и трех приложений. Работа изложена на 106 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами, 41 рисунком. Список литературы включает в себя 48 отечественных и 102 зарубежных источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 52 пациента с морфологически подтвержденным локализованным раком предстательной железы стадий T1-3N0M0. Этим пациентам в период с 2016 по 2019 гг. в МРНЦ им. А.Ф. Цыба проведена высокомоментная брахитерапия, в сочетании или без ДЛТ, и выполнен последующий клинический мониторинг в отношении возможных лучевых осложнений. Критерием отбора больных для исследования явилось: наличие гистологически подтвержденного рака предстательной железы без отдаленных метастазов и не распространяющегося на соседние органы. Объем предстательной железы более 60 см³ и нарушения мочеиспускания были критериями не включения.

Процедура высокомоментной брахитерапии выполнялась на аппарате GammaMed plus производства компании Varian. При формировании дозиметрического плана терапии расчеты доз проводились с использованием программы

BrachyVision. Рассчитывалась доза в запланированном объеме облучения и пространственное распределение доз облучения в критических органах (уретра, прямая кишка).

У всех пациентов была проведена неинвазивная внутриполостная «in vivo» дозиметрия с использованием сборок автономных люминесцентных микродозиметров для измерений пространственных распределений поглощенных доз, пришедшихся на органы риска (уретра, прямая кишка).

После облучения микродозиметры извлекались из дозиметрическихборок для измерений накопленных доз и анализа с целью получения инструментальной информации о пространственном распределении доз облучения в критических органах для последующего сравнения с расчетными (планируемыми) дозами.

Измерения тканезквивалентных люминесцентных микродозиметров LiF:(Mg,Ti) проводили стандартным методом термостимуляции радиационно обусловленной люминесценции на полуавтоматическом люминесцентном ридере «Harshaw 3500» со встроенным стандартным калибровочным источником ионизирующего излучения.

Через 3 месяца всем пациентам, участвовавшим в исследовании, выполнялось контрольное обследование, включающее в себя анализ крови на ПСА, применение MPT и других инструментальных методов. Оценка качества жизни была проведена по шкалам (EORTIC), Quality of life (QOL), опросному листу International Prostate Symptom Score (IPSS).

Пациентам, у которых были выявлены статистически достоверные различия между расчетными и измеренными дозами проводились дополнительные диагностические исследования с целью контроля реакции тканей критических органов на полученную лучевую нагрузку.

Исследование мочевого пузыря, уретры и прямой кишки, выполнялось по стандартной методике, с помощью видеоэндоскопического комплекса EVIS EXERA III plus производства компании Olympus. Эндоскоп вводился в орган. Выполнялся осмотр в режиме белого света (WL), а также определялся объем и границы поражения исследуемого органа.

МРТ органов малого таза проводилось на высокопольном МР-томографе закрытого типа Siemens Magnetom Siphony, с напряжённостью (индукцией) магнитного поля 1,5 Тл.

Для обработки статистических данных были использованы приложения MicrisoftOffice «Excel» и «Statistica 8.0». Для этого использовались следующие величины:

- среднее значение (M);
- стандартное отклонение (SD).

Оценка достоверности отличий между количественными показателями проводилась с помощью t -критерия Стьюдента. Достоверность различий частот в изучаемых признаках оценивалась с помощью критерия χ^2 , и метода Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

При выборе методов статистического анализа полученных данных учитывались методологические требования Международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований».

Результаты исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, была проведена брахитерапия рака предстательной железы источником высокой мощности дозы (^{192}Ir) в монорежиме или в сочетании с дистанционной лучевой терапией:

- 10 человек получили курс высокомогностной брахитерапии по схеме 15 Гр 2 фракции с перерывом 2 недели, СОД = 30 Гр;
- 24 пациентам проведена высокомогностная брахитерапия в сочетании с ДЛТ, по схеме 15 Гр в режиме брахитерапии и 46 Гр ДЛТ;
- 16 пациентам была проведена высокомогностная брахитерапия в моно режиме, доза на предстательную железу составила 19 Гр;
- 2 пациентам была проведена брахитерапия в моно режиме с разовой очаговой дозой 18 Гр;

Средний возраст пациентов, участвующих в исследовании составил $67,2 \pm 6,8$ лет (от 53 до 81 года), медиана возраста составила 67 лет.

Отбор больных, которым планировалось проведение высокомогностной брахитерапии (^{192}Ir) подразумевал наличие локализованного или местнораспространенного рака предстательной железы, подтвержденного гистологическим исследованием, а также отсутствие регионарных и отдаленных метастазов. Все пациенты относились к группе промежуточного и неблагоприятно прогноза.

С учетом степени патоморфологической дифференцировки по шкале Глисон промежуточный и неблагоприятный прогноз был констатирован у 29 (55,8%) и 23 (44,2%) человек соответственно.

Следует отметить, что в исследовании преобладали пациенты пожилой возрастной группы, вследствие чего, они были отягощены патологией сердечно-сосудистой системы. Кроме того, в анамнезе у 3 пациентов было выполнено чреспузырное удаление аденомы предстательной железы по поводу доброкачественной гиперплазии. Одному пациенту ранее была выполнена трансуретральная резекция предстательной железы (ТУРП). В исследование были включены 2 пациента, которым была выполнена спасительная высокомогностная брахитерапия, так как ранее им провели брахитерапию источниками низкой мощности дозы на основе радиоизотопа ^{125}I , а одному из них дополнительно был проведен курс ДЛТ в областях парааортальных лимфоузлов и таза.

До начала лечения в МРНЦ им. А.Ф. Цыба, пациентам в различных медицинских учреждениях страны проводилась неоадьювантная гормональная терапия в режиме максимальной андрогенной блокады.

Следует отметить, что в четвертой группе находились пациенты, которым проводилась спасительная брахитерапия, поэтому была выбрана доза 18 Гр. Всего было выполнено 3 спасительных брахитерапии. Двое из них получили лечение по схеме 18 Гр однократно, а одному больному провели брахитерапию с РОД 15 Гр. Такой выбор был обусловлен результатами предшествующих вмешательств.

На этапах проведения процедуры брахитерапии высокой мощности дозы, всем пациентам проводилась внутриволостная инструментальная «in vivo» дозиметрия. Для оценки возможных токсических реакций дозиметрические изме-

рения проводились в прилегающих критических органах: уретре, мочевом пузыре и прямой кишке. Клиническая технология внутриволостной «in vivo» дозиметрии заключалась в том, что перед процедурой облучения каждому из пациентов вводили по две гибких сборки люминесцентных микродозиметров (размеры тканеэквивалентных $\text{LiF}:(\text{Mg},\text{Ti})$ микродозиметров – около 100 мкм, диаметр сборки с тканеэквивалентной герметичной оболочкой – около 1 мм при ее длине до 25 см): одна сборка устанавливалась внутрь катетера Фолея для введения в уретру, а вторая – вблизи поверхности трансректального датчика УЗИ. Для УЗИ визуализации расположенияборок микродозиметров использовались воздушные полости катетеров. Данная технология позволяет получить информацию о пространственном распределении измеренных доз по глубине размещения катетеров со сборками микродозиметров в органах риска (уретра и прямая кишка) и сравнить пространственные распределения измеренных доз с планируемыми дозами, рассчитанными для этих же локализаций. Измеренные и расчётные поглощенные дозы были проанализированы и систематизированы в виде таблиц и графиков пространственного распределения доз облучения.

Анализ результатов исследования на основе расчетных гистограмм «доза-объём»

В процессе брахитерапии проводился анализ разработанного плана лечения на основе расчетных гистограмм «доза-объём» (ГДО) или dose-volume histogram (DVH). С помощью гистограмм «доза-объём» определялись следующие характеристики дозовых распределений: минимальные и максимальные дозы, процент покрытия мишени, средние и максимальные дозы на критические органы. Анализ этих данных был необходим для оценки плана лучевого лечения, при котором достигалось оптимальное распределение доз. Контролировались следующие показатели ГДО: V100 на предстательную железу, максимальные дозы на уретру и прямую кишку.

На графике представлено распределение числа включенных в исследование пациентов по степени покрытия объемов мишеней (в %) ста процентами планируемой дозы (V100) (рисунок 1).

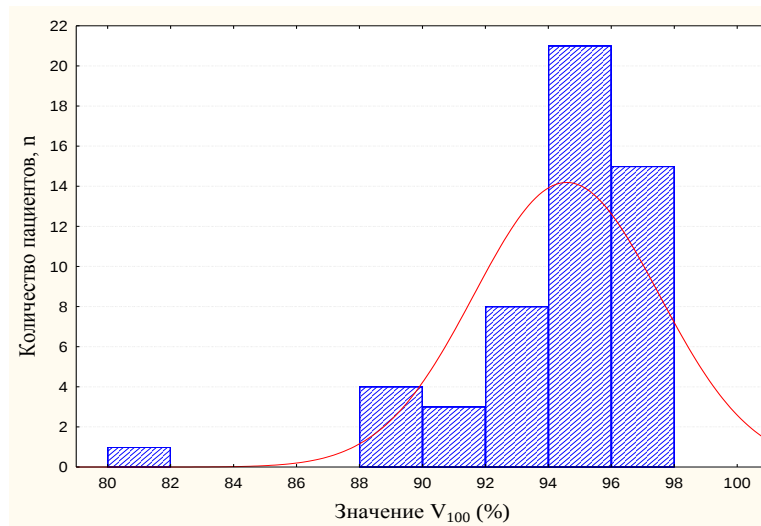


Рисунок 1 – Распределение числа включенных в исследование пациентов по степени покрытия объемов мишеней (в %) ста процентами планируемой дозы (V100)

Как следует из рисунка, большая часть планов обеспечивает хорошее покрытие РТВ и находится на уровне выше 94%. Среднее значение данного параметра находится на уровне $94,5 \pm 2,9\%$. Для одного пациента, покрытие мишени которого составило 81,6% в связи с рядом обстоятельств. Данному пациенту проводили спасительную брахитерапию после уже проведенной ранее низко-мощностную БТ с ^{125}I и последующей трансуректальной резекцией простаты (ТУРП). В связи с этим объем его предстательной железы был достаточно мал и составлял 15 см^3 . Данный факт, а также наличие уже установленных источников низкой мощности дозы препятствовали установке игл с источником ^{192}Ir и достижению хорошего покрытия при сбережении уретры (которая в свою очередь занимала значительный объем железы).

Помимо оценки покрытия органа мишени, необходимо учитывать воздействие излучения на критические органы. На рисунке 2 показано распределение максимальной расчетной дозы D_{max} в уретре (выраженной в процентном отношении к предписанной дозе в мишени) для всех включенных в исследование пациентов.

Из рисунка 2 следует, что у 80% процентов пациентов данный параметр удовлетворяет требованию $D_{\text{max}} < 125\%$ от дозы в очаге. Случаи превышения этого соотношения связаны с различными анатомическими особенностями. Так, например, проведенная ТУРП до брахитерапии приводит к большому дефекту уретры. Это в свою очередь, усложняет задачу установки игл и максимально эффективному планированию процедуры.

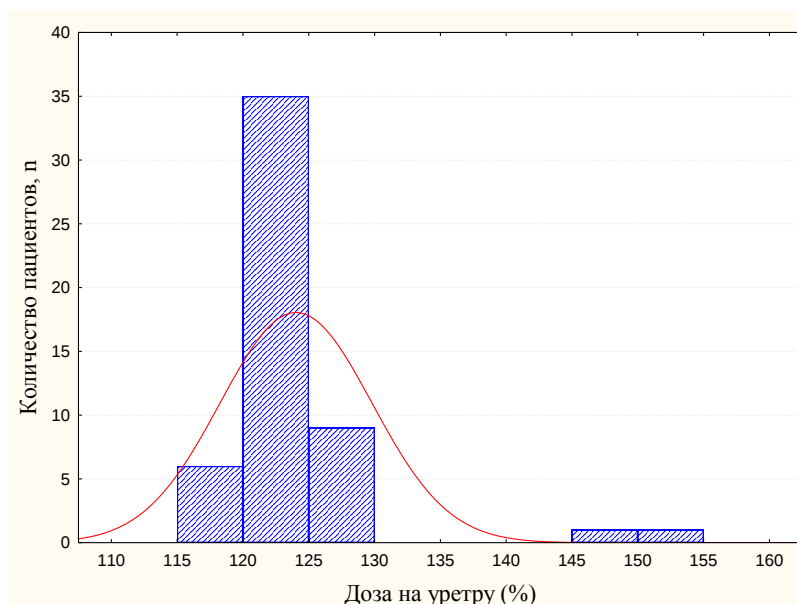


Рисунок 2 – Распределение расчетной максимальной дозы в уретре
(выраженной в процентном отношении к предписанной дозе)
у всех включенных в исследование пациентов

Кроме уретры, как органа риска, рассчитывались (планировались) максимальные дозы, приходящиеся на область прямой кишки, прилежащей к предстательной железе. Информация о лучевой нагрузке на этот орган важна для исключения возникновения лучевого ректита и более выраженных повреждений (свищ, язвы). Полученные результаты планирования представлены на рисунке 3.

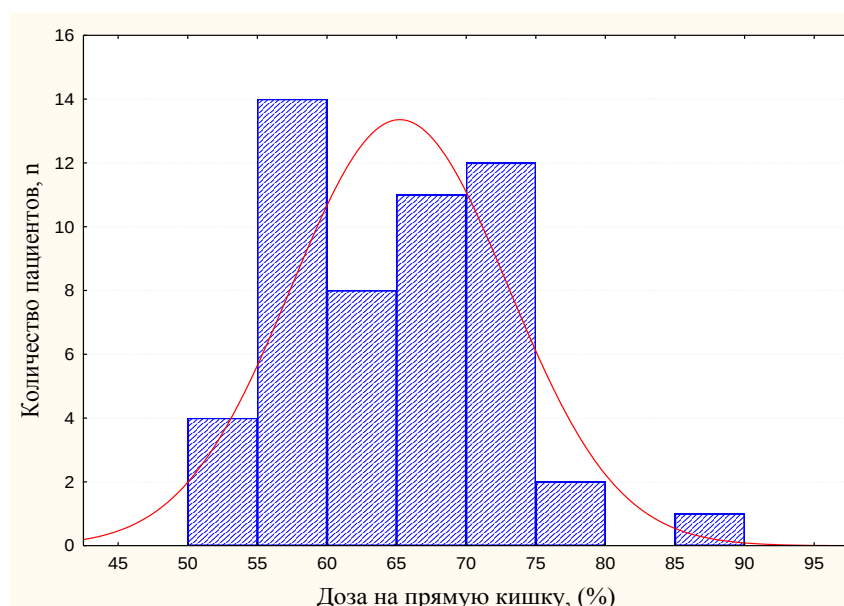


Рисунок 3 – Распределение максимальной расчетной дозы в прямой кишке
(выраженной в процентном отношении к предписанной дозе)
для всех включенных в исследование пациентов

Из представленных на рисунке 3 данных следует, что большая часть пациентов получила в среднем $65 \pm 7,7\%$ от предписанной дозы. Так как предельное значение поглощённой дозы на стенку прямой кишки не должно превышать 100% от предписанной дозы в очеге ($D_{\max} < 100\%$), то результат, отображённый на графике, говорит о низкой вероятности возникновения лучевых повреждений этого органа.

В качестве дозиметрического обеспечения гарантии качества проведения брахитерапии источником с высокой мощностью дозы, для верификации расчетных (планируемых) доз, был использован метод внутриполостной «in vivo» дозиметрии в органах риска.

Анализ результатов пространственного распределения поглощенных доз в органах риска, полученных методом «in vivo» внутриполостной автономной люминесцентной дозиметрии, в сравнении с распределениями расчетных (планируемых) доз облучения

Отработка клинической технологии внутриполостной автономной люминесцентной «in vivo» дозиметрии с применением люминесцентных микродозиметров LiF(Mg,Ti) была начата в 2016 году.

Следует отметить, что при исследованиях в лаборатории медико-экологической дозиметрии и радиационной безопасности дозиметрических характеристик люминесцентных микродозиметров LiF:(Mg,Ti) было установлено, что эти микродозиметры показывают очень хорошую линейность дозового отклика в диапазоне разовых доз от 1 Гр до 20 Гр:

$$I = K \cdot D,$$

где I – интегральный показатель (светосумма) интенсивности радиационно-обусловленной термостимулированной люминесценции, нКл; K – коэффициент пропорциональности, равный 1710 ± 31 нКл/Гр (погрешность соответствует 1SD); D – доза облучения, Гр.

Коэффициент линейной корреляции равен 0,9955 при $p < 0,0001$.

Поэтому максимальная величина погрешности (SD – стандартное отклонение) для инструментальных «in vivo» измерений микродозиметрами LiF:(Mg,Ti) не превышает 5% по отношению к величинам измеренных доз. Важно, что микродозиметры LiF:(Mg,Ti) могут использоваться многократно без потери точности.

Установлено наличие достоверных расхождений (превышающих 3 SD) между величинами измеренных и расчетных доз в уретре: у 19,2% от всех включенных в исследование пациентов (52 пациента) измеренные дозы достоверно превышают расчетные дозы на величину, превышающую трехкратную погрешность измерений (SD). Для прямой кишки процент таких расхождений значительно меньше и составляет 5,8%. Случаи, когда измеренные дозы были меньше на величину, превышающую трехкратную погрешность измерений (SD) составили 5,8% для уретры и 7,7% для прямой кишки.

По результатам «in vivo» дозиметрии были построены графики пространственного распределения измеренных и расчетных доз в уретре и прямой кишке (см. примеры на рисунках 4–6).

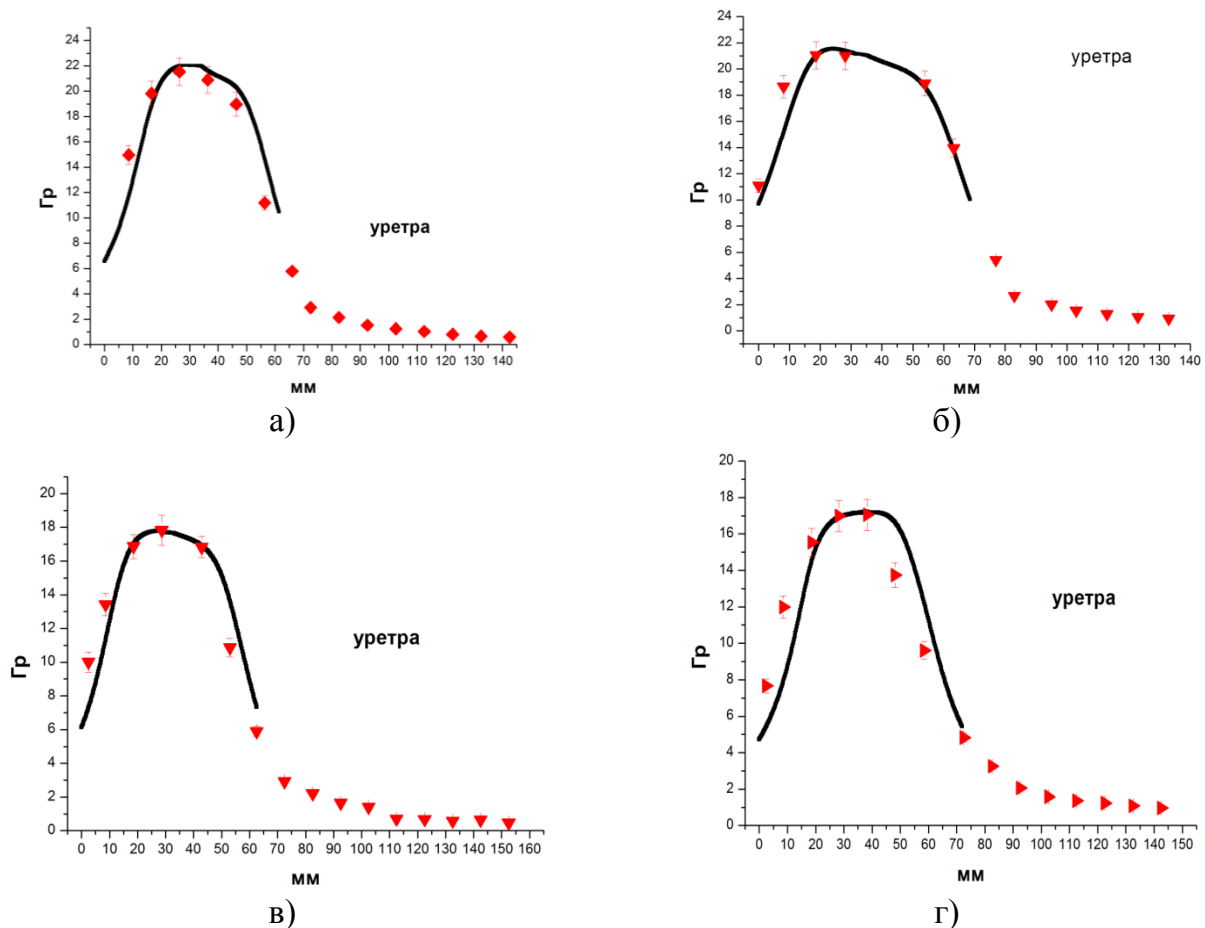


Рисунок 4 – Примеры пространственного распределения измеренных доз в уретре (вертикальная ось, Гр, обозначение – заполненные ромбы и треугольники) по сравнению с расчетными дозами (вертикальная ось, Гр, обозначение – сплошная линия) по глубине размещения микродозиметров в уретре (мм, горизонтальная ось) для случаев, когда измеренные дозы согласуются с расчетными в пределах 3 SD

Примечание. Указанные на рисунках погрешности измерений соответствуют двукратным погрешностям (SD) измеренных доз. Максимальная величина SD для измерений составляет не более 5% от величины измеренной дозы. Максимальная глубина нахождения микродозиметров соответствует обозначению «0» мм на горизонтальной оси: а) пациент СВИ; б) пациент ДВИ; в) пациент СНН; г) пациент ХСИ.

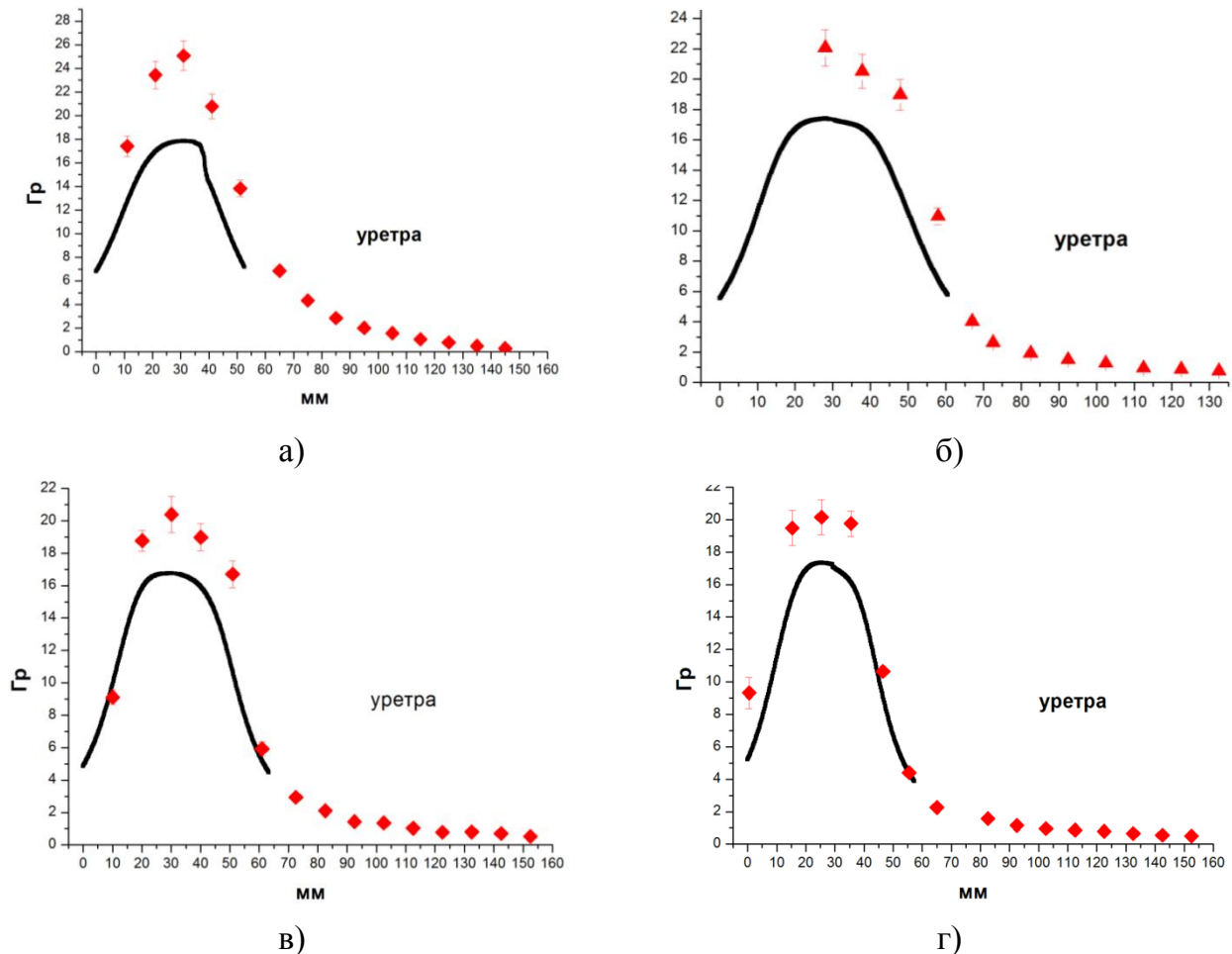
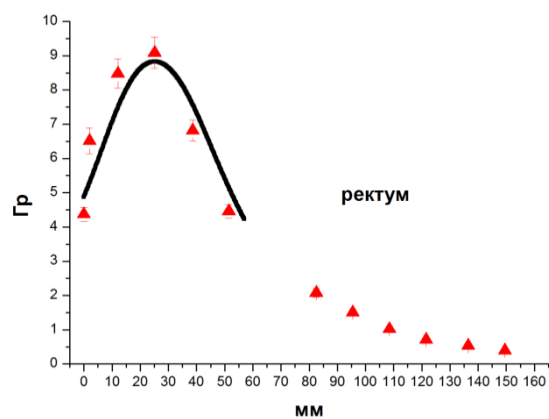
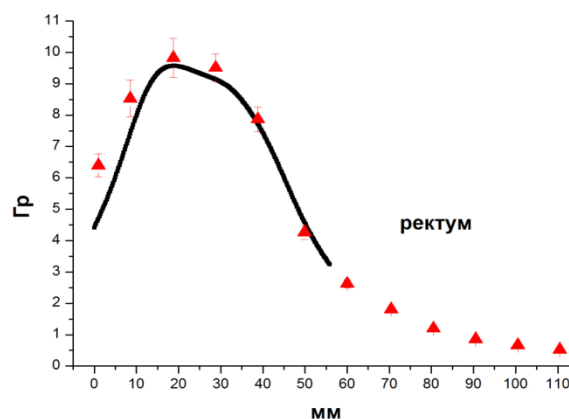


Рисунок 5 – Примеры пространственного распределения измеренных доз в уретре (вертикальная ось, Гр, обозначение – заполненные ромбы и треугольники) по сравнению с расчетными дозами (вертикальная ось, Гр, обозначение – сплошная линия) по глубине размещения микродозиметров в уретре (мм, горизонтальная ось) для случаев, когда максимальные измеренные дозы превышали расчетные дозы на трехкратную величину погрешности измеренных доз

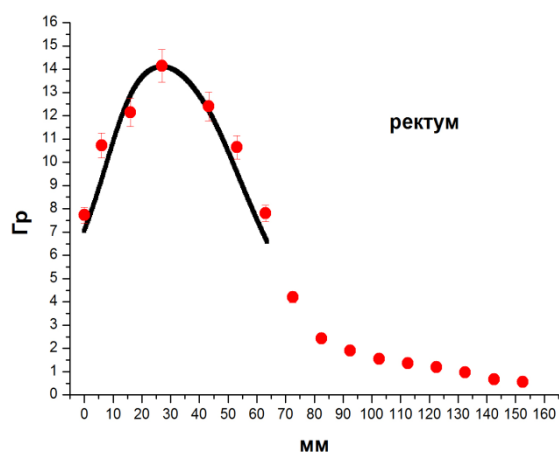
Примечание. Указанные на рисунках погрешности измерений соответствуют двукратным погрешностям (SD) измеренных доз. Максимальная величина SD для измерений составляет не более 5% от величины измеренной дозы. Максимальная глубина нахождения микродозиметров соответствует обозначению «0» мм на горизонтальной оси: а) пациент ВПВ; б) пациент ЯАВ; в) пациент КНА; г) пациент ШЮМ.



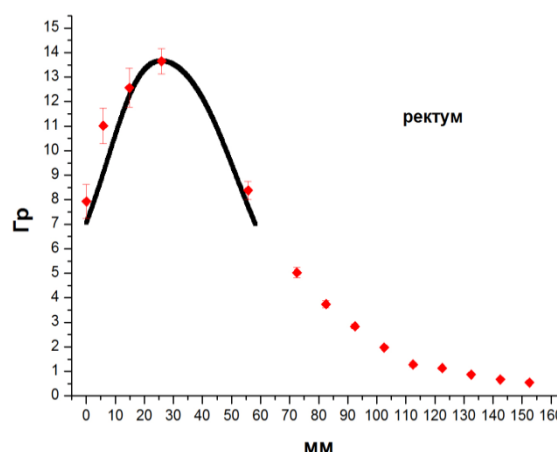
а)



б)



в)



г)

Рисунок 6 – Примеры пространственного распределения измеренных доз в прямой кишке (вертикальная ось, Гр, обозначение – заполненные ромбы, треугольники и окружности) по сравнению с расчетными дозами (вертикальная ось, Гр, обозначение – сплошная линия) по глубине размещения микродозиметров вдоль стенки прямой кишки (мм, горизонтальная ось) для случаев, когда измеренные дозы согласуются с расчетными дозами в пределах $3 SD$

Примечание. Указанные на рисунках погрешности измерений соответствуют двукратным погрешностям (SD) измеренных доз. Максимальная величина SD для измерений составляет не более 5% от величины измеренной дозы. Максимальная глубина нахождения микродозиметров соответствует обозначению «0» мм на горизонтальной оси: а) пациент РАА; б) пациент КВА; в) пациент ДВИ; г) пациент ГСБ.

Усреднение расхождений расчётных и измеренных доз (как в сторону превышения измеренных доз по сравнению с расчетными, так и в сторону меньших измеренных доз по сравнению с расчетными) у всех пациентов, включенных в

исследование (52 пациента), показывает, что средняя величина этих расхождений (по всем исследованным пациентам) составила 5,5%. Это свидетельствует о достаточно хорошем (в среднем по всем пациентам) согласовании результатов дозиметрического планирования и данных, полученных с помощью разработанного метода внутриволостной «in vivo» дозиметрии при высокомогностной брахитерапии рака предстательной железы с применением ^{192}Ir .

Результаты выявления лучевых повреждений у больных РПЖ после проведения брахитерапии в сопоставлении с данными дозиметрии

Несмотря на то, что средняя величина расхождений между измеренными и расчетными дозами (по всем включенным в исследование пациентам) составила 5,5%, у отдельных пациентов выявлены достоверно значимые расхождения между величинами измеренных и расчетных доз в уретре. Так, у 19,2% от всех включенных в исследование пациентов измеренные дозы в этом органе достоверно превышают расчетные доз на величину, превышающую трехкратную погрешность измерений (SD). Для прямой кишки процент таких расхождений значительно меньше и составляет 5,8%.

Случаи, когда измеренные дозы были меньше на величину, превышающую трехкратную погрешность измерений, составили 5,8% для уретры и 7,7% для прямой кишки по отношению к общему числу лиц, включенных в исследование.

Необходимо особо подчеркнуть, что, несмотря на то, что общее число расхождений в сторону превышения измеренных доз в уретре над расчетными дозами имели место у 19,2% пациентов, этот процент включает в себя как небольшие расхождения по абсолютным величинам доз (превышение в десятые доли Гр), так и существенные превышения – в единицы Гр. Допустимыми максимальными дозами в уретре являются лучевые нагрузки, не превышающие 125% от предписанных доз. Результаты «in vivo» измерений в исследовании показали, что превышения этого уровня имели место в 7,6% случаев.

В рамках оценки значимости «in vivo» дозиметрии для прогнозирования лучевых повреждений у больных РПЖ после проведения брахитерапии с применением источника ^{192}Ir с высокой мощностью дозы, было выявлено 5 (9,6%) слу-

чаев развития уретрита. В результате всем пациентам было проведено своевременное лечение. Случаи развития лучевого ректита не были отмечены. Четыре из выявленных случаев лучевых уретритов имели место при существенном превышении измеренных доз над расчетными (от 2,7 до 7,8 Гр). В то же время у одного пациента не было превышения по предельно допустимой лучевой нагрузке, а наблюдаемое осложнение объясняется неблагоприятным анамнезом пациента, позволяющим включить его в группу повышенного риска в отношении лучевых осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная клиническая технология внутрисполостной «in vivo» дозиметрии с применением гибких сборок автономных люминесцентных микродозиметров показала свою полезность как элемент системы дозиметрического контроля качества брахитерапии. Эта технология позволяет оценивать пространственное распределение доз в органах риска при неинвазивном введении сборок микродозиметров в органы риска – уретру и прямую кишку.

Следует отметить, что на данном этапе разработки методика не позволяет проводить интерактивный контроль поглощённой дозы. Действительно, в некоторых источниках встречается информация о современных устройствах для высокомоментной брахитерапии, в которых предусмотрена система on-line дозиметрии с возможностью отключения процесса облучения при превышении допустимых значений (например, аппарат для высокомоментной брахитерапии Saginova). Однако, существующие системы «он лайн» инструментальной дозиметрии пациентов позволяют проводить измерение дозы только в одной точке и требуют кабельных соединений с регистрирующими системами.

В некоторых случаях использование автономных микродозиметров при внутрисполостном введении содержащих их медицинских катетеров, имеет ряд ограничений. В частности при наличии стриктур уретры или же при возможных проблемах (например, послеоперационных) с толстым кишечником.

В данной работе в качестве материала для микродозиметров использовался синтетический $\text{LiF}:(\text{Mg},\text{Ti})$, была достигнута хорошая точность «*in vivo*» измерений: погрешность измерений составляла не более 5% при линейном дозовом отклике микродозиметров в диапазоне от 1 до 20 Гр.

Усреднение расхождений расчётных и измеренных доз (как в сторону превышения измеренных доз по сравнению с расчетными, так и в сторону меньших измеренных доз по сравнению с расчетными) у всех пациентов, включенных в исследование (52 пациента), показывает, что средняя величина этих расхождений (по всем исследованным пациентам) составила 5,5%. Это показывает, в среднем, достаточно хорошее согласование результатов дозиметрического планирования и данных, полученных с помощью разработанного метода внутриволокнистой «*in vivo*» дозиметрии при высокоэнергетической брахитерапии рака предстательной железы с применением ^{192}Ir .

Однако в отдельных случаях (четыре пациента) в уретре были отмечены существенные (от 2,7 до 7,8 Гр) достоверные превышения измеренных доз над расчетными. Соответственно, у этих четырех пациентов были выявлены случаи лучевых уретритов.

Наблюдаемые превышения измеренных доз над расчетными можно объяснить подвижностью и изменением формы тканей при сеансах брахитерапии и, соответственно, изменениями расстояний «источник – мишень», что, с учетом большого пространственного градиента поглощенной дозы при высокоэнергетической БТ, приводит к различиям между планируемыми и реальными дозами облучения.

Результаты использования метода «*in vivo*» внутриволокнистой дозиметрии пациентов обеспечивают дозиметрические гарантии качества проведения контактной лучевой терапии, путем инструментальной верификации контроля расчетных (планируемых) доз облучения.

С использованием полученных данных «*in vivo*» дозиметрии для прогнозирования и отслеживания возможных лучевых повреждений у больных РПЖ после проведения брахитерапии с применением источника высокой мощности

дозы, у четырех пациентов, из 52 включенных в исследование, были выявлены случаи развития уретрита. Случаи развития лучевого ректита не были отмечены. Выявленные четыре случая уретрита имели место при существенном превышении измеренных доз над расчетными (от 2,7 до 7,8 Гр), что позволяет их ассоциировать с радиационным воздействием. Еще один пациент с установленным уретритом не имел превышений по предельно допустимой лучевой нагрузке, но в силу совокупности факторов отягощенного анамнеза (включая предшествующее хирургическое вмешательство) был отнесен к группе повышенного риска в отношении лучевых повреждений.

Успешная апробация в клинических условиях разработанной технологии неинвазивной внутриполостной автономной «*in vivo*» люминесцентной дозиметрии с использованием микрокристаллов $\text{LiF}:(\text{Mg}, \text{Ti})$ при высокомогностной брахитерапии РПЖ показала её применимость для получения инструментальной информации о пространственном распределении поглощённой дозы в уретре и прямой кишке.

Проведённое исследование показывает полезность использования внутриполостной «*in vivo*» люминесцентной дозиметрии при высокомогностной брахитерапии РПЖ источником ^{192}Ir , когда имеет место большой пространственный градиент дозы в зависимости от расстояния «очаг – орган интереса (риска)». Это актуально как для прогнозирования, выявления и своевременного принятия мер по профилактике и лечению лучевых осложнений, так и для совершенствования дозиметрического планирования при мультифракционной брахитерапии.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная оригинальная клиническая технология внутриполостной неинвазивной «in vivo» дозиметрии с применением автономных сборок люминесцентных микродозиметров показала свою практическую полезность как элемент системы дозиметрического контроля качества высокомогностной брахитерапии, позволяющей оценивать пространственное распределение доз в органах риска (уретра, прямая кишка).

2. Сравнительный анализ данных показал наличие статистически значимых расхождений между величинами измеренных и расчетных доз в уретре: у 19,2% от всех включенных в исследование пациентов (52 пациента) измеренные дозы в этом органе достоверно превышают расчетные дозы на величину, превышающую трехкратную погрешность измерений.

3. Из общего числа превышений измеренных доз в уретре над расчетными дозами только у четырех пациентов (7,6%) было установлено существенное превышение доз в этом органе – от 2,7 до 7,8 Гр. В остальных случаях (11,6%) превышение доз в уретре было менее существенным (доли 1 Гр), хотя и достоверным. Для прямой кишки общий процент достоверных расхождений между измеренными и расчетными дозами значительно меньше и составляет 5,8%.

4. Использование полученных данных «in vivo» дозиметрии для прогнозирования и отслеживания возможных лучевых повреждений у больных РПЖ после проведения высокомогностной БТ, позволило выявить 4 случая развития уретрита, что составляет 7,6% от включенных в исследование пациентов. Случаи уретритов у этих пациентов имели место при существенном превышении измеренных доз над расчетными (до 7,8 Гр), что позволило их ассоциировать с радиационным воздействием. В результате пациентам было проведено своевременное лечение. Случаи развития лучевого ректита не были отмечены.

5. Внутриполостная люминесцентная «in vivo» дозиметрии при высокомогностной брахитерапии РПЖ источником ^{192}Ir , когда имеет место большой пространственный градиент дозы в зависимости от расстояния «очаг – орган интереса (риска)», применима не только для прогнозирования, выявления и своевременного принятия мер по профилактике и купированию лучевых осложнений, но и для совершенствования дозиметрического планирования при мультифракционной брахитерапии.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Степаненко, В.Ф. Внутриполостная автономная «ин виво» дозиметрия при высокомогностной брахитерапии рака предстательной железы с применением ^{192}Ir : разработка технологии и первые результаты / В.Ф. Степаненко, В.А. Бирюков, А.Д. Каприн, В.Н. Галкин, С.А. Иванов, О.Б. Карякин, Ю.С. Мардынский, И.А. Гулидов, Т.В. Колыженков, А.И. Иванников, Н.Б. Борышева, В.Г. Скворцов, У.А. Ахмедова, В.В. Богачева, А.Д. Петухов, Е.К. Яськова, А.М. Хайлов, О.Г. Лепилина, Д.Б. Санин, В.А. Коротков // Радиация и риск. – 2017. – Т. 26, № 2. – С. 72–82.

2. Степаненко, В.Ф. «Ин виво» дозиметрия при высокомогностной брахитерапии рака предстательной железы с применением ^{192}Ir : сравнение распределения планируемых и измеренных доз при внутриполостном размещении автономных люминесцентных микродозиметров / В.Ф. Степаненко, В.А. Бирюков, А.Д. Каприн, В.Н. Галкин, С.А. Иванов, Н.Б. Борышева, О.Б. Карякин, Ю.С. Мардынский, И.А. Гулидов, Т.В. Колыженков, А.А. Обухов, А.И. Иванников, В.Г. Скворцов, У.А. Ахмедова, В.В. Богачева, А.Д. Петухов., Е.К. Яськова, А.М. Хайлов., О.Г. Лепилина, Д.Б. Санин, В.А. Коротков // Радиация и риск. – 2018. – Т. 27, № 1. – С. 77–85.

3. Степаненко, В.Ф. Опыт инструментальной оценки накопленных доз внешнего облучения с использованием метода ретроспективной люминесцентной дозиметрии по единичным микрокристаллам кварца из кварцсодержащих образцов, отобранных в префектуре Фукусима, Япония / В.Ф. Степаненко, С. Эндо, А.Д. Каприн, С.А. Иванов, Т. Каджимото, К. Танака, Т.В. Колыженков, А.Д. Петухов, У.А. Ахмедова, В.В. Богачёва, В.А. Коротков // Радиация и риск. – 2018. – Т. 27, № 3. – С. 79–90.

4. Коротков, В.А. Проявления позднего лучевого уретрита в сравнении с инструментальными оценками пространственного внутриполостного распределения доз при высокомогностной брахитерапии рака предстательной железы с применением ^{192}Ir : предварительные результаты / В.А. Коротков, А.Д. Каприн,

С.А. Иванов, В.Ф. Степаненко, В.А. Бирюков, Н.Б. Боряшева // Радиация и риск. – 2019. – Т. 28, № 1. – С. 110–123.

5. Богачева, В.В. Технология внутрисполостной «ин vivo» дозиметрии с использованием автономных люминесцентных микродозиметров для измерения пространственного распределения поглощенной дозы у пациентов при проведении высокомогностной брахитерапии рака предстательной железы / В.В. Богачева, В.А. Коротков, В.А. Бирюков, А.Д. Каприн, С.А. Иванов, В.Ф. Степаненко // Вопросы урологии и андрологии. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 39–40.

6. Степаненко, В.Ф. Комплекс инструментальных методов люминесцентной дозиметрии в радиологии: разработка, применение и перспективы / В.А. Бирюков, А.Д. Каприн, В.Н. Галкин, С.А. Иванов, И.А. Гулидов, Ю.С. Мардынский, О.Б. Карякин, Т.В. Колыженков, Н.Б. Боряшева, О.Г. Лепилина, Д.Б. Санин, А.А. Обухов, В.А. Коротков, Е.К. Яськова, В.В. Павлов, Т.И. Богатырева, В.В. Богачева, А.Д. Петухов, У.А. Ахмедова // Радиация и организм: материалы научно-практической конференции. – 2017. – С. 113–116.

7. Степаненко, В.Ф. Инструментальная внутрисполостная дозиметрия при высокомогностной брахитерапии рака пердстательной железы: первые результаты / В.А. Бирюков, А.Д. Каприн, С.А. Иванов, О.Б. Карякин, Ю.С. Мардынский, И.А. Гулидов, Т.В. Колыженков, А.И. Иванников, В.Г. Скворцов, Н.Б. Боряшева, У.А. Ахмедова, В.В. Богачева, А.Д. Петухов, Е.К. Яськова, А.М. Хайлов, О.Г. Лепилина, Д.Б. Санин, В.А. Коротков, А.А. Обухов // Радиобиологические основы лучевой терапии: материалы международной конференции. – 2017. – С. 107–108.