

БРАХИТЕРАПИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЗАКРЫТЫХ ГРАНУЛЬНЫХ РАДИОНУКЛИДНЫХ ИСТОЧНИКОВ

М.А. Кузнецов¹, А.И. Ксенофонтов¹, Б.Я. Наркевич²

¹ Московский инженерно-физический институт, Москва

² Институт медицинской физики и инженерии, Москва

Рассмотрены вопросы, посвященные физико-дозиметрическим аспектам внутритканевой лучевой терапии рака предстательной железы с использованием закрытых радионуклидных источников ^{125}I .

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, источник ^{125}I

Заболеваемость раком предстательной железы в мире и в России

Рак предстательной железы (РПЖ) во многих странах является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. В последние годы отмечается исключительно быстрый рост заболеваемости РПЖ, достигающий в среднем 3 % за год, что позволяет прогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев к 2030 г. Эпидемиологические исследования показывают, что уровень заболеваемости в отдельных странах существенно различается, причем одно из первых мест по данному показателю занимают США. В России в 2003 году опухоли предстательной железы заняли четвертое место в структуре онкологических заболеваний среди мужчин после рака легкого, желудка и кожи [1]. В 2003 году в РФ выявлено 13861 больных РПЖ, причем у большей части больных рак выявляется в возрасте от 50 до 75 лет. При этом отмечается значительное отличие по заболеваемости и стадии выявленных пациентов по различным регионам. Так, в Москве стандартизованный показатель за-

болеваемости на 100 тыс. населения составил 29,09 [2], при этом в основном преобладают локализованные формы среди выявленных опухолей. Из результатов московской программы по диспансеризации мужского населения по выявлению заболеваний простаты выявляется, во-первых, рост заболеваемости РПЖ (26,8 и 47,0 на 100 тыс. мужского населения в 2000 г. и в 2005 г. соответственно), а во-вторых, преобладание локализованных форм РПЖ (I–II стадии), 42,9 % и 50,07 % из всех выявленных случаев РПЖ в 2000 г. и в 2005 г. соответственно [3].

Одним из методов радикального лечения локализованного РПЖ является внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия). Методика основана на имплантации закрытых источников, содержащих радионуклид ^{125}I или ^{103}Pd , остающихся в ткани железы на протяжении всего периода жизни. В западных странах (особенно в США) эта методика давно стала стандартом для лечения локализованного РПЖ, и по количеству процедур, проводимых в год, сравнялась с радикальной простатэктомией.

Обеспечение контроля качества брахитерапии

Рассматривая стратегию обеспечения контроля качества брахитерапии РПЖ в комплексе, можно выделить несколько отдельных, связанных друг с другом, проблем:

1. Контроль качества производства источников.
2. Методика дозиметрического планирования.
3. Калибровка радионуклидных источников в клинических условиях.
4. Предлучевая подготовка брахитерапии.
5. Повышение качества технологии имплантации источников в ткань предстательной железы.
6. Радиационная безопасность персонала и отдельных лиц из населения при проведении брахитерапии.
7. Постимплантационный дозиметрический контроль.

1. Контроль качества производства источников

В настоящее время в мире существует достаточно большое количество компаний, производящих радионуклидные источники для брахитерапии РПЖ. Среди них можно выделить такие фирмы-производители, как Eckert&Ziegler BEBIG GmbH (ФРГ) (в настоящее время на российском рынке присутствует источник производства исключительно этой фирмы), Theragenics Corp. (США), Nucletron Corp. (Нидерланды) и ряд других. Контроль качества производства источников должен выполняться непосредственно организацией-производителем. В целом, информация о технологиях контроля качества изготовления источников как о неотъемлемой части всего производственного процесса является конфиденциальной и представляет собой коммерческую тайну. Однако можно выделить ряд испытаний, которым должны подвергаться все производимые источники:

1. Испытание на герметичность. Согласно ГОСТ Р 51919-2002 [4], разработанного на основе международного стандарта ISO 9978-92 [5], уровень утечки радиоактивного содержимого из источника, а равно как и уровень радиоактивного загрязнения поверхности источника (согласно ГОСТ

51873-2002 [6], не должен превышать 200 Бк.

2. Подтверждение класса прочности источника. Согласно ГОСТ Р 52241-2004 [7], разработанного на основе международного стандарта ISO 2919-1999 [8], закрытые радионуклидные источники для брахитерапии РПЖ должны соответствовать классу прочности С 53211. Соответствие данному классу подразумевает что источник (или его имитатор), подвергаемый испытаниям на подтверждение класса прочности, должен сохранять герметичность при воздействии следующих факторов:
 - ✓ Температура. Источник должен выдерживать нахождение в течение 20 мин при температуре -40°C , 60 мин при температуре $+600^{\circ}\text{C}$ и термоудар до 20°C .
 - ✓ Внешнее давление. Источник должен сохранять герметичность при давлении от 25 кПа до 2 МПа.
 - ✓ Удар. Источник должен сохранять герметичность при ударе молотом массой 50 г с высоты 1 м.
3. Измерение активности радионуклидного содержимого или значения мощности кермы в воздухе. Согласно рекомендациям ААРМ [9], рекомендуется классифицировать источники не по активности, а по так называемой силе воздушной кермы, представляющей собой значение мощности кермы в воздухе на расстоянии 1 м от центра источника. Обозначение этой величины – U , единица измерения – $\text{мкГр}\cdot\text{м}^2\cdot\text{ч}^{-1}$. Для измерения этой величины рекомендуется использование коллоидной ионизационной камеры.
4. Измерение анизотропии дозового поля, создаваемого источником. Из-за того, что источник является линейным, радионуклидное содержимое внутри источника может быть распределено неравномерно по объему и, таким образом, дозовое поле, создаваемое таким источником, будет анизотропным. Поскольку анизотропия всех моделей источников, используемых для брахитерапии РПЖ, известна, по сути своей эта процедура является контролем равномерности распределения радионуклидного содержимого внутри источника.

2. Методика расчета мощности дозы

Общепризнанной и повсеместно распространенной методикой расчета дозовых распределений является методика расчета с использованием алгоритма (или формализма), рекомендованного Американской ассоциацией медицинских физиков (AAPM) TG-43. Впервые опубликованный в 1995 г. [10], он был впоследствии усовершенствован в 2004 г.

Отметим, что расчеты дозовых распределений базируются на принципе суперпозиции, т.е. результирующая мощность дозы в точке от группы источников равна сумме мощностей доз в данной точке, создаваемой каждым из источников:

$$D(x, y, z) = \sum_{i=1, \dots, n} D_i(x, y, z), \quad (1)$$

где D_i – вклад в результирующее значение мощности дозы от i -го источника [11].

Основная формула для расчета значения мощности дозы $\dot{D}(r, \theta)$ в двумерной геометрии в точке с координатами (r, θ) выглядит следующим образом:

$$\begin{aligned} \dot{D}(r, \theta) = S_k \cdot \Lambda \cdot \frac{G_L(r, \theta)}{G_L(r_0, \theta_0)} \times \\ \times g_L(r) \cdot F(r, \theta), \end{aligned} \quad (2)$$

где: r – расстояние от центра источника до точки интереса $P(r, \theta)$ в см; θ – угол между продольной осью z и отрезком, соединяющим точку интереса $P(r, \theta)$ и центр источника; r_0 – расстояние между центром источника и точкой $P(r_0, \theta_0)$, $r_0 = 1$ см; $\theta_0 = 90^\circ$; S_k – сила воздушной кермы; Λ – константа мощности дозы; $G_L(r, \theta)$ – геометриче-

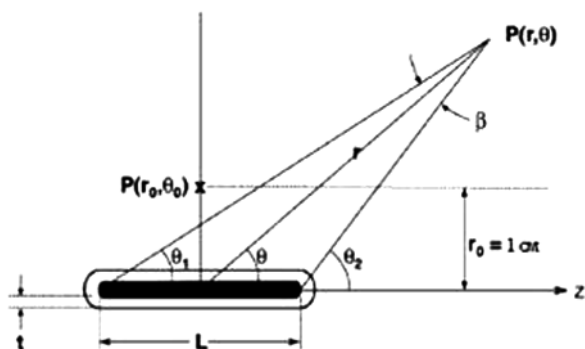


Рис. 1. Геометрия расчета значения мощности дозы

ская функция для линейного источника; $G_L(r_0, \theta_0)$ – значение геометрической функции в точке (r_0, θ_0) ; $g_L(r)$ – радиальная функция дозы для линейного источника; $F(r, \theta)$ – функция анизотропии.

Геометрия расчета мощности дозы приведена на рис. 1.

Сила воздушной кермы S_k

Сила воздушной кермы S_k определяется как значение мощности кермы $\dot{K}_\delta(d)$ в “свободном пространстве” на расстоянии d от источника с учетом вклада фотонов с энергиями, превышающими энергию δ , умноженное на квадрат этого расстояния. Таким образом:

$$S_k = \dot{K}_\delta(d) \cdot d^2. \quad (3)$$

Расстояние d обычно выбирается равным 1 м, и поэтому источник можно считать точечным. Значение энергии “отсечки” δ обычно выбирается равным 5 кэВ. Это сделано для того, чтобы исключить возрастание величины S_k за счет вклада вторичного излучения, возникающего в материале капсулы источника и не вносящего существенного вклада в значение мощности дозы в ткани на расстояниях $>0,1$ см.

Константа мощности дозы Λ

Константа мощности дозы – это отношение значения мощности дозы $\dot{D}(r, \theta)$ в точке с координатами (r_0, θ_0) в воде к значению силы воздушной кермы S_k .

$$\Lambda = \frac{\dot{D}(r_0, \theta_0)}{S_k}. \quad (4)$$

Очевидно, что размерность этой величины есть см^2 . Константа мощности дозы учитывает поглощение и рассеяние излучения в окружающей источник тканеэквивалентной среде – воде. Величина константы мощности дозы зависит от модели используемого источника. Для всех моделей источников, используемых для брахитерапии, при выполнении дозиметрического планирования используется значение константы мощности дозы, представляющее собой среднее арифметическое между значением, измеренным экспериментально, и значением, рассчитанным методом Монте-Карло:

$$\Lambda = \frac{\Lambda_{\text{сред}} + \Lambda_{\text{М-К}}}{2}. \quad (5)$$

Геометрическая функция $G(r, \theta)$

Геометрическая функция учитывает ослабление излучения в зависимости от расстояния от центра источника до расчетной точки. Кроме того, значение геометрической функции, используемое для расчета мощности дозы, зависит от выбранной модели распределения радиоактивного содержимого в источнике. Таким образом, для точечного источника $G(r, \theta) = r^{-2}$, а для линейного источника соответственно:

$$G(r, \theta) = \begin{cases} \frac{\beta}{Lr \sin \theta}, & \theta \neq 0 \\ (r^2 - L^2/4)^{-1}, & \theta = 0 \end{cases} \quad (6)$$

Здесь под L подразумевается активная длина источника, т.е. длина, на протяжении которой внутри капсулы источника размещено радиоактивное содержимое. В том случае, если радиоактивное содержимое неравномерно распределено по длине источника, а содержится в гранулах, (пример такого источника приведен на рис. 2), под активной длиной рекомендовано выбирать величину $L = \Delta S N$, где ΔS – расстояние между центрами гранул, содержащих радиоактивное содержимое, а N – количество этих гранул. Очевидно, что для различных моделей источников значения геометрической функции будут различными (это связано с тем, что активная длина у различных моделей разная).

Радиальная функция дозы $g(r)$

Радиальная функция дозы учитывает ослабление излучения вдоль линии, проходящей через центр источника и перпендикулярной его оси вследствие процессов, связанных с поглощением и рассеянием излучения в среде. Численно значение радиальной функции дозы выражается следующим образом:

$$g(r) = \frac{\dot{D}(r, \theta_0) G_x(r_0, \theta_0)}{\dot{D}(r_0, \theta_0) G_x(r, \theta_0)} \quad (7)$$

Под G_x подразумевается геометрическая функция для случая точечного источника, G_p , или для случая линейного источника – G_L . В ряде коммерческих программ, используемых для дозиметрического планирования, вместо формулы для $g(r)$, приведенной выше, используется представление радиальной функции дозы в виде полинома:

$$g(r) = a_0 + a_1 r + a_2 r^2 + a_3 r^3 + a_4 r^4 + a_5 r^5, \quad (8)$$

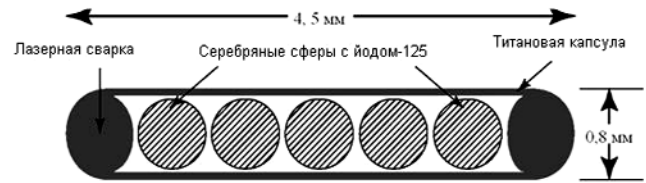


Рис. 2. Модель источника Itagun IS-12501, в котором радиоактивное содержимое неравномерно распределено по объему

где $a_{0...5}$ – константы, выбранные таким образом, чтобы полиномиальное представление совпадало с численным с погрешностью $\pm 2\%$.

Функция анизотропии для двумерной геометрии $F(r, \theta)$

Последний множитель в формуле для расчета мощности дозы, функция анизотропии, учитывает неоднородность дозового поля в зависимости от значения угла θ , связанную с линейностью источника. Определяется функция анизотропии следующим образом:

$$F(r, \theta) = \frac{\dot{D}(r, \theta) G_L(r, \theta_0)}{\dot{D}(r, \theta_0) G_L(r, \theta)} \quad (9)$$

Для всех используемых в клинике практике типов источников значения $g(r)$, и $F(r, \theta)$ рассчитаны методом Монте-Карло и сведены в таблицы для различных значений r и θ . В таком виде они используются в программах дозиметрического планирования.

3. Калибровка радиоактивных источников в клинических условиях

Все источники, поставляемые в клинику, сопровождаются паспортом (сертификатом) с указанными в нем значениями силы воздушной кермы и эффективной активности (под “эффективной” имеется в виду активность радиоактивного содержимого источника, используемая при дозиметрическом планировании). Все производители источников проводят многоступенчатую процедуру калибровки источников. Однако ААРМ рекомендует [12] самостоятельно проводить измерение этих величин в условиях лечебного учреждения. Конечно, идеальным вариантом является калибровка всех поступивших источников. К сожалению, в реальных условиях та-

кое маловероятно по разным причинам, в частности, из-за большого количества времени, требуемого на данную калибровку.

Согласно последним рекомендациям ААРМ [13], количество источников, у которых необходимо измерять силу воздушной кермы, зависит от их вида (отдельные источники, нити или стерильные сборки, например, стерильные контейнеры с находящимися в них нитями источников или отдельными источниками). В любом случае, вне зависимости от вида источников, калибровке рекомендуется подвергать не менее 10 % от общего количества источников с одинаковыми паспортными значениями силы воздушной кермы. На рис. 3 представлено схематическое изображение стандартной колодезной ионизационной камеры для калибровки источников в клинике [14]. Камера должна ежегодно подвергаться метрологической поверке органами Госстандарта, с выдачей соответствующего официального сертификата.

Расхождение измеренной величины силы воздушной кермы с паспортной не должно превышать 6 % для отдельного источника и 5 % для всей партии. В том случае, если расхождение между измеренной и паспортной величинами превышает эти значения, рекомендуется проконсультироваться с радиологом о целесообразности применения такого источника и связаться с производителем поставленных в клинику источников.

4. Подготовка к внутритканевому облучению

Процедура планирования облучения хорошо описана в литературе и заключается в разработке оптимального плана имплантации источников в ткань предстательной железы на основании топометрической информации о взаимном расположении простаты и окружающих ее критических по радиочувствительности органов. Под оптимальным подразумевается план, предусматривающий такое расположение источников, для которого при достижении необходимой дозы в мишени к критическим органам (в данном случае таковыми являются уретра и прямая кишка) будут подведены как можно более низкие дозы. Информация о расположении органов может быть получена либо при проведении трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ), либо же путем сканирования области малого таза на компью-

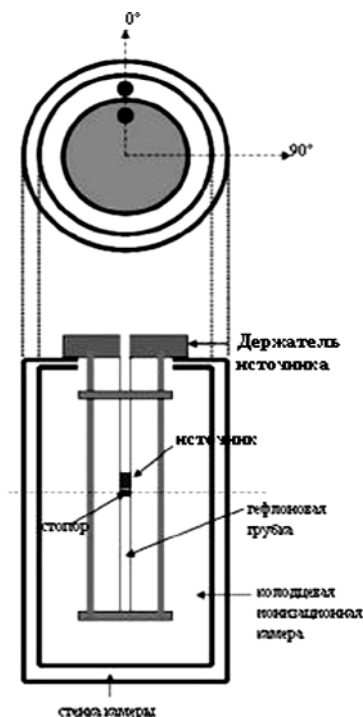


Рис. 3. Схема установки для измерения силы воздушной кермы микроисточника

терном томографе. В дальнейшем будем рассматривать оптимизацию процедуры дозиметрического планирования для брахитерапии, выполняемой под контролем ТРУЗИ.

Получение ультразвуковых изображений для планирования проведения ТРУЗИ, равно как контроль расположения имплантированных источников непосредственно во время имплантации, необходимо проводить с использованием верифицированного ультразвукового аппарата и, соответственно, трансректального бипланового датчика. Под верификацией в данном случае подразумевается то, что ряд параметров ультразвукового аппарата (таких как пространственное разрешение в поперечном и продольном направлениях, опции для вычисления длин и объемов и т.д.) должны иметь несущественные расхождения с «базовыми» значениями [15]. Такая верификация может быть произведена с использованием специального ультразвукового фантома для брахитерапии, примером которого может служить фантом CIRS Model 045.

Следующий вопрос, который необходимо рассмотреть – это то, каким образом определяются объемы мишени при выполнении планирования облучения. Согласно рекоменда-

циям ICRU [16], при планировании брахитерапии можно выделить три основных объема мишени:

1. Определяемый объем опухоли (gross tumor volume – GTV). Под GTV подразумевается объем, занятый непосредственно злокачественным новообразованием и определенный пальпированием, визуализацией, или же по результатам проведенной биопсии (клинически).
2. Клинический объем мишени (clinical target volume – CTV). CTV (по определению) – это GTV + объем, в котором возможно наличие не визуализируемой микроскопической инвазии злокачественного новообразования. Отметим, что для РПЖ за CTV следует принимать весь объем железы, т.к. даже при ранней стадии опухоли микроскопические очаги могут присутствовать в обеих долях железы.
3. Планируемый объем мишени (planning target volume – PTV). За PTV принимается CTV в совокупности с некоторой областью за пределами предстательной железы для того, чтобы компенсировать возможные недоблученные области, которые могут возникнуть из-за неточной имплантации источников. При выполнении дозиметрического планирования под объемом, который должен получить предписанную дозу, будем подразумевать именно PTV.

Существует несколько подходов к определению PTV. Согласно рекомендациям ESTRO [17], за PTV следует принимать CTV (контур предстательной железы) + добавленная область 3 мм, за исключением прямой кишки (рис. 4).

Отметим, что при проведении интерактивного дозиметрического планирования во время имплантации необходимость добавления дополнительной области за границей предстательной железы отпадает и, таким образом, PTV=CTV. Также можно отметить, что объемы критических органов (уретры и прямой кишки) должны быть отмечены на всех изображениях, где присутствует PTV. Хорошую визуализацию уретры обеспечивает установленный в ней катетер Фолея, а внешняя стенка прямой кишки хорошо видна сама по себе.

Процедура обозначения контуров простаты, уретры и прямой кишки производится врачом-специалистом в области ультразвуковой диагностики. Вместе с тем существует методика полуавтоматической сегментации этих орга-

нов [18], однако, в широкой клинической практике данная методика не применяется.

Планирование может быть проведено как за несколько дней до операции, так и непосредственно перед самой операцией. Оба варианта имеют определенные преимущества и недостатки. В пользу проведения предварительного планирования преимуществом можно считать то, что заранее будет известно точное количество источников, которое необходимо заказать для выполнения процедуры имплантации. Это особенно удобно, если в лечебном учреждении брахитерапия РПЖ выполняется нечасто. Кроме того, планирование может потребовать существенных затрат времени (30–40 минут в ряде случаев) [19], и проведение его в операционной перед имплантацией может оказаться нежелательным. С другой стороны, к недостаткам данного метода планирования относится то, что чем больше времени прошло между получением изображений и непосредственно имплантацией, тем большие различия могут возникнуть в размерах и конфигурации железы. Кроме того, определенные неудобства доставляет тот факт, что перед началом имплантации необходимо как можно точнее повторить положение пациента, которое тот занимал при ТРУЗИ при получении топометрической информации для дозиметрического планирования.



Рис. 4. УЗИ-изображение с отмеченными контурами предстательной железы, уретры и прямой кишки

Таблица 1

Рекомендации по выбору дозовых нагрузок [17]

Орган	Параметр
Простата	D_{90} 100% терапевтической дозы D_{100}
	V_{100} 95% объема простаты PTV
	V_{150} объема простаты PTV
Простатическая уретра	$D_{10} < 150\%$ терапевтической дозы D_{100}
	$D_{30} < 130\%$ терапевтической дозы D_{100}
Прямая кишка	D_{2cc} 145 Гр
	$D_{0,1cc} < 200$ Гр

Рассмотрим теперь, каким образом производится выбор дозовых нагрузок для простаты, уретры и прямой кишки. Дозовые нагрузки на мочевой пузырь, нервно-сосудистые пучки и другие структуры, которые находятся в поле излучения источников, как правило, не учитываются, т.к. считается, что радиорезистентность данных структур достаточно велика, чтобы при получаемых дозах возникли выраженные лучевые реакции.

Поскольку при планировании брахитерапии используется специфическая терминология, целесообразно рассмотреть обозначения, применяемые при описании параметров, характеризующих дозовое распределение:

- ✓ Терапевтическая доза D – величина поглощенной дозы, которая считается достаточной для достижения терапевтического эффекта (т.е. уничтожения опухоли);
- ✓ D_x – величина поглощенной дозы, не менее которой приходится на $x\%$ объема;
- ✓ V_x – величина объема, на который приходится доза не менее $x\%$ от терапевтической дозы.

Отметим, что все величины доз рассчитываются за все время экспозиции источников в ткани, и, соответственно:

$$D = \int_0^{\infty} \dot{D} e^{-\lambda t} dt, \quad (10)$$

где D – величина поглощенной дозы, t – период времени, прошедшего с момента имплантации источников, \dot{D} – значение мощности дозы, рассчитанное по формуле (2), λ – постоянная распада для радионуклида ^{125}I , $\lambda \approx 0,011 \text{ сут}^{-1}$.

Рекомендуется, чтобы значение терапевтической дозы (т.е. D_{100} в принятых обозначениях) было не менее 145 Гр (или максимально близко к этому значению) [20]. Вместе с тем в определении допустимых доз на критические органы, к сожалению, не существует единого

стандарта. Как правило, разные специалисты пользуются своими критериями, основываясь на собственном клиническом опыте. Некоторую ясность в этот вопрос вносят вышедшие в 2007 г. европейские рекомендации, посвященные оценке составленного плана имплантации с точки зрения допустимости дозовых нагрузок на критические органы и ряду других параметров [17]. В табл. 1 приведены основные параметры, которым должен удовлетворять план, полученный в результате планирования согласно рекомендациям ESTRO/EAU/EORTC. Под величиной D_{xcc} подразумевается значение поглощенной дозы, приходящейся на $x \text{ см}^3$ объема прямой кишки.

Из приведенных в таблице данных можно сделать вывод, что для критических органов исключаются “точечные” переоблучения, т.е. воздействие больших доз на сравнительно небольшие объемы ткани данного органа. Отметим также, что в любом случае следование вышеуказанным рекомендациям при оценке полученного плана имплантации является исключительно прерогативой специалиста, выполняющего дозиметрическое планирование по указаниям врача-радиолога.

Получение оптимального плана расположения источников – вопрос важный и требующий отдельного рассмотрения. Как было отмечено выше, расположение источников, при котором суммарная доза на весь объем железы должна быть не ниже определенного значения, а дозы на прямую кишку и уретру – минимальны, считается оптимальным. К сожалению, на практике из-за анатомических различий и вариаций взаимного расположения этих структур часто возникает дилемма: при увеличении дозы, приходящейся на предстательную железу, соответственно возрастают и дозы, получаемые уретрой и прямой кишкой. Оптимизация плана в данном случае представляет собой поиск некоего компромиссного решения. В соответствии с терми-

нологией, используемой в статьях Л.Я. Клеппера [21, 22], посвященным оптимизации планирования контактной лучевой терапии, под интерактивным методом визуальной оптимизации (ИМ-ВО), будем подразумевать изменение расположения одного или нескольких источников с целью улучшить результирующее дозовое покрытие. В указанных работах под процессом оптимизации подразумевается, во-первых, постановка нелинейной экстремальной задачи в виде формул и, во-вторых, итерационное решение поставленной задачи путем начальной расстановки источников, расчетов всех параметров, характеризующих дозовое поле и последующего выбора стратегии улучшения плана, т.е. смещение одного или нескольких источников для улучшения параметров дозового поля (в частности, повышения его однородности).

В большинстве современных коммерческих систем планирования облучения для брахитерапии используются программно реализованные алгоритмы, позволяющие на основании ряда заданных формализованных критериев, описывающих дозовое покрытие предстательной железы и критических органов, получить план имплантации. Однако наш опыт работы с одной из таких программ (PSID, разработки немецкой компании D&K Technologies) показывает, что, несмотря на то, что в целом полученный таким образом план удовлетворяет заданным условиям, в большинстве случаев требуется проведение ИМ-ВО перед реализацией полученного плана. Это связано отчасти с тем, что ряд критериев, например, степень перекрытия области внедрения игл лобковой костью, представить в формализованной форме затруднительно.

Следующим важным этапом, оказывающим существенное влияние на качество планирования, и, как результат, на качество проведения всей процедуры брахитерапии РПЖ, является проведение так называемого интерактивного дозиметрического планирования в ходе процедуры имплантации источников. Под интерактивным планированием подразумевается учет вклада уже введенных источников в результирующее дозовое распределение в процессе имплантации. Такой учет в условиях операционной может производиться лишь при помощи специального программного обеспечения. Проведение интерактивного дозиметрического планирования может позволить, во-первых, произвести дополнительную имплантацию источников в возникшие «холодные области», которые могут возникнуть из-за неточно-

го позиционирования источников, и, во-вторых, постараться избежать переоблучения критических органов путем реимплантации игл, содержащих источники, имплантация которых может привести к нежелательным лучевым осложнениям. Согласно рекомендациям Американского общества брахитерапии (ABS) [23], ряд следующих параметров могут оказывать влияние на изменение результирующего распределения дозы в процессе имплантации:

- ✓ Неточная имплантация источника в поперечной плоскости.
- ✓ Неточность, связанная со смещением источника в продольном направлении.
- ✓ Изменения формы и размера простаты, связанные с расслаблением мышц вследствие анестезии.
- ✓ Изменения формы и размера простаты, связанные с отеком.
- ✓ Поворот источника и ряд других.

Важно отметить, что учет всех этих параметров, как правило, требует наличия специализированного программного обеспечения, синхронизированного с ультразвуковым аппаратом (т.е. способного напрямую передавать видеосигнал в систему планирования) и поддержки режима интерактивного планирования, т.е. наличия средств, позволяющих отмечать реальное расположение источников (как правило, хорошо визуализируемых ультразвуком) и проводить перерасчет дозового поля.

Кроме того, в литературе содержатся данные, согласно которым основные параметры, характеризующие дозовое поле (V_{100} и D_{90}) в среднем были практически одинаковыми на основе УЗИ данных и на основе данных КТ, полученных через 2 месяца после имплантации [24].

Таким образом, можно сделать вывод, что проведение интерактивного дозиметрического планирования может определенным образом улучшить результирующее дозовое распределение, и, в результате, повысить качество всей процедуры брахитерапии.

5. Повышения качества технологии имплантации источников в ткань предстательной железы

Современная методика имплантации источников в ткань предстательной железы под контролем УЗИ, в настоящее время используемая в России, хорошо описана в литературе [1,

25–31]. Согласно этой методике, в процедуре имплантации микроисточников можно выделить несколько этапов:

- ✓ Размещение пациента в необходимой позиции.
- ✓ Получение изображений предстательной железы с шагом 5 мм и проведение дозиметрического планирования.
- ✓ Подготовка источников к имплантации.
- ✓ Имплантация источников в ткань предстательной железы под ультразвуковым контролем и (если необходимо) под рентгеновским контролем на аппарате со штативом типа С-дуги.

Размещение пациента в необходимой позиции

В связи с тем, что имплантация микроисточников производится через область промежности, пациент во время процедуры располагается в позиции, аналогичной позиции при трансуретральной резекции. Пациент лежит на спине, ноги разведены под углом 90° и зафиксированы на специальных держателях для ног (рис. 5).

Проведение спинальной или эпидуральной анестезии выполняется перед тем, как пациент размещается в позицию для имплантации.

Получение изображений предстательной железы

Эта процедура может выполняться как за несколько дней до, так и непосредственно перед введением источников в ткани. Для этой цели производится получение серии изображений предстательной железы и критических органов с помощью трансректального бипланового датчика, смонтированного на “степшере” – устройстве, обеспечивающем его жесткую фиксацию и пошаговое движение вперед и назад на определенное расстояние (как правило, 5 мм). В том случае, если часть железы расположена ниже координатной решетки, можно использовать баллон, который надевается на датчик и наполняется водой, поднимая таким образом железу до уровня, где располагается решетка. Для определения положения уретры в нее вводится катетер Фолея. Для улучшения визуализации уретры рекомендуется использовать вспененный гель. Полученные изображения затем передаются в компьютерную планирующую систему, с помощью которой на основании

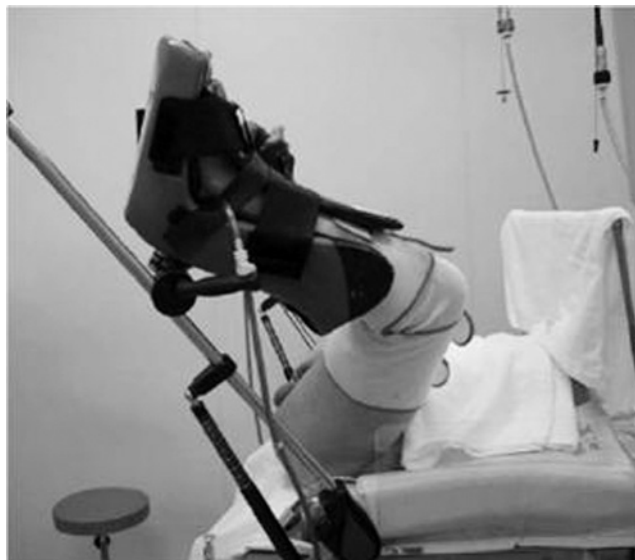


Рис. 5. Положение пациента при проведении брахитерапии (вид сбоку)

топометрической информации (контуров предстательной железы, уретры и прямой кишки) производится расчет оптимального расположения источников.

Подготовка источников к имплантации

После выполнения планирования необходимо осуществить подготовку источников к имплантации. В настоящее время в Россию не осуществляется поставка источников в виде предварительно заряженных игл или т.наз. “Mick-applicator”, поэтому будем рассматривать только ту методику, при которой источники поставляются в клинику оплетенными в нить из шовного материала в стерильных защитных контейнерах. В таком случае подготовку источников к имплантации необходимо выполнять непосредственно перед самой имплантацией. Эта подготовка представляет собой нарезку нити источников на отрезки определенной длины (содержащие, как правило, не менее двух источников) и зарядку полученных отрезков в имплантационные иглы-троакары. Одиночные источники более склонны к миграции (в том числе по кровеносным сосудам в легкие), поэтому их использование можно рекомендовать лишь в исключительных случаях [32, 33].

Для обеспечения радиационной безопасности персонала при работах, связанных с подготовкой источников и зарядкой их в иглы, рекомендуется использование дистанционных

инструментов и теневой защиты [34]. Отметим, что в настоящее время в России используются немецкие источники IsoCord I-125, вместе с которыми поставляется специальное оборудование для зарядки игл – т.н. “станция зарядки игл”, использование которой обеспечивает необходимую защиту персонала от излучения источников.

Зарядка источников в иглы с использованием станции производится путем размещения защитного картриджа с источниками в соответствующий паз в станции зарядки игл, выдвижении нити источников из картриджа, отрезании участка нити необходимой длины и дальнейшем продвижении его в присоединенную имплантационную иглу (рис. 6).

Введение источников в ткань предстательной железы

Вся процедура выполняется под эпидуральной или общей анестезией. Расположение пациента на операционном столе идентично положению при получении изображений для дозиметрического планирования. Использование баллона необходимо в том случае, если производилось предпланирование с баллоном. Если планирование производится в день имплантации, использование баллона рекомендуется в тех же ситуациях, что и при предпланировании. На пошаговое устройство монтируется координатная решетка-трафарет, через отверстия которой будет производиться введение игл (рис. 7).

Если производилось предпланирование, то необходимо проверить соответствие всех срезов изображениям, использованным при планировании. Производится УЗ-сканирование простаты от основания до верхушки с шагом 5 мм. В случае несоответствия должна быть произведена коррекция при помощи раздувания баллона и/или изменения угла введения датчика. В два свободных по плану отверстия решетки вводятся две фиксирующие иглы, предназначенные для уменьшения смещения железы из-за воздействия имплантационных игл.

Имплантация источников может выполняться либо с самого нижнего (ближайшего к основанию железы), либо с верхнего ряда отверстий в координатном шаблоне. Имплантация игл производится вручную (рис. 8). Несмотря на то, что разработана модель робота для введения игл [35], целесообразность его применения остается под вопросом. Контроль



Рис. 6. Станция зарядки игл

глубины введения иглы с источниками может выполняться либо с помощью ультразвука в сагиттальной плоскости сканирования, либо с использованием рентгеноскопии. После того как игла проведена через соответствующее отверстие координатной решетки, и кончик иглы оказывается в плоскости сканирования, на экране появляется яркая точка (“флэш”) из-за того, что кончик имплантационной иглы имеет эхогенную метку. Она должна совпасть с соответствующей координатой расположения источника в соответствии с планом имплантации или быть удаленной от нее не более, чем на 1–2 мм. При несопадении рекомендуется извлечь иглу и повторить имплантацию.

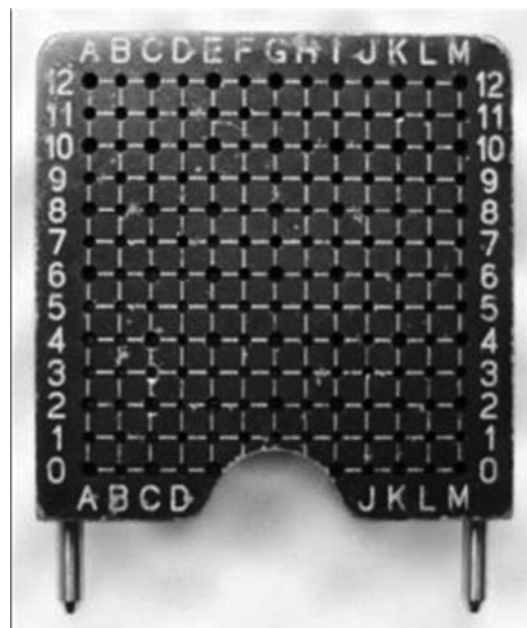


Рис. 7. Один из вариантов решетки для имплантации микроисточников

При наличии системы планирования с функцией интерактивного дозового планирования также рекомендуется учитывать реальное расположение микроисточников в ткани предстательной железы. Сразу после имплантации возможно проведение рентгенографии малого таза (рис. 9).

Процедура может проводиться как амбулаторно, так и с помещением пациента в стационаре. Сразу после удаления катетера паци-

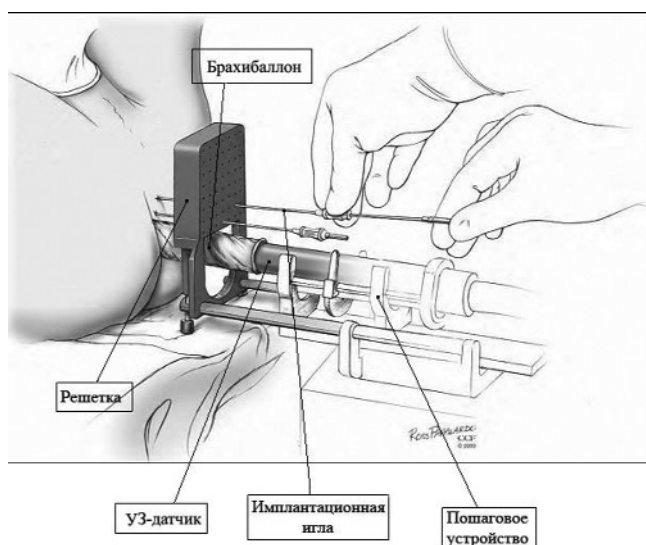


Рис. 8. Имплантация микроисточников в ткань предстательной железы

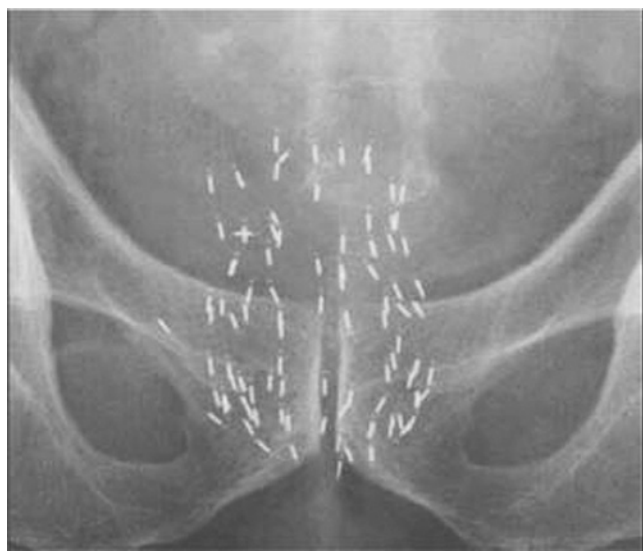


Рис. 9. Рентгеновский снимок области малого таза с имплантированными источниками

ент выписывается домой. Перед выпиской больного из стационара необходимо проведение дозиметрического контроля. В соответствии с НРБ-99/2009 [36], мощность эквивалентной дозы на расстоянии 1 м от тела пациента не должна превышать 10 мкЗв/ч, а суммарная активность имплантированных источников не должна превышать 4 ГБк.

6. Радиационная безопасность персонала и отдельных лиц из населения при проведении брахитерапии

Рассматривая вопросы, связанные с обеспечением радиационной безопасности персонала лечебного учреждения, в котором проводится брахитерапия, и отдельных лиц (как правило, домочадцев пациента, которому была произведена имплантация источников) можно выделить несколько этапов, на каждом из которых существует потенциальная радиационная угроза, а именно:

- ✓ Инциденты, произошедшие во время процедуры имплантации.
- ✓ Инциденты, связанные с выходом источника из тела пациента.
- ✓ Инциденты, связанные с нежелательным дополнительным облучением от пациента отдельных лиц из населения.

Инциденты, произошедшие во время процедуры имплантации

Радионуклидные источники, используемые для брахитерапии РПЖ, представляют собой герметичные титановые капсулы, в штатном режиме исключают утечку радиоактивного содержимого. Однако есть небольшая вероятность того, что при небрежном обращении капсула может быть повреждена и герметичность нарушена. В таком случае, согласно методическим указаниям 2.6.1.1017-01, необходимо проведение следующих мер, а именно: изоляция зоны происшествия; помещение капсулы в защитный контейнер; ограничение доступа персонала в аварийное помещение, определение уровня возможного радиоактивного загрязнения с помощью измерителя мощности дозы (дозиметра); проведение дезактивации; постановка в известность органов санитарно-эпидемиологической службы. В случае необходимо-

сти рекомендовано проведение сканирования или радиометрии щитовидной железы у персонала, работающего в загрязненной зоне (или поблизости от нее).

Во избежание потери источников необходимо проведение радиационного контроля после каждой процедуры имплантации.

Инциденты, связанные с выходом источника из тела пациента

Несмотря на то, что при использовании нитей источников вероятность выхода источника вместе с мочой или эякулятом маловероятна, полностью исключать такую возможность нельзя. Кроме того, можно с большой уверенностью прогнозировать выход источника, если при имплантации была допущена неточность в позиционировании источника в ткани (либо из-за ошибки хирурга, производящего имплантацию, либо из-за неточной визуализации структур при проведении ТРУЗИ или рентгеноскопии).

В связи с этим пациенту рекомендуется первые пять дней после имплантации мочиться через марлю или в судно. Также рекомендуется при сохранении половой функции первые 6 месяцев после имплантации пользоваться презервативами.

Инциденты, связанные с нежелательным дополнительным облучением от пациента отдельных лиц из населения

После имплантации источников пациент представляет собой потенциальную опасность для окружающих как источник ионизирующего излучения. Регламентированный в НРБ-99/2009 норматив мощности эквивалентной дозы на расстоянии 1 м от пациента, которому произведена процедура брахитерапии с использованием закрытых радионуклидных источников, содержащих ^{125}I – 10 мкЗв/ч.

Согласно проведенному методом Монте-Карло расчету [37], для всех пациентов, (“среднестатистических” мужчин с глубиной залегания простаты 7,68–10,32 см) значения мощности эквивалентной дозы заведомо не превысят регламентированный норматив 10 мкЗв/ч. Данные результаты подтверждаются также зарубежными данными, полученными прямыми измерениями доз у пациентов с внедренными источниками ^{125}I [38].

7. Постимплантационный дозиметрический контроль как оценка качества проведенной процедуры

Постимплантационный дозиметрический контроль – это реконструкция результирующего распределения дозы, создаваемого имплантированными источниками, произведенная через некоторое время после процедуры имплантации. Период времени, по прошествии которого рекомендуется производить получение изображений для дозиметрического контроля, следует выбрать достаточно большим для того, чтобы влияние постимплантационного отека было минимальным (один месяц согласно рекомендациям ABS [39], и 4–6 недель согласно рекомендациям ESTRO/EAU/EORTC [40]). Наиболее подходящим методом визуализации для этого считается рентгеновская компьютерная томография.

Методика проведения постимплантационного контроля практически аналогична планированию облучения: полученные КТ-изображения импортируют в планирующую систему, на изображениях отмечают контуры простаты, уретры и прямой кишки. Определение положения источников может выполняться как ручную, так и в режиме автоматического поиска (в том случае, если используемая система планирования имеет такую возможность), после чего выполняется расчет распределения дозы.

Формула, используемая для произведения расчета значения мощности дозы в точке с координатами (r, θ) аналогична формуле (1), но с одним отличием: вместо функции анизотропии для двумерной геометрии используется функция анизотропии для “одномерной” геометрии:

$$\phi_{an}(r, \theta) = \frac{\int_0^{\pi} \dot{D}(r, \theta) \sin(\theta) d\theta}{2\dot{D}(r, \theta_0)}. \quad (11)$$

Замена двумерной геометрии на одномерную в данном случае связана с тем, что на срезовых КТ-изображениях невозможно достоверно определить пространственную ориентацию источника.

Следует отметить, что основными целями, которые преследуют, проводя постимплантационный контроль, можно считать, во-первых, получение информации о возможных осложнениях и назначении дополнительной терапии, и, во-вторых, повышение качества последующих имплантаций для других пациентов путем анализа результатов предыдущих процедур.

Список литературы

1. Сивков А.В., Чернышев И.В., Перепанова Т.С. и соавт. Методы и результаты скрининга рака предстательной железы. Аналитический отчет. – М., 2006.
2. Каприн А.Д., Панышин Г.А., Альбицкий И.А. и соавт. Брахитерапия локализованного рака предстательной железы (медицинская технология) <http://www.rncrr.ru/наука/fs2009218.pdf>
3. Максимов В.А., Давыдова Е.Н., Камалов А.А. Некоторые аспекты организации ранней диагностики рака предстательной железы в городе Москве. http://www.uro.ru/files/knowledge_base/article/2007_07_0001.pdf.
4. Источники ионизирующего излучения радионуклидные закрытые. Методы испытаний на утечку. ГОСТ Р 51919–2002. – М., Госстандарт России, 2002.
5. Защита от излучения. Герметизированные радиоактивные источники. Методы испытаний на утечку. Перевод с англ. Издание ИСО–9978, первое издание 1992-02-15. – М., Центральный научно-исследовательский институт химии и механики, 1993.
6. Источники ионизирующего излучения радионуклидные закрытые. Общие технические требования. ГОСТ Р 51873–2002. – М., Госстандарт России, 2002.
7. Источники ионизирующего излучения радионуклидные закрытые. Классы прочности и методы испытаний. ГОСТ Р 52241–2004. – М., Госстандарт России, 2004.
8. Radiation protection – Sealed radioactive sources – General requirements and classification. ISO 2919 Second edition 1999-02-15. Switzerland, 1999.
9. Rivard M., Coursey B., DeWerd L. et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. // Med. Phys., 2004, **31**, No. 3, P. 633–674.
10. Nath R., Andersson L., Luxton G., et al. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources. Report of AAPM radiation therapy committee task group 43. // Med. Phys., 1995, **22**, No. 2, P. 210–234.
11. Климанов В.А. Дозиметрическое планирование лучевой терапии. Часть 2. Дистанционная лучевая терапия пучками заряженных частиц и нейтронов. Брахитерапия и радионуклидная терапия. Учебное пособие. – М., МИФИ, 2008.
12. Yu, Y., Anderson L., Li Z., et al. Permanent prostate seed implant brachytherapy: Report of the American Association of Physicists in Medicine Task Group No. 64. // Med. Phys., 1999, **26**, No. 10, P. 2054–2076.
13. Butler W., Bice W., DeWerd L. et al. Third-party brachytherapy source calibrations and physicist responsibilities: Report of the AAPM Low Energy Brachytherapy Source Calibration Working Group. // Med. Phys., 2008, **35**, No. 9, P. 3860–3865.
14. Takahashi Y., Ito A., Sumida I., Kozuka T. et al. Dosimetric considerations of individual ^{125}I source strength measurement and a large-scale comparison of that measured with a nominal value in permanent prostate implant brachytherapy. // Radiat. Med., 2006, **24**, P. 675–679.
15. Preiffer D., Sutlief S., Feng W. et al. AAPM Task Group 128: Quality assurance tests for prostate brachytherapy ultrasound systems. // Med. Phys., 2008, **35**, No. 12, P. 5471–5489.
16. ICRU Report 58. Dose and volume specification for reporting interstitial brachytherapy, International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU, Bethesda, Maryland, USA, 1997.
17. Salembier C. et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: A supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. // Radiotherapy and Oncology, 2007, doi:10.1016/j.radonc.2007.01.014.
18. Misis V., Sanpath V., Yu Y., Saber E. Prostate boundary detection and volume estimation using TRUS images for brachytherapy applications. // Int. J. CARS, 2007, **2**, P. 87–98.
19. Dicker A., Merrick G., Waterman F. et al. Basic and advanced techniques in prostate brachytherapy. – Abingdon, UK, 2006.
20. Nag S., Beyer D., Friedland J. et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1999, **44**, No. 4, P. 789–799.
21. Кленнер Л.Я., Ушкова В.Л. Новая концепция планирования лучевой терапии: синтез методом математического программирования и интерактивных методов визуальной оптимизации. // Мед. физика, 2004, № 2, С. 17–25.
22. Кленнер Л.Я., Ушкова В.Л. Ускоренный метод определения оптимальных планов внутритканевой лучевой терапии злокачественных опухолей с помощью программного комплекса “Контакт”. // Мед. физика, 2004, № 3, С. 9–15.
23. Nag S., Ciezki J., Cormack R. et al. Intraoperative planning and evaluation of permanent

- prostate brachytherapy: report of American Brachytherapy Society. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2001, **51**, No. 5, P. 1422–1430.
24. Chauweinc L., Flam T., Salignac S et al. Prostate implant: is real-time ultrasound-based dosimetry predictive of subsequent CT-based dose distribution calculation? A study of 450 patients by the Institut Curie. / Hospital Cochin (Paris) Group. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2004, **59**, No. 3, P. 691–695.
 25. Kahmann F., Oliver T. Outpatient brachytherapy with seeds. *Cancer drug discovery and development: regional cancer therapy.*
 26. Stone N., Stock R. Practical considerations in permanent brachytherapy for localized adenocarcinoma of prostate. // *Urol. Clin. N. Amer.*, **30**, P. 351–362.
 27. Potters L. Permanent prostate brachytherapy in men with clinically localized prostate cancer. // *Clin. Oncol.*, 2003, **15**, P. 351–362.
 28. Saito S., Nagata H., Kosugi M. et al. Brachytherapy with permanent seed implantation. // *Int. J. Clin. Oncol.*, 2007, **12**, P. 395–407.
 29. Петровский А.В., Нечушкин М.И., Бухаркин Б.В. Брахитерапия с использованием постоянных источников при раке предстательной железы. // *Онкоурология*, 2007, № 4, С. 63–72.
 30. Петровский А.В., Матвеев В.Б., Нечушкин М.И. и соавт. Непосредственные результаты внутритканевой лучевой терапии I-125 в лечении локализованного рака предстательной железы. // *Материалы III Всероссийской научно-практической конференции “Высокие медицинские технологии”*. – М., 2009.
 31. Панарина Н.Т., Свиридов П.В., Володина Т.В. Технология брахитерапии рака предстательной железы микроисточниками ¹²⁵I. // *Мед. физика*, 2006, № 4, С. 24–29.
 32. Tapen E., Blasko J., Grimm P. et al. Reduction of radioactive seeds embolization to the lung following prostate brachytherapy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1998, **42**, No. 5, P. 1063–1067.
 33. Merrick J., Butler W., Dorsey A. et al. Seed fixity in the prostate periprostatic region following brachytherapy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2000, **46**, No. 1, P. 215–220.
 34. Обеспечение радиационной безопасности при внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии) предстательной железы методом имплантации закрытого источника I-125, фиксированного на полимерной рассасывающейся нити “I-125 Rapid Strand”. МУ 2.6.1.1017-01. Минздрав России, 2001.
 35. Wei Z., Ding M., Downey D., Fenster A. 3D TRUS guided robot assisted prostate brachytherapy. // *J. Duncan, G. Gerig (Eds.): MICCAI 2005, LNCS 3750*, P. 17–24, 2005.
 36. Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009: СанПин 2.6.1.2523-09. – М., Минздрав России, 2009.
 37. Кузнецов М.А., Клепов А.Н., Кураченко Ю.А. и соавт. Оценка радиационной безопасности при проведении внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии) рака предстательной железы с использованием закрытых радионуклидных источников ¹²⁵I. // *Материалы III Всероссийского Национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов “Радиология 2009”*. – М., 2009.
 38. ICRP Publication 98. Radiation safety aspects of brachytherapy for prostate cancer using permanently implanted sources.
 39. Nag S., Bice W., DeWyngaert K. et al. The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2000, **46**, No. 1, P. 221–230.
 40. Ash D., Flynn A., Batterman J. et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. // *Radiother. and Oncol.*, 2000, **57**, P. 315–321.

BRACHYTHERAPY FOR PROSTATE CANCER USING CLOSED GRANULAR RADIONUCLIDE SOURCES

M.A. Kuznetsov, A.I. Ksenofontov, B.Ya. Narkevich

Questions concerning physics-dosimetric aspects of interstitial radiation therapy of prostate cancer using enclosed radioactive sources of I-125 are presented.

Key words: prostatic cancer, brachytherapy, ¹²⁵I sources

E-mail: AIKsenofontov@MEPHI.RU