КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ ПРЯМОЙ ДОЗИМЕТРИИ (IN VIVO) ПРИ КОНТАКТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

В.А. Титова, Д.А. Коконцев, Т.С. Белле

ФГБУ Российский научный центр рентгенодиагностики МЗ РФ, Москва, Россия

Резюме

Применение в онкологии многокомпонентных методов специального лечения (хирургия, полихимиотерапия, лучевая терапия, фотодинамическая терапия) требует высокоточного контроля за полученными дозами облучения как самой опухоли, так и здоровыми органами. Авторами предложен способ прямой дозиметрии с использованием оптоволоконного сцинтилляционного дозиметра МКД-04. Дозиметр фиксируется на эндостатах и визуализируется на экранах компьютерного или магнитно-резонансного томографа. Координаты вносятся в анатомические блоки и дозиметрические расчеты, данные сопоставляются, дозы корректируются по медицинским показаниям. Разработанная авторами методика прямой дозиметрии позволяет проводить контроль за процедурой контактной лучевой терапии (КЛТ) в режиме реального времени и вносить необходимые изменения, внося коррективы в ходе проведения лечения. Уточнение величин поглощенных доз с помощью расчета и прямой дозиметрии минимизирует риск осложнений и обеспечивает возможность эффективного использования после КЛТ других методов лечения, в том числе фотодинамической терапии.

Ключевые слова: контактная лучевая терапия, брахитерапия, прямая дозиметрия, дозиметрия in vivo, снижение частоты лучевых осложнений.

Для цитирования: Титова В.А., Коконцев Д.А., Белле Т.С. Клинические задачи прямой дозиметрии (in vivo) при контактной лучевой терапии // Biomedical photonics. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 19–24. doi: 10.24931/2413-9432-2018-7-2-19-24.

Контакты: Титова В.А., e-mail: mailbox@ncrr.rssi.ru

CLINICAL PROBLEMS OF DIRECT DOSIMETRY (IN VIVO) IN CONTACT RADIATION THERAPY

Titova V.A., Kokontsev D.A., Belle T.S.

Russian Scientific Center of Roentgeno-Radiology, Moscow, Russia

Abstract

The use of multicomponent methods of special treatment (surgery, polychemotherapy, radiation therapy, laser photodynamic therapy) in oncology requires the control of doses in the tumor and healthy organs with high accuracy. A method of direct dosimetry using fiber-optic scintillation dosimeter MCD-4 is proposed. The dosimeter is fixed on endostats and is visualized on CT/MRI. The coordinates are entered into the anatomical units and dosimetry calculations, the data are mapped, the doses are adjusted on medical grounds. The developed technique of direct dosimetry allows monitoring of the contact radiation therapy (CRT) procedure in real time and making the necessary changes and corrections during the treatment. The refinement of the absorbed dose values using calculations and direct dosimetry minimizes the risk of complications and ensures the possibility of effective use of other treatment methods, including photodynamic therapy, after CRT.

Keywords: contact radiation therapy, brachytherapy, direct dosimetry, dosimetry in vivo, reduction of radiation complications rate.

For citation: Titova V.A., Kokontsev D.A., Belle T.S. Clinical problems of direct dosimetry (in vivo) in contact radiation therapy, *Biomedical photonics*, 2018, T. 7, No. 2, pp. 19–24. (in Russian). doi: 10.24931/2413-9432-2018-7-2-19-24.

Contacts: Titova V.A., e-mail: mailbox@ncrr.rssi.ru

Введение

Современные программы помощи онкологическим больным основаны на использовании различных сочетанных методик, включающих хирургическое лечение и цитостатическую, лучевую и

фотодинамическую терапию. При этом, технологии высоко- и среднеспособной контактной лучевой терапии (КЛТ или брахитерапии) являются необходимым атрибутом радикальной конформной лучевой

терапии (ЛТ), существенно повышающим результаты лечения онкологических больных с опухолями различной локализации (злокачественные новообразования женской и мужской репродуктивной системы, орофарингеальной области, толстой кишки и др.) [1,2]. Однако повсеместная замена сохранившихся преимущественно в лечении рака предстательной железы низкоэнергетических вариантов с источниками ^{125}I на автоматизированную КЛТ малогабаритными источниками ^{60}Co и ^{192}Ir в сочетании с эскалацией разовых и суммарных доз неизбежно требуют оценки рисков развития поздних лучевых осложнений. Эта проблема особенно актуальна при укрупненных режимах фракционирования [3], что может ограничивать дальнейшее применение, например, фотодинамической терапии, находящей широкое применение не только в самостоятельном варианте, но и при неэффективности традиционных методов.

Существующие программы 3D индивидуально-го дозиметрического планирования основаны на международных принципах формирования трех объемов облучения опухоли (высокого, среднего и низкого риска). Такой подход применяется для рационального радиационного воздействия на опухоль со снижением доз облучения на здоровые органы, которые неизбежно попадают в зону облучения ввиду анатомических особенностей их локализации [4,5]. Однако, несмотря на оптимистичные прогнозы, получаемые на гистограммах «доза-объем», исключить высокие радиобиологические риски поздних осложнений в условиях облучения высокой мощностью дозы излучения невозможно [4–6]. Это, в

определенной мере, обусловлено радиационно-физическими особенностями КЛТ (снижение мощности дозы по квадрату расстояния), что существенно влияет на дозы вблизи источников излучения, повышая их минимум в 12 раз от терапевтических значений [7,8]. Использование укрупненных режимов фракционирования КЛТ с высокой мощностью дозы обусловлено клиническими (анатомической сложностью интрадукций) и экономическими причинами (сокращение числа сеансов КЛТ), что неизбежно повышает риск развития поздних осложнений, проявляющихся в виде лучевых циститов и ректитов, стриктуры уретры и др. Так, поздние ректиты при лечении рака шейки матки развиваются в сроки 4–5 лет после радиационного лечения и достигают I-IV-й степени у 29,5% и III-IV-й степени тяжести – у 2% пациентов [4, 9, 10].

Совершенствование способов дозиметрического контроля радиационного воздействия при КЛТ позволяет осуществлять двойной контроль за проведением терапевтических доз, особенно в тех случаях, когда детекторы для прямой дозиметрии миниатюрны и анатомически могут быть размещены в непосредственной близости от источников излучения [3, 11].

Материалы и методы

В ФГБУ «РНЦР» МЗ РФ совместно с АО «НИИТФА» ГК Росатом были проведены исследования по совершенствованию отечественного аппаратного и методического сегмента технологий прямой дозиметрии (*in vivo*). В результате совместных исследований был разработан медицинский дозиметр МКД-04 с несколькими малогабаритными 3-мм сцинтилляционными детекторами для одновременной регистрации доз в нескольких точках медицинского интереса [1, 10, 12]. Дозиметр МКД-04 состоит из малогабаритного сцинтилляционного детектора с гибким световодом, фотопреобразователя и электрометрического блока.

Детекторы дозиметра помещаются в катетеры, которые полностью соответствуют медицинским требованиям по стерилизации и токсикологии. Для измерений в полостях при внутриместной КЛТ используются катетеры из тефлоновой (фторопластовой) трубки с герметически закрытой торцевой частью (рис. 1), которые выдерживают паровую стерилизацию и стерилизацию раствором 6%-ой перекиси водорода. Детектор находится или перемещается внутри них, не контактирует с тканями организма и не травмирует их.

Анатомическое позиционирование и определение координат точек, в которых должно быть произведено измерение, является самостоятельной клинической задачей и прерогативой врача и медицинского физика (например, при радиационном

Рис. 1. Катетер из фторопластовой трубки с герметически закрытым торцевым концом:

- 1 – детектор;
- 2 – катетер с маркером

Fig. 1. Catheter made of fluoropolymer tube with hermetically sealed end:

- 1 – detector;
- 2 – marked catheter

Рис. 2. Виды эндостатов с детекторами:

- а – метракольпостат аппарата АГАТ-ВТ для послеоперационного облучения влагалищного рубца при раке шейки и тела матки – с детектором;
- б – кольпостат аппарата АГАТ-ВТ для послеоперационного облучения при раке шейки и тела матки – с фиксированным детектором;
- в – проктостат аппарата АГАТ-ВТ с фиксированным детектором дозиметра

Fig. 2. Types of endostats with detectors:

- a – metracolpostat for AGAT-BT system for post-operative irradiation of the vaginal scar in cervical and uterine cancer – with a detector;
- b – colpostat for AGAT-BT system for postoperative irradiation of cervical and uterine body cancer – with a fixed detector;
- v – proctostat for AGAT-BT system with a fixed dosimeter detector

воздействию должна быть определена «точка медицинского интереса»). Это требует жесткой «привязки» детекторов дозиметра и гарантии их фиксации относительно эндостатов или ректального ультразвукового датчика, например, при КЛТ рака предстательной железы. При измерениях в КЛТ ошибки в позиционировании детектора в 1 мм могут приводить к погрешности 40% на расстоянии 5 мм, 20% – на 10 мм и 4% – на 50 мм от малогабаритного источника ^{60}Co и еще с большей погрешностью от источников ^{192}Ir [9,10]. Поэтому на первый план при измерениях доз на малых расстояниях 5–25 мм (а именно эти точки в первую очередь представляют клинический интерес) выходит не только точность измерения самого дозиметра (на практике составляющая 3–5%), но и точность позиционирования детектора. Например, точность измерения с помощью ионизационной камеры составляет 3%, а точность измерения многоканального клинического дозиметра МКД-04 – 4%. Различия по точности измерений достигают 1%, но в данном случае эта величина незначительна по сравнению с общей погрешностью, которая может быть обусловлена именно неточностью в позиционировании детекторов в 20–40% [11].

Важной составляющей при этом является решение клинической задачи точного позиционирования торца катетера и чувствительного элемента малогабаритного детектора. Детектор имеет возможность перемещаться в катетере, длина катетера известна. При условии, что катетер установлен в требуемом фиксированном положении и координаты его за-

крытой торцевой части определены, детектор МКД-04 контролируется с помощью маркера и штангенциркуля.

Перед сеансом КЛТ детекторы по разработанной в РНЦРР методике жестко фиксируются на эндостатах, как в зоне самой опухоли (рис. 2а), так и в области полостных органов, например, во влагалище (рис. 2б) и прямой кишке (рис. 2в) по передней и задней ее стенкам.

Контролируемая компьютерной томографией топометрия (КТ-топометрия) с введенными эндостатами и детекторами проводится с частотой слайсов 0,3 см, на которых визуализируется взаимное положение эндостатов и детекторов. Затем проводится сеанс КЛТ. Сигналы с детектора и измерителя координат детектора поступают для обработки и контроля процесса в блок управления. Точность позиционирования детектора в катетере составляет 0,1 мм и обеспечивается с помощью электропривода. Многоканальный дозиметр необходим для получения сигналов с нескольких детекторов, что увеличивает для клинициста информационную панель поглощенных доз в определенных им анатомических зонах риска. При этом достаточно велика вероятность того, что в точках, находящихся между «оконечностями» детекторов, при определенной конфигурации дозного поля величина дозы может значительно превышать установленное значение.

Для визуализации используются торцевые накопечники из рентгеноконтрастного силикона (рис. 3), что позволяет с помощью компьютерной томографии

Рис. 3. Схема расположения рентгеноконтрастных маркеров в конструкции детекторов дозиметра МКД-04

Fig. 3. The layout of radiopaque markers in the construction of MCD-04 dosimeter detectors

на потоке прецизионно отслеживать местоположение катетера и детектора.

На рис. 4 на уровне тела матки визуализируется введенный в нее метракольпостат и катетер с детектором в объемном полом органе – прямой кишке.

Необходимо констатировать, что «свободное» размещение малогабаритного детектора в полостных объемных органах, не исключает его перемещения в процессе КЛТ, что не позволяет оценить поглощенные дозы, реально получаемые отдельными участками критических органов. В связи с этим нами была предложена методика фиксированного размещения детекторов на эндостатических системах, используемых для КЛТ (рис. 5).

Выполнение КТ-топограмм с толщиной срезов 0,3 см позволило рассчитать плотность тканей.

Тканевые плотности определялись по результатам КТ-топометрии дифференцированно. Так, для металлических конструкций эндостатов средняя плотность составила 2200 ед. Н; для имитаторов дозиметра – 100 ед. Н; для детектора дозиметра – 1000 ед. Н (диапазон от 300 до 1000 ед.); для мочевого пузыря – 13 ед. Н;

Рис. 4. КТ-визуализация эндостата в матке (1) и катетера с детектором (2) в ректо-сигмоидном отделе прямой кишки

Fig. 4. CT imaging of the endostat in the uterus (1) and the catheter with the detector (2) in the rectosigmoid

для прямой кишки – 20 ед. Н. Также доказано, что световод дозиметра имеет среднюю плотность 316 ед. Н. При этом его присутствие не вызывает эффекта «возмущения» в дозном поле.

Данные КТ-топометрии анализировались медицинским физиком и врачом. В рамках принятой в центре программы математического расчета, определялись уровни поглощенных доз в анатомических зонах размещения детекторов. Визуализация эндостатов и катетеров с детекторами с помощью магнитно-резонансной и компьютерной томографии по информативности была расценена как достаточная и достоверная.

Результаты и обсуждение

Клинический отечественный дозиметр МКД-04 позволяет проводить контроль за процедурой КЛТ в режиме реального времени и вносить необходимые изменения, корректируя процедуру. Измерение дозы облучения может осуществляться как суммарно за время всей процедуры, так и за любой произвольно выбранный интервал времени, что позволяет учитывать смещение полых органов риска в зависимости от наполнения (мочевой пузырь) или движения (петли кишечника).

При сравнении полученных доз, измеренных *in vivo*, с результатами расчетов в системе планирования КЛТ определено, что в полом объемном органе, мочевом пузыре, при визуализируемом положении детектора дозиметра при РОД=5 Гр на область мишени, менее 20% объема получают дозу 2,5 Гр.

Предложены методики позиционирования и визуализации детекторов, положение которых следует определять трехкратно: на этапе первичной визуализации эндостатов, при изменении объема опухоли на 30–50% (уменьшение/увеличение) под влиянием лучевой терапии и после завершения лечения при последнем сеансе КЛТ. Измерения доз в зонах меди-

Рис. 5. Компьютерные томограммы с визуализированными детекторами дозиметра, размещенными:
а – в мочевом пузыре;
б – в проекции эндостата;
в, г – в прямой кишке

Fig. 5. Computer tomograms with visualized dosimeter detectors placed:
а – in the bladder;
б – in the endostat projection;
в, г – in the rectum

цинского интереса оцениваются в эти же временные периоды, что позволяет получить полную информацию об уровнях расчетных поглощенных доз и уровнях доз, реально полученных в зонах медицинского интереса на этапе прямой дозиметрии *in vivo*.

Настоящие исследования проведены в рамках развития импортозамещающих инновационных технологий контактной высокоомощностной автоматизированной гамма-терапии закрытыми источниками злокачественных новообразований различных локализаций для практического здравоохранения при лечении опухолей полости рта, женской/мужской репродуктивной системы, прямой кишки и др.

Заключение

В статье рассмотрена методика прямой дозиметрии с использованием оптоволоконного сцинтилляционного дозиметра МКД-04. В ходе медицинских исследований были подтверждены параметры и характеристики дозиметра МКД-04, востребованность

дозиметра для получения информации об уровнях расчетных поглощенных доз и уровнях доз, полученных в зонах медицинского интереса на этапе прямой дозиметрии *in vivo*, а также удобство в клинической эксплуатации.

В ходе исследований была разработана и внедрена в клинику методика фиксации и визуализации детекторов (имитаторов) методами КТ и МРТ с эндостатами, а также методика крепления детектора на корпусе аппликатора, обеспечивающего стабильное расстояние «источник-детектор» при измерениях *in vivo*.

Использование методики прямой дозиметрии с применением дозиметра МКД-04 во время процедуры КТЛ не удлиняет процедуру КЛТ и не обременяет пациентов. Уточнение величин поглощенных доз с помощью расчета и прямой дозиметрии минимизирует риск осложнений и обеспечивает возможность эффективного использования после КЛТ других методов лечения, в том числе фотодинамической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Солодкий В.А., Титова В.А. Автоматизированная контактная лучевая терапия – условия эффективного использования в практическом здравоохранении // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, № 5. – С. 688–693.
2. Титова В.А., Снигирева Г.П., Петровский В.Ю., Телышева Е.Н. Современные подходы к лучевому лечению опухолей полости рта // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 47–54.
3. Титова В.А., Коконцев Д.А., Ивашин А.В., Хромов А.Б. Контактная лучевая терапия на аппарате АГАТ-ВТ с использованием отечественных систем визуализации и планирования // Вестник РНЦРР. – 2016. – Т. 16, № 3. – С. 9.
4. Pötter R., Haie-Meder C., Van Limbergen E., et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology // Radiother Oncol. – 2006. – Vol. 78. – P. 67–77.
5. Dimopoulos J.C.A., Petrow P., Tanderup K., et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy // Radiother Oncol. – 2012. – Vol. 103. – P. 113–122.
6. Чехонадский В.Н., Марьина Л.А., Титова В.А., Киселева В.Н. Эффект мощности дозы при планировании внутриместного облучения // Вопросы онкологии. – 1998. – Т. 44, № 5. – С. 551–555.
7. Ставицкий Р.В., Мильштейн Р.С., Титова В.А. Распределение доз вблизи источников излучения при контактной лучевой терапии // Медицинская радиология. – 1984. – № 4. – С. 46–48.
8. Титова В.А., Сулькин А.Г., Соколов В.Г., Батнер А.А. Сопоставление методов формирования дозных распределений при внутриместной гамма-терапии // Мед. радиология. – 1984. – № 5. – С. 67–71.
9. Tanderup K., Viswanathan A.N., Kirisits C., Frank S.J. Magnetic resonance image guided brachytherapy // Semin Radiat Oncol. – 2014. – Vol. 24. – P. 181–191.
10. Jastaniyah N., Yoshida K., Tanderup K., et al. A volumetric analysis of GTVD and CTVHR as defined by the GEC ESTRO recommendations in FIGO stage IIB and IIIB cervical cancer patients treated with IGABT in a prospective multicentric trial (EMBRACE) // Radiother Oncol. – 2016. – Vol. 120. – P. 404–411.
11. Сумин А.В., Медведков А.М., Васильев В.Н. и др. Верификация работы сцинтилляционного многоканального клинического дозиметра МКД-04 в коллимированном пучке гамма-излучения источника ^{60}Co // Медицинская физика. – 2017. – Т. 75, № 3. – С. 24–33.
12. Абалакин И.Н., Некрасова А.А., Сумин А.В. и др. Клинический дозиметр-анализатор для внутриместных in vivo измерений. – Патент РФ на полезную модель №148494, 2014. – 9 с.

REFERENCES

1. Solodkiy V.A., Titova V.A. Automated contact radiation therapy – conditions for effective use in practical health care, *Voprosy onkologii*, 2016, Vol. 62, No. 5, pp. 688–693. (in Russian)
2. Titova V.A., Snigireva G.P., Petrovskiy V.Yu., Telysheva E.N. Modern approaches to radiotherapy of the oral cavity tumors, *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*, 2016, Vol. 15, No. 5, pp. 47–54. (in Russian)
3. Titova V.A., Kokontsev D.A., Ivashin A.V., Khromov A.B. Contact radiation therapy on AGAT-BT apparatus using domestic imaging and planning systems, *Vestnik RNTsRR*, 2016, Vol. 16, No. 3, 9 p. (in Russian)
4. Pötter R., Haie-Meder C., Van Limbergen E., Barillot I., De Brabandere M., Dimopoulos J., Dumas I., Erickson B., Lang S., Nulens A., Petrow P., Rownd J., Kirisits C. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology, *Radiother Oncol*, 2006, Vol. 78, pp. 67–77.
5. Dimopoulos J.C.A., Petrow P., Tanderup K., Petric P., Berger D., Kirisits C., Pedersen E.M., van Limbergen E., Haie-Meder C., Pötter R. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy, *Radiother Oncol*, 2012, Vol. 103, pp. 113–122.
6. Chekhonadskiy V.N., Mar'ina L.A., Titova V.A., Kiseleva V.N. The effect of dose rate in the planning of intracavitary irradiation, *Voprosy onkologii*, 1998, Vol. 44, No. 5, pp. 551–555. (in Russian)
7. Stavitskiy R.V., Mil'shteyn R.S., Titova V.A. Distribution of doses near radiation sources in contact radiation therapy, *Meditinskaya radiologiya*, 1984, No. 4, pp. 46–48. (in Russian)
8. Titova V.A., Sul'kin A.G., Sokolov V.G., Batner A.A. Comparison of methods for the formation of dose distributions for intracavitary gamma therapy, *Meditinskaya radiologiya*, 1984, No. 5, pp. 67–71 (in Russian)
9. Tanderup K., Viswanathan A.N., Kirisits C., Frank S.J. Magnetic resonance image guided brachytherapy, *Semin Radiat Oncol*, 2014, Vol. 24, pp. 181–191.
10. Jastaniyah N., Yoshida K., Tanderup K., Lindegaard J.C., Sturdza A., Kirisits C., Šegedin B., Mahantshetty U., Rai B., Jürgenliemk-Schulz I.M., Haie-Meder C., Banerjee S., Pötter R. A volumetric analysis of GTVD and CTVHR as defined by the GEC ESTRO recommendations in FIGO stage IIB and IIIB cervical cancer patients treated with IGABT in a prospective multicentric trial (EMBRACE), *Radiother Oncol*, 2016, Vol. 120, pp. 404–411.
11. Sumin A.V., Medvedkov A.M., Vasil'ev V.N., Smyslov A.YU., Rusetskiy S.S., Kokontsev A.A., Titova V.A., Kokontsev D.A. Verification of the operation of the scintillation multichannel clinical dosimeter MCD-04 in a collimated gamma radiation beam of a ^{60}Co source, *Meditinskaya fizika*, 2017, Vol. 75, No. 3, pp. 24–33. (in Russian)
12. Abalakin I.N., Nekrasova A.A., Sumin A.V., Titova V.A., Khmelinin D.I., Lomonosov A.M., Kheteev M.V. Klinicheskiy dozimetr-analizator dlya vnutripolostnykh in vivo izmereniy [Clinical dosimeter-analyzer for intracavitary in vivo measurements]. Patent RF na poleznuyu model' no. 148494, 2014. 9 p.