

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова
Физический факультет



БИБЛИОТЕКА МЕДИЦИНСКОГО ФИЗИКА

А. В. Белоусов, Е. Н. Лыкова

ВВЕДЕНИЕ В БРАХИТЕРАПИЮ

Учебное пособие

*Рекомендовано методической комиссией
отделения ядерной физики
физического факультета МГУ*

Москва
2019

УДК 61:53(075.9)

ББК 53.6

Ч 49

Б43 Белоусов А.В., Лыкова Е.Н.

Введение в брахитерапию: Учеб. пособие — М.: ООП физического факультета МГУ, 2019. — 43 с.: с ил. — (Серия «Библиотека медицинского физика»)

Серия основана в 2017 году.

Редакционная коллегия: д. ф.-м. н. А. П. Черняев (главный редактор); д. б. н. В. В. Розанов (зам. главного редактора); д. т. н. Б. Я. Наркевич; к. ф.-м. н. С. М. Варзарь; к. ф.-м. н. А. В. Белоусов; к. ф.-м. н. П. Ю. Борщеговская; к. ф.-м. н. У. А. Близнюк; к. т. н. М. В. Желтоножская; Е. Н. Лыкова

Пособие предназначено для слушателей программы переподготовки медицинских физиков, студентов, обучающихся по специальностям «Ядерная физика», «Физика и техника ускорителей», «Медицинская физика», а также может оказаться полезным аспирантам, докторантам и специалистам, планирующим работать в отделениях брахитерапии. В представленном пособии рассматриваются процессы, происходящие при подготовке и проведении этого типа лучевой терапии, классификация брахитерапии, основные источники излучения, радиобиологические аспекты и клиническое применение.

УДК 61:53(075.9)

ББК 53.6

Содержание

Введение	4
Глава 1. Классификация видов брахитерапии.....	6
Глава 2. Источники ионизирующего излучения для брахитерапии	13
Глава 3. Радиобиологические аспекты брахитерапии	22
Глава 4. Системы имплантации при внутритканевой брахитерапии	30
Глава 5. Клиническое применение и дозиметрические системы.....	35
Литература.....	43

Введение

Брахитерапия — лучевая терапия (ЛТ), при которой источник излучения располагается как можно ближе к патологическому очагу (опухоли) или непосредственно в опухоли.

Преимущество брахитерапии перед дистанционным облучением заключается в улучшении дозового распределения. Из-за быстрого спада дозы вследствие геометрического ослабления при удалении от почти точечных источников можно подвести более высокую дозу к опухоли при минимальном воздействии на окружающие здоровые ткани. Однако дозовое распределение не может быть однородным, поэтому брахитерапия применяется только для относительно небольших, хорошо локализованных опухолей.

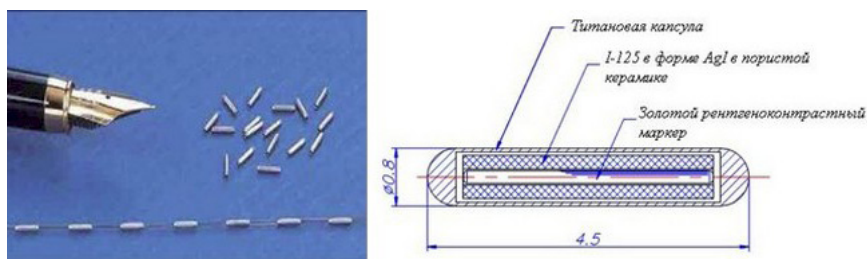


Рис.1. Пример «зерен»

Радионуклиды вводятся в организм в газообразном (радон), жидком (коллоидные растворы) или твердом (закрытые источники, когда радиоизотопы заключены в оболочку или находятся в состоянии, при котором не происходит их распространения в окружающую среду) виде или

в виде проволоки, микрокапсул («зерен, семян»), шариков, стержней и т.п. Обычно радиоактивный материал вводится в опухоль на время, а затем извлекается, однако в случае изотопов с малым периодом полураспада не требуется их последующего извлечения.

Брахитерапия применяется как единственный способ лучевого лечения, так и в сочетании с дистанционной терапией. После хирургического удаления самой опухоли брахитерапия может также применяться для лучевой обработки ложа опухоли с целью подавления возможных метастазов.

Глава 1.

Классификация видов брахитерапии

Классификация видов брахитерапии имеет важное значение для выбора конкретных источников излучения.

По типу имплантации брахитерапия бывает:

- внутриполостная,
- внутритканевая,
- аппликационная,
- внутрисосудистая.

При внутриполостной брахитерапии источники вводятся в полости тела в непосредственной близости к объему опухоли. Она применяется при поражениях полых органов, таких как носоглотка, матка, мочевого пузыря, прямая кишка и т.д.

Внутриполостная брахитерапия проводится путем введения в полость коллоидного раствора β -активного нуклида (^{90}Y , ^{32}P , ^{198}Au) с относительно коротким периодом полураспада, что создает возможность практически полного распада радионуклида в течение курса лечения.

Также используются долгоживущие изотопы: ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{252}Cf , ^{192}Ir . В этом случае для фиксации препарата в необходимом положении применяют специальные аппликаторы-эндостаты. Правильность размещения эндостатов в полости органа проверяют с помощью рентгенографии, УЗИ, компьютерной томографии или магниторезонансной томографии. После того, как эндостат введен, в него доставляется радиоактивный источник при помощи специальных аппаратов.

Такие аппараты состоят из хранилища препаратов, набора эндостатов для опухолей различных локализаций, механической или пневматической системы для транспортировки препаратов из хранилища по шлангу в аппликатор.

Когда доза радиации достигнута, аппликатор, содержащий радиоактивный изотоп, удаляют.

Внутриканевая брахитерапия проводится введением в организм (перорально или инъекциями) короткоживущих β -активных препаратов (^{131}I , ^{32}P , ^{198}Au и др.). Так как йод избирательно накапливается в тканях щитовидной железы, ^{131}I используется при заболеваниях щитовидной железы. Фосфор накапливается в основном в костной ткани, поэтому ^{32}P может использоваться, например, для паллиативного лечения множественных метастазов в костях. Для этих целей используется также ^{89}Sr ($T_{1/2} = 50.3$ дня).

Внутриканевое облучение также осуществляют посредством внедрения в опухоль игл, нейлоновых трубок с радиоизотопами (^{60}Co , ^{182}Ta , ^{192}Ir) или гранул ^{198}Au . При раке простаты имплантируют «семена» ^{125}I , которые остаются в теле пациента после лечения.

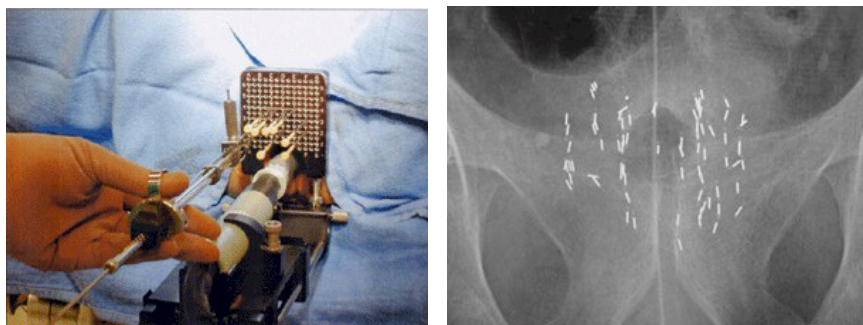


Рис. 2. Установка радиоактивных «семян» (слева), рентгенограмма простаты с установленными «семенами» (справа)

Аппликационную брахитерапию осуществляют путем наложения аппликатора, изготовленного из органических материалов, обладающих достаточной пластичностью, чтобы его рабочая поверхность плотно соприкасалась с поверхностью патологического очага. В аппликаторе находятся радиоактивные «семена», содержащие бета-активные (^{32}P , ^{204}Tl и др.), реже гамма-активные изотопы. Аппликационную терапию применяют при поверхностных формах рака кожи, опухолевых поражениях роговицы и склеры и др. На рис. 3 показана аппликация на глазном яблоке.

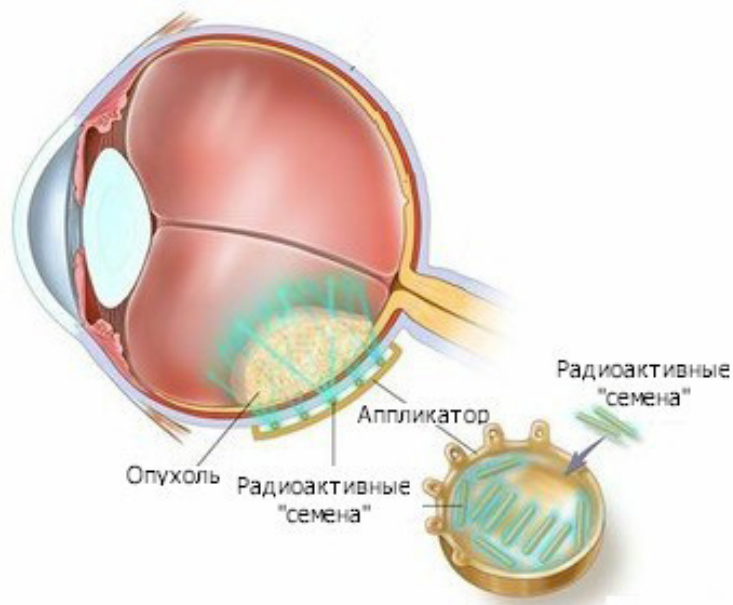


Рис. 3. Схема аппликации на глазном яблоке

Внутрисосудистая брахитерапия позволяет заметно уменьшить появление рестеноза (повторного сужения просвета) коронарных сосудов после стентирования. Непосредственно после баллонной ангиопластики, используя тот же катетер,

с помощью которого был поставлен стент, по коронарной артерии к атеросклеротической бляшке продвигается радиоактивные (^{32}P , $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, ^{192}Ir) «зерна» (рис. 4). Облучение длится 15–20 мин. Это облучение снижает риск рестеноза до одной трети риска без облучения.

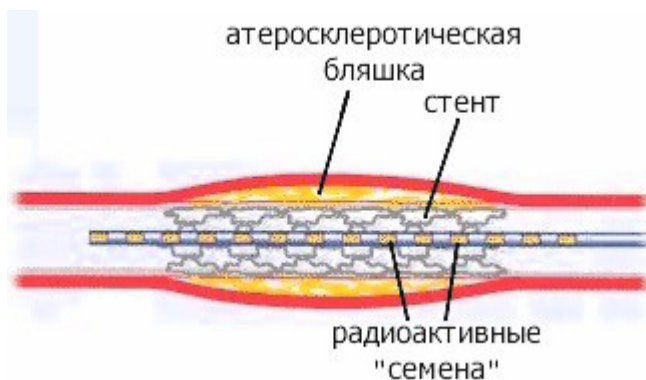


Рис. 4. Схема внутрисосудистой брахитерапии

Оже терапия — молодое направление в лучевой терапии. В нем используются радионуклиды, испытывающие электронный захват и/или внутреннюю конверсию (^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{103}Pd , ^{111}In , ^{123}I , ^{125}I , ^{201}Tl). В результате этих процессов с атомных орбиталей испускается большое количество оже-электронов с малой кинетической энергией (~20–500 эВ). Пробег таких электронов составляет величину порядка нескольких нанометров, т.е. меньше чем размер одной клетки. Радионуклиды, испускающие оже-электроны, внедряются в специально подобранные молекулы, с помощью которых радионуклиды доставляются в раковые клетки в непосредственную близость к ДНК. Таким образом, оже-электроны с их очень коротким пробегом позволяют реализовать более эффективную адресную лучевую терапию с минимальным ущербом для нормальной ткани.

Фотонно-активационная терапия (ФАТ) — разновидность оже-терапии. Процесс ФАТ связан с внедрением атомов-мишеней в непосредственной близости к ДНК, и активацией этих атомов пучком моноэнергетических фотонов, энергия которых достаточна для проявления фотоэффекта и сопутствующей ему эмиссии оже-электронов. Избирательность ФАТ основана на известном факте более быстрого размножения злокачественных клеток по сравнению с нормальными, что позволяет вводить в них в качестве мишеней галогены типа брома или йода.

По способу введения радионуклида брахитерапию подразделяют на два типа: ручная (*manual afterloading*) и автоматическая (*remote afterloading*).

При ручной технике используется специальный толкатель, которым источник заводится в необходимое положение. При автоматической загрузке используются специализированные аппараты (рис. 5, 6). В начале операции пациенту вводят при помощи хирургического вмешательства катетеры под контролем УЗИ, после чего по ним осуществляется доставка радионуклидного семени по заранее заданной программе облучения. Оптический датчик на индексе аппарата определяет необходимый катетер в соответствии с заданным ходом лечения. Затем специальным направляющим кабелем источник доводится до так называемых мест стояния и находится там определенное время. Затем он возвращается в начальное положение в аппарат и далее цикл повторяется для следующего катетера.

Актуальными на сегодняшний день аппаратами для автоматизиро-



Рис. 6. Внешний вид аппарата для брахитерапии Microselectron

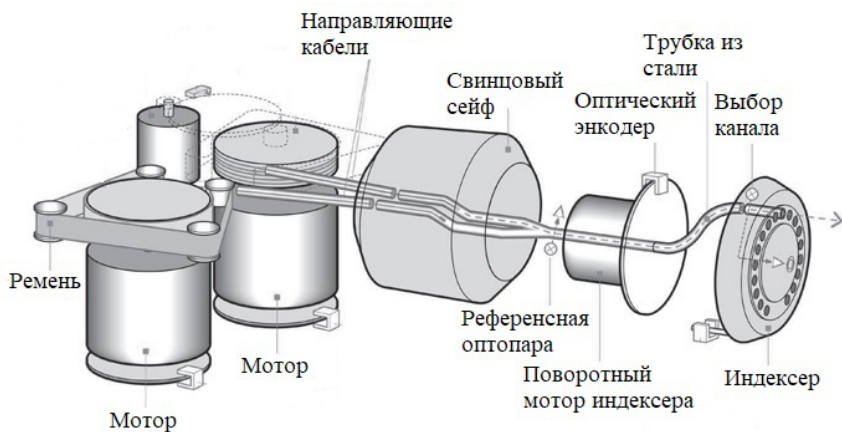


Рис. 5. Схема аппарата для автоматической загрузки фирмы Microselectron

ванной брахитерапии являются: microSelectron, Gammamed, MultiSource и Агат (отечественный аппарат).

По мощности дозы выделяют следующие виды брахитерапии:

Низкая мощность дозы (LDR). Мощность дозы составляет от примерно 0,5 Гр/ч до 1 Гр/ч. При данной мощности дозы применяется традиционная брахитерапия с ручным введением, и общепризнанно, что поправки мощности дозы не требуются (хотя существуют споры о верхнем пределе диапазона). ICRU устанавливает верхний предел в 2 Гр/ч, но большинство пользователей считают, что это MDR.

Средняя мощность дозы (MDR). Мощность дозы составляет ~1–12 Гр/ч. Между LDR и MDR нет четкой границы, однако это мощности дозы, для которых уже требуется коррекция. Большинство способов лечения матки с использованием аппаратуры для афтолоадинга используют среднюю мощность дозы (MDR) 1.5–2 Гр/ч.

Высокая мощность дозы (HDR) — мощность дозы более 12 Гр/ч (0.2 Гр/мин). На практике большинство аппаратов HDR работают на мощностях дозы, намного превышающих эту границу, обычно ~2 Гр/мин.

Импульсная мощность дозы (PDR). Это метод, когда высокие мощности дозы доставляются «импульсами» (обычно длительностью 5 или 10 мин) с короткими интервалами (обычно один раз в час). Цель состоит в том, чтобы имитировать радиобиологические эффекты лечения с низкой мощностью дозы (LDR) с использованием аппарата, работающего на высоких мощностях дозы (HDR). Данный способ позволяет достигать тех же клинических эффектов, что и при малой мощности дозы, сочетая их с гибкостью в создании сложных дозовых распределений, которые могут быть достигнуты на современных аппаратах для HDR.

Таблица 1

Классификация видов брахитерапии по продолжительности облучения

Тип имплантации	Описание
Временная (непостоянная)	предписанное значение дозы создается за короткое время, после чего источники удаляются
Постоянная	предписанное значение дозы создается, пока источник полностью не распадется

Глава 2.

Источники ионизирующего излучения для брахитерапии

Из полутора десятков радионуклидов, которые применялись в брахитерапии за ее историю, в настоящее время активно используются только шесть. К таковым относятся ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{192}Ir , ^{125}I , ^{103}Pd , ^{90}Sr . Относительно редко применяются радионуклиды ^{198}Au , ^{106}Ru и ^{252}Cf . Использование ^{226}Ra и ^{222}Rn практически прекращено по соображениям радиационной безопасности, но длинная история их применения оказывает влияние на современные концепции брахитерапии.

Как правило, источники для брахитерапии помещаются в капсулы, которые, придавая источникам необходимую герметичность и жесткость, поглощают также α - и β -частицы в тех случаях, когда они образуются при радиоактивном распаде. «Полезное» излучение, испускаемое такими источниками, включает:

- γ -излучение, представляющее обычно наиболее важную компоненту эмиссии;
- характеристическое излучение, образующееся в случаях захвата электронов или в событиях внутренней конверсии электронов;
- характеристическое излучение, образующееся в капсуле источника;
- тормозное излучение, образующееся в источнике и его капсуле.

Основные источники, применяемые для брахитерапии, приведены в таблице 2.

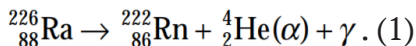
Таблица 2

Физические характеристики некоторых радионуклидов, используемых в брахитерапии

Источник	Форма	Получение	$T_{1/2}$	Эмиссия
^{226}Ra	трубки, иглы	встречается в природе	1620 лет	γ -лучи (от производных при инкапсулировании) 2.45 МэВ (max)
^{137}Cs	трубки, иглы (автоматическое введение)	продукт деления	30.17 лет	γ -лучи 0.662 МэВ
^{60}Co	трубки (автоматическое введение)	активация нейтронами	5.26 лет	γ -лучи 1.17; 1.33 МэВ
^{192}Ir	проволока (автоматическое введение)	активация нейтронами	74 дн.	γ -лучи 0.38 МэВ (среднее)
^{125}I	зерна	из ^{125}Xe	59.9 дн.	рентгеновские лучи 27.4; 31.4; 35.5 кэВ
^{103}Pd	зерна	активация нейтронами	17 дн.	рентгеновские лучи 21 кэВ (среднее)
^{198}Au	гранулы	активация нейтронами	2.7 дн.	γ -лучи 0.412 МэВ
^{90}Sr	таблетки	продукт деления	28.7 дн.	β -частицы 2.27 МэВ
^{106}Ru	таблетки	продукт деления	1.02 дн.	β -частицы 3.54 МэВ

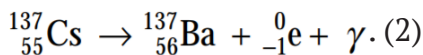
Радий-226. В начале развития брахитерапии единственными используемыми источниками, являлись ^{226}Ra и его продукт ^{222}Rn . ^{226}Ra является частью радиоактивного ряда, начинающегося ^{238}U и заканчивая стабильным изотопным

^{210}Pb . Он имеет период полураспада 1620 лет и распадается α -эмиссией на ^{222}Rn .



^{222}Rn является радиоактивным, а некоторые из последующих дочерних продуктов распадаются с испусканием β - и γ -излучения. Чистый эффект брахитерапии заключается в том, что инкапсулированный источник радия испускает сложный спектр фотонов с максимальной энергией 2.45 МэВ, причем α - и β -частицы поглощаются в капсуле. Радий в виде порошка сульфата радия был обычно инкапсулируется, как правило, в платину, в трубки и иглы. Он широко использовался в имплантах, а также для лечения рака шейки матки. Для этого были разработаны дозиметрические системы имплантации, такие как «Манчестерская система». Однако ^{226}Ra имеет несколько недостатков, включая высокую энергию фотонов, требующую толстого экранирования, риск повреждения трубки с последующим поглощением соли радия и биологический вред, от внутренней дозы α -излучателя в результате случайного попадания в организм человека. Клиническое использование радия было прекращено в большинстве стран, так как появились другие более «удобные» радионуклиды.

Цезий-137 является продуктом деления ^{238}U . Он распадается посредством β^- -распада с периодом полураспада 30.17 лет и испускает энергию фотонов 0.662 МэВ.



Его используют в брахитерапии, помещая в стеклянные шарики и капсулы из нержавеющей стали. Цезий стал легкодоступным в 1960-х гг. и в значительной степени заменил радий в середине 1970-х гг. Он считался более безопасным, чем радий, поскольку его твердая физическая форма и отсутствие α -излучения делали его более безопасным в слу-

чае повреждения трубки. На рис. 7 и 8 показана типичная конструкция трубки с ^{137}Cs , используемой для ручного введения в гинекологии, и шара с ^{137}Cs , который используется в аппаратах с низкой мощностью дозы (LDR).

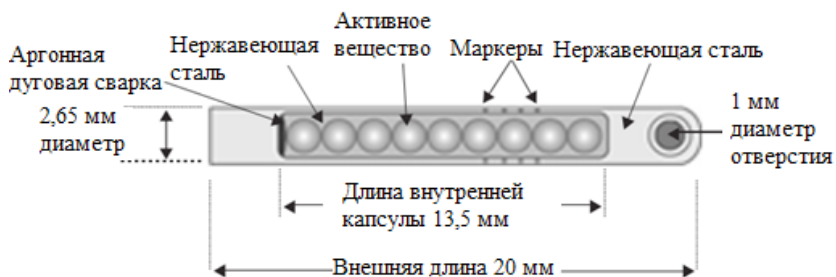


Рис. 7. Трубка для ^{137}Cs , аналогичная трубке J-типа Амершама

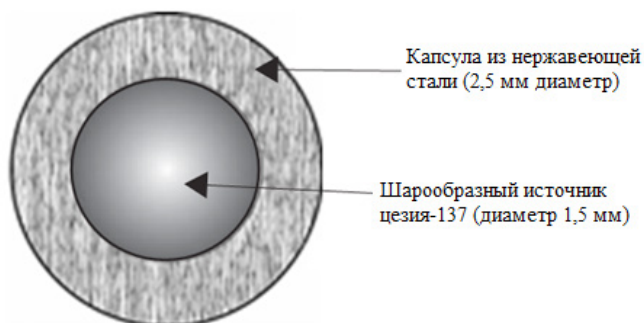
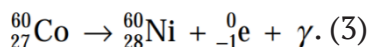


Рис. 8. Сферический источник ^{137}Cs

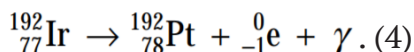
Кобальт-60 получают путем активации нейтронами стабильного ^{59}Co . Он имеет период полураспада 5.26 лет и распадается β^- -распадом:



^{60}Co испускает γ -излучение с энергиями 1.17 и 1.33 МэВ. Он использовался в трубках и иглах, подобных трубкам для радия и цезия, но относительно короткий период полураспада делает его неудобным для использования в аппаратах

с низкой мощностью дозы (LDR), поэтому его в основном применяют в виде гранул на аппаратах с высокой мощностью дозы (HDR).

Иридий-192 получается путем активации нейтронами ^{191}Ir . Он имеет период полураспада 74 дня и распадается β^- -распадом:



Фотонная эмиссия представляет собой комплексный спектр фотонов со средним значением 0.38 МэВ.

^{192}Ir часто используется в виде проволоки, применяемой для ручного введения на аппаратах с низкой мощностью дозы (LDR). Центральным радиоактивным сердечником является сплав иридий/платина, окруженный платиновой оболочкой толщиной 0.1 мм. Он доступен в виде 0.3 или 0.6 мм проволок или штифтов (рис. 9, 10). Тонкая проволока обычно поставляется в катушках длиной 500 мм и разрезается пользователем на нужную длину.

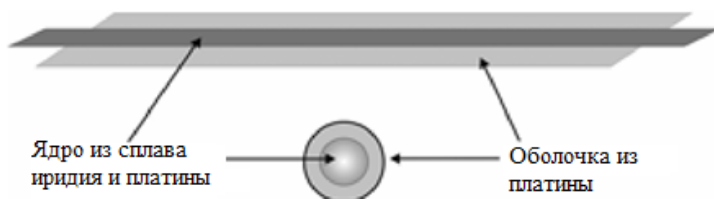
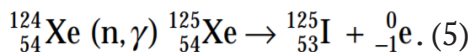


Рис. 9. Проволока ^{192}Ir

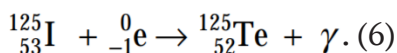


Рис. 10. Типичный источник ^{192}Ir

Иод-125, используемый главным образом для брахитерапии предстательной железы, является продуктом распада ^{125}Xe , который получается при активации нейтронами ^{124}Xe в ядерных реакторах.



^{125}I распадается за счет захвата электронами и имеет период полураспада 59.6 дней:



В результате реакции образуется характеристическое излучение с энергиями 35.5, 27.4 и 31.4 кэВ. Для таких энергий возможно использовать для материала оболочки свинец толщиной 0.025 мм, что делает радиационную защиту более эффективной.

Для брахитерапии ^{125}I имплантируются в зерна. Разные производители предлагают большой выбор зерен с ^{125}I . В качестве примера на рис.11 показана структура зерен фирмы

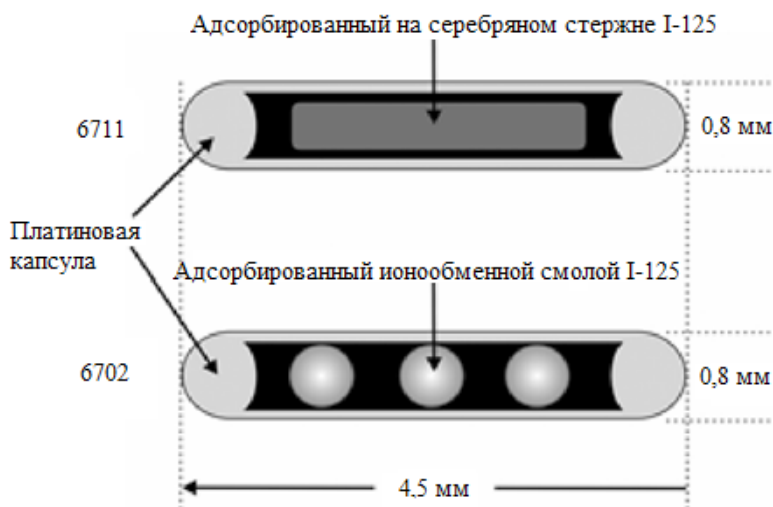
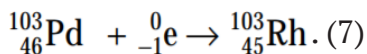


Рис.11. Зерна Oncura типа 6702 и 6711, содержащие ^{125}I

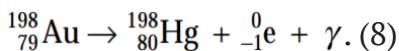
Oncura типа 6702 и 6711. Зерна типа 6702 содержат ^{125}I , адсорбированный ионообменной смолой, и не содержат радиографического маркера. Зерна 6711 содержат ^{125}I , адсорбированный на серебряном стержне, который заключен в титановую капсулу. В этом случае серебро выступает в качестве радиографического маркера для визуализации. Общий размер обоих зерен составляет 4.5 и 0.8 мм. На практике зерна типа 6711 используются чаще, особенно для имплантации в предстательную железу. Зерна типа 6702 иногда используется для временных имплантатов на другие участки, когда необходима более высокая активность радионуклида.

Палладий-103. Получение ^{103}Pd возможно с помощью нескольких реакций, таких как нейтронная активация стабильного ^{102}Pd и взаимодействие протонов или дейтронов с ^{103}Rh . Он распадается путем захвата электронов с периодом полураспада 17 дней:



Как и ^{125}I , ^{103}Pd излучает характеристическое излучение, но с более низкой средней энергией (около 21 кэВ). Он инкапсулирован в зерна того же размера, что и зерна ^{125}I , и используется аналогичным образом для имплантации в предстательную железу. Некоторые предпочитают палладий для более быстро дифференцируемых опухолей, ссылаясь на радиобиологическое преимущество для более короткого периода полураспада (то есть более высокую дозу).

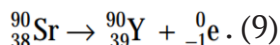
Золото-198 получают путем активации стабильного ^{197}Au . Оно распадается до изотопа ртути β -распадом с периодом полураспада 2.7 дня:



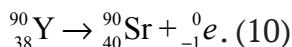
^{198}Au излучает γ -излучение с энергией 0.412 МэВ. В течение многих лет зерна, состоящие из ^{198}Au , инкапсулированных

в платину, использовались для постоянных имплантатов, особенно для области головы и шеи. Однако этот метод постепенно вышел из использования.

Стронций-90 является продуктом деления, и β -излучение, полученное при его распаде, используется в брахитерапии для лечения поверхностных локализаций. Период полураспада до ^{90}Y составляет 28.7 лет:

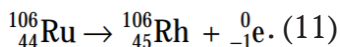


Энергия β -излучения самого ^{90}Sr слишком мала, чтобы быть полезной для брахитерапии ($E_{\max} = 546$ кэВ), но дочерний элемент ^{90}Y (период полураспада 64 ч) распадается β -распадом с энергией β -излучения $E_{\max} = 2.27$ МэВ:



Таким образом, комбинация ^{90}Sr с ^{90}Y обеспечивает источник β -излучения с энергией 2.27 МэВ с эффективным периодом полураспада 28.7 лет. ^{90}Sr используют в аппликаторах для поверхностных образований, в частности в офтальмологических аппликаторах, где β -частицы обеспечивают требуемую поверхностную дозу при быстром ее снижении с глубиной. Аппликаторы формируются из серебряного листа, включающего в себя соединения стронция, с защитой на обратной стороне. Доступны различные формы, размеры и вогнутости.

Рутений-106 в значительной степени заменил ^{90}Sr в аппликаторах для поверхностных образований, поскольку он испускает β -излучение более высоких энергий. Рутений является продуктом деления и распадается β -распадом на изотоп рения с периодом полураспада 1.02 года:



Энергия β -излучения составляет 3.54 МэВ. Таблетки ^{106}Ru похожи на таблетки ^{90}Sr . В них активный материал заключен

в серебряную обложку, которая образует поверхность таблетки. Мощность дозы рассчитывается таким образом, чтобы процесс облучения занимал несколько дней, поэтому на таблетке имеются отверстия, позволяющие ее фиксировать на теле пациента. В настоящее время доступны таблетки разных форм и размеров.

Глава 3.

Радиобиологические аспекты брахитерапии

Спецификация объемов облучения в брахитерапии отличается от таковых при дистанционной лучевой терапии отсутствием планируемого объема облучения (PTV), оно считается идентичным клиническому объему облучения (CTV), так как неопределенность в позиционировании источников исключается.

Терапевтическое отношение (ТО) — отношение повреждения клеток опухоли к повреждению нормальных клеток для данной дозы. Однако так как имеются трудности в ранжировании повреждений, и повреждение клеток нелинейно зависит от дозы, более подходящим эквивалентным определением для терапевтического отношения служит отношение доз, приводящих к одинаковому конечному биологическому результату (например, уменьшение выживаемости клеток на пять порядков) для клеток опухоли и нормальных клеток. Соответствующее выражение имеет вид:

$$TO = \frac{\text{Доза в нормальных клетках}}{\text{Доза в опухолевых клетках}} \Big|_{\text{Одинаковый конечный биол. результат}}. \quad (12)$$

На рис. 12 показаны типичные зависимости относительной выживаемости клеток от дозы излучения. В общем случае соотношение между выжившей фракцией SF и дозой D можно моделировать следующим уравнением:

$$SF = \exp[-(\alpha D + \beta D^2)]. \quad (13)$$

Для всех значений дозы злокачественные клетки обладают более высокой выживаемостью, чем нормальные, что, конечно, не желательно для ЛТ. Пролонгирование облучения увеличивает выживаемость обоих видов клеток вследствие эффекта репарации сублетальных повреждений в процессе облучения. Однако разность между кривыми в этом случае уменьшается по сравнению с однократным облучением. Данный факт свидетельствует о том, что различие в выживаемости клеток для HDR брахитерапии ухудшается по сравнению с LDR брахитерапией с точки зрения главной цели ЛТ.

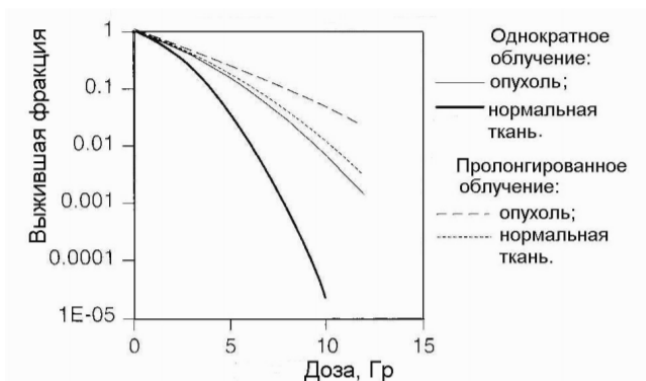


Рис.12. Зависимости выживаемости клеток от дозы при однократном облучении

Фракционирование. Одним из способов повышения ТО, наряду с уменьшением мощности дозы является фракционирование облучения. Из приводимых на рис.13 и 14 данных видно, что фракционирование уменьшает эффективность облучения, но оно также уменьшает разность между ответными реакциями опухоли и нормальных тканей.

Предписываемая доза. Вследствие изменения биологического эффекта при переходе от режима облучения LDR к фракционному облучению в режиме HDR величина

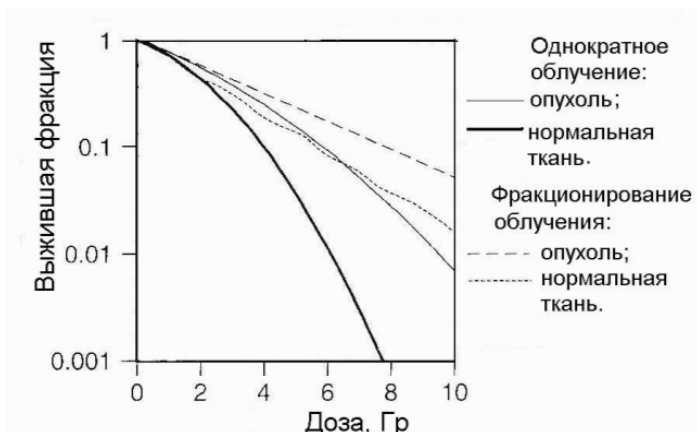


Рис. 13. Зависимость выживаемости клеток от дозы для фракционного облучения по 2 Гр

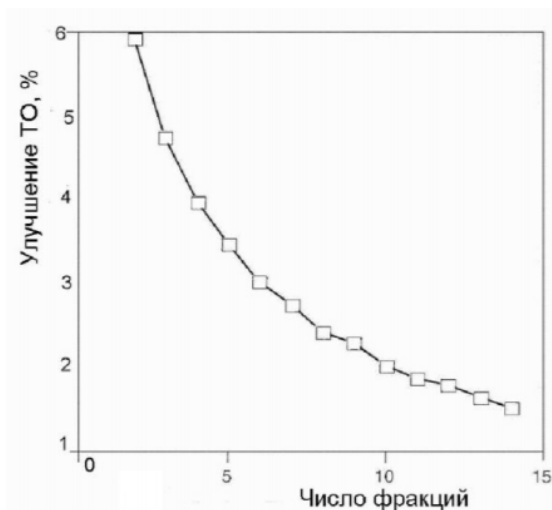


Рис. 14. Улучшение (в процентах) терапевтического отношения при добавлении фракций

предписываемой дозы для получения такого же конечного биологического эффекта должна быть также скорректирована.

Из предыдущего уравнения видно, что зависимость доли выживших клеток от дозы носит экспоненциальный характер, поэтому доза является не лучшей переменной для предсказания конечного биологического эффекта. Более удобной оказывается величина $\ln(SF)$, деленная на $(-\alpha)$, которая получила название биологической эквивалентной дозы и обозначается BED :

$$BED = \frac{\ln(SF)}{-\alpha} = D + \frac{\beta}{\alpha} D^2 = D \left(1 + \frac{D}{\alpha/\beta}\right). \quad (14)$$

Это уравнение относится к однократному облучению. При многократной HDR экспозиции из n фракций по d Гр за фракцию величина BED равна:

$$BED_{HDR} = n \cdot d \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) - \frac{0,693T}{\alpha T_{pot}}, \quad (15)$$

где T — суммарная продолжительность n фракций; T_{pot} — время потенциального удвоения числа клеток за счет их деления.

Пролонгированная LDR брахитерапия, имеющая определенную степень репарации сублетальных повреждений во время облучения, следует уравнению:

$$BED_{LDR} = D \left[1 + \left(\frac{2\dot{D}}{\mu\alpha/\beta} \right) \cdot \left(\frac{1 - e^{-\mu T}}{\mu T} \right) \right] - \frac{0,693T}{\alpha T_{pot}}. \quad (16)$$

Расчет дозовых распределений. Принцип суперпозиции. Расчеты дозовых распределений от источников в брахитерапии в настоящее время базируются на принципе суперпозиции, т.е. полная доза (или мощность дозы) в данной точке от группы источников равна сумме доз, создаваемых в этой точке каждым источником группы, или:

$$D(x, y, z) = \sum_{i=1, \dots, n} D_i(x, y, z), \quad (17)$$

где D_i — дозовый вклад от i -го источника.

TG-43. Существует определенный протокол, разработанный американской ассоциацией медицинских физиков (AAPM), по которому необходимо рассчитывать дозы при проведении брахитерапии, кратко называемый TG-43.

Точечный источник в TG-43. Понятие точечного источника в брахитерапии используется очень широко, хотя в большинстве случаев реальные источники являются в большей или меньшей степени протяженными, и переход к модели точечного источника представляет аппроксимацию. Эта аппроксимация удобна, в первую очередь, по причине существенного упрощения определения координат расчетной точки относительно источника. Как правило, расчеты дозы ведутся в двумерной цилиндрической системе координат, т.е. положение расчетной точки определяется значениями (r, θ) (рис. 15), где r — расстояние между источником и расчетной точкой, θ — угол между продольной осью источника и прямой, соединяющей источник и расчетную точку.

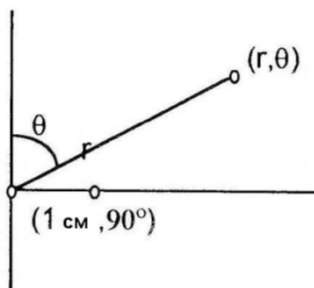


Рис. 15. Геометрия определения мощности воздушной кермы и мощности поглощенной дозы для точечного источника

Рассмотрим точечный источник фотонов, находящийся в воздухе (рис. 15) и имеющий силу воздушной кермы S_k .

В соответствии с алгоритмом TG-43 мощность воздушной кермы в точке (r, θ) равна:

$$K_{air}(r, \theta) = S_k \frac{G(r, \theta)}{G(1 \text{ см}, 90^\circ)} = S_k / r^2, \quad (18)$$

где $G(r, \theta)$ — геометрический фактор.

Геометрический фактор учитывает изменение относительной дозы, обусловленное пространственным распре-

делением активности внутри источника. Для точечного источника он упрощается до $G(r, \theta) = 1/r^2$.

Если теперь точечный источник будет находиться в среде (воде или ткани), то мощность поглощенной дозы на расстоянии 1 см от него составит:

$$\dot{D}(1\text{см}, \theta) = \Lambda \cdot K_{air}(r, \theta) = \Lambda \cdot S_k, \quad (19)$$

где L — константа мощности дозы.

Константа мощности дозы, в общем случае, определяется как отношение мощности дозы в воде на расстоянии 1 см вдоль поперечной оси источника на единицу силы воздушной кермы источника в воде, т.е.:

$$\Lambda = \dot{D}(r_0, \theta_0) / S_k \quad (20)$$

Константа мощности дозы включает эффект геометрии источника, пространственного распределения активности внутри капсулы источника, самопоглощение внутри источника и рассеяние фотонов в окружающей источник воде.

Мощность дозы от точечного источника на расстоянии r в воде равна:

$$\dot{D}(r, \theta) = S_k \cdot \Lambda \cdot g(r) \cdot \frac{1}{r^2}, \quad (21)$$

где $g(r)$ — радиальная дозовая функция.

Радиальная дозовая функция учитывает влияние поглощения и рассеяния излучения в воде.

Протяженный цилиндрически симметричный источник в TG-43. Модель протяженного цилиндрически симметричного источника хорошо соответствует особенностям большинства источников, используемых в брахитерапии.

Частным случаем модели, когда можно пренебречь самопоглощением излучения в источнике, является понятие линейного источника.

Пусть такой линейный источник находится в воздухе (рис.16). В соответствии с требованиями TG-43 мощность воздушной кермы в точке (r, θ) для цилиндрически симметричного источника составит:

$$K_{air}(r, \theta) = S_k \frac{G(r, \theta)}{G(1\text{см}, 90^\circ)}. \quad (22)$$

Геометрический фактор $G(r, \theta)$ для линейного источника имеет простое аналитическое выражение:

$$G(r, \theta) = \beta / (r \cdot \sin \theta). \quad (23)$$

Отсюда:

$$K_{air}(r, \theta) = S_k \frac{\beta}{\beta_0 \cdot r \cdot \sin \theta}, \quad (24)$$

где β и β_0 — величины углов, под которыми виден линейный источник из точек (r, θ) и $(1\text{см}, 90^\circ)$ соответственно (рис.16).

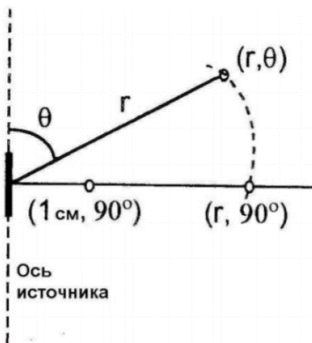


Рис.17. Геометрия расчета мощности дозы в среде от цилиндрически симметричного источника

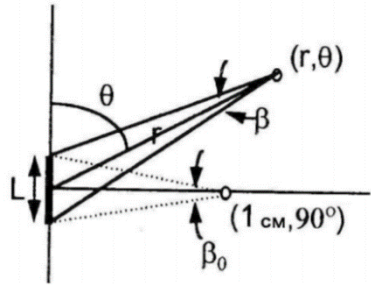


Рис.16. Геометрия расчета мощности воздушной кермы для линейного источника

В общем случае, когда протяженный цилиндрически симметричный источник находится в среде (рис. 17), то мощность дозы в среде (воде или ткани) в алгоритме TG-43 рассчитывается по формуле:

$$\dot{D}(r, \theta) = S_k \cdot \Lambda \cdot g(r) \cdot \frac{G(r, \theta)}{G(1\text{см}, 90^\circ)} \cdot F(r, \theta), \quad (25)$$

где $F(r, \theta)$ — функция анизотропии источника.

Функция $F(r, \theta)$ учитывает изменение величины дозы, обусловленное изменением в конструкции стенок оболочки и самопоглощением в источнике, при перемещении расчетной точки с поперечной оси $(r, 90^\circ)$ в положение (r, θ) . Эта функция включает и влияние поглощения и рассеяния в среде.

Глава 4.

Системы имплантации при внутритканевой брахитерапии

До появления компьютерных систем планирования было разработано несколько классических систем имплантации, позволяющих рассчитать полную активность, число и распределение источников для предписываемой дозы в заданном мишенном объеме. Соотношения между размерами мишени и полной активностью даются в табулированной форме для номинальной предписываемой дозы. Правила распределения источников определяют отдельно для каждой системы. Со временем, с внедрением компьютерного планирования, практическая ценность этих систем уменьшилась. Однако они остаются фундаментом в планировании внутритканевой брахитерапии, как для помощи в выборе распределения источников внутри мишени, обеспечивающих однородность дозового распределения, так и для гарантии согласованности методик облучения для всех пациентов. Дополнительно классические системы имплантации часто служат инструментом для независимой проверки гарантии качества компьютерных планов облучения.

Система Патерсона-Паркера (Манчестерская) была разработана Патерсоном и Паркером с целью обеспечения однородной дозы на плоскости или поверхности облучаемого

объема ($\pm 10\%$ от предписанной или установленной дозы). Источники распределяют неравномерно, следуя специальным правилам, основанным на размере объема мишени, с концентрацией источников большей силы на периферии объема мишени. Такое распределение достигается либо использованием источников разной силы, либо изменением пространственного положения источников одинаковой силы. Дозовые таблицы Патерсона-Паркера дают величину кумулятивной активности источников, необходимой для создания дозы в 860 сГр (используя современные значения переводных коэффициентов и дозовые единицы), в зависимости от облучаемой площади (планарная имплантация) или облучаемого объема.

Одинарная плоскость. Катетеры источников располагаются в плоскости на расстоянии 1 см друг от друга для облучения слоя ткани толщиной 1 см. Предписываемое значение дозы создается в мишенной плоскости, параллельной плоскости источников и находящейся от нее на расстоянии 0.5 см. Доля силы источников на периферии имплантации зависит от полной облучаемой площади: для площади $< 25 \text{ см}^2$ — $2/3$ от

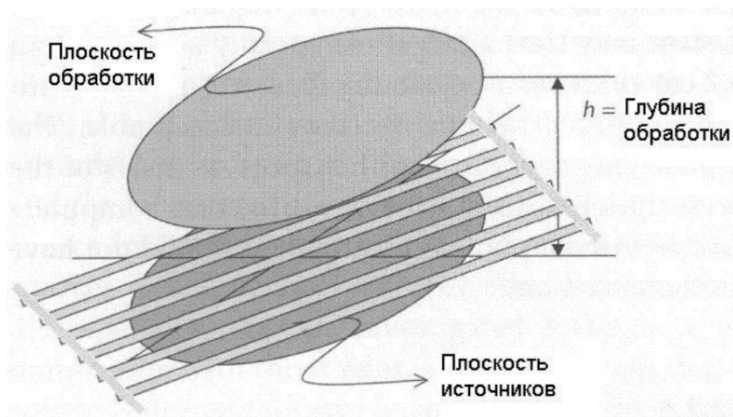


Рис. 18. Плоская имплантация по системе Патерсона-Паркера

полной активности имплантируется на периферии; для площади 25–100 см² — 1/2 активности; для площади > 100 см² — 1/3 активности имплантируется на периферии.

Если используются, пересекающиеся на концах, иглы (рис.18), то длина основных игл может быть уменьшена на 10% для каждого пересечения.

Двойная плоскость. Более толстые слои ткани (обычно до 2.5 см) облучают источниками, расположенными по разные стороны слоя в двух параллельных плоскостях. Требуемая полная сила источников делится поровну между плоскостями, а в каждой плоскости располагается согласно правилам для одинарной плоскости. Если расстояние между плоскостями превышает 1 см, вводят поправочные факторы, чтобы минимальная доза была меньше предписанной не больше, чем на 10%. Предписанная доза назначается в каждой из внутренних плоскостей, расположенных на расстоянии 0.5 см от плоскостей источников. Отметим, что для толстых мишеней доза в средней плоскости может оказаться на 20–30% ниже предписанной.

Другие объемы. Для некоторых видов опухоли лучше использовать трехмерные имплантаты, имеющие форму цилиндра, сферы или прямоугольного параллелепипеда. Правила распределения силы источников для каждой формы следуют концепции отношения периферия/ядро. В типовом варианте 75% силы источников размещается на периферии и 25% в ядре объема.

Система Квимби базируется на однородном распределении силы источников, обеспечивая более высокую мощность дозы в центре облучаемого объема по сравнению с периферией. Для плоскостных имплантаций таблицы Квимби дают количество миллиграмм-часов, необходимое для получения 1000 Р в центре облучаемых плоскостей на расстоянии до 3 см от плоскости имплантации.

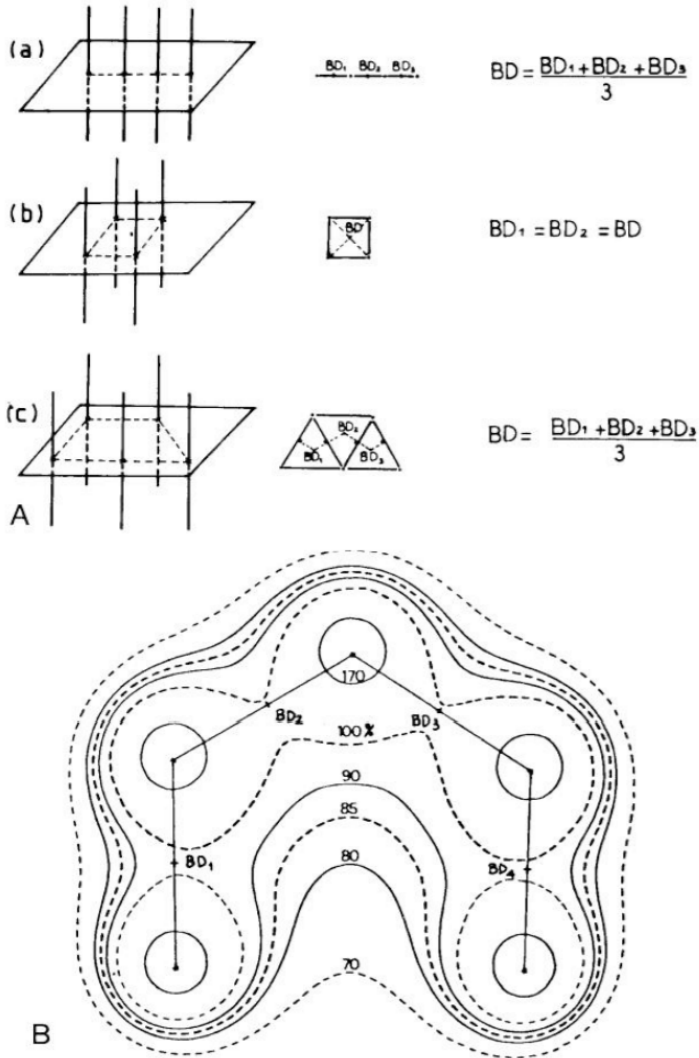


Рис. 19. Определение базовой дозы (BD) в имплантациях разной формы для Парижской системы: А) линейные источники имплантируются в сборки разной формы: а — одноплоскостная; б — квадратная; в — треугольная; В) изодозовые кривые в центральной плоскости объема имплантации. Величина изодоз нормирована на среднюю базовую дозу, определяемую как $0.25(BD_1 + BD_2 + BD_3 + BD_4)$

Парижская система первоначально предназначалась для одноплоскостной и двуплоскостной имплантаций с использованием параллельных и эквидистантных игл, образующих сборки треугольной или прямоугольной формы, если смотреть на них с концов игл (рис. 19). Все источники, применяемые в Парижской системе имплантации, должны быть одинаковой линейной силы, но при этом могут быть разной длины. Система рекомендует более широкие промежутки для более длинных источников и для больших объемов облучения.

В Парижской системе доза задается на изодозовой поверхности, которая называется референсной (опорной) изодозой. На практике, однако, величина референсной дозы фиксируется на уровне 85% от «базовой дозы». Последняя определяется как средняя минимальная доза между источниками. Было показано, что референсная изодоза для Парижской системы окружает имплантат в пределах нескольких миллиметров и ее величина приближенно равна 85% от базовой дозы. Рис. 19 демонстрирует расчет базовой дозы в Парижской системе для имплантаций различной формы.

Так как в Парижской системе используется максимум две плоскости имплантации, то типовой размер мишени в ней составляет не больше 2.2 см по толщине. Иначе локальные горячие пятна внутри объема имплантации станут неприемлемыми. Доза в горячих пятнах допускается до 200%, а размер должен быть не больше 1 см.

Глава 5.

Клиническое применение и дозиметрические системы

Совершенствование физико-технического обеспечения контактной лучевой терапии, создание новых видов источников и разработка более совершенных алгоритмов расчета дозовых распределений привели в последнее время к значительному расширению области клинического применения брахитерапии.

Гинекология. Внутриполостная брахитерапия применяется, в основном, для ЛТ шейки матки, тела матки и влагалища. Для проведения процедуры брахитерапии для рака шейки матки, эндометрия (тела матки) и влагалища в основном применяют внутриполостное радиационное воздействие с помощью кольпостатов цилиндрической формы с различным расположением в них источников ^{60}Co , ^{137}Cs и ^{192}Ir . Контактное облучение при опухолях верхней трети влагалища осуществляют теми же аппликаторами, что и в случаях брахитерапии рака шейки матки. При локализации новообразования в средней и нижней трети влагалища применяют вагинальные цилиндры различной модификации. Наряду с вагинальными цилиндрами с одним каналом существуют вагинальные цилиндры с несколькими каналами, что способствует созданию оптимального изодозового распределения вокруг цилиндра.

Типы аппликаторов в гинекологии. Стандартные аппликаторы для лечения влагалища, шейки матки, эндометрия,

прямой кишки имеют форму цилиндра, в который вводится источник через полую трубку. Конструкция цилиндров обеспечивает оптимальное расстояние между источником и целевой областью.



Рис. 20. Стандартные вагинальные/ректальные аппликаторы и изодозовое распределение

Вагинальные/ректальные аппликаторы с регулируемым экранированием. Набор включает в себя экранирующие сегменты из вольфрама с углами 90° и 180° , которые могут быть установлены в нужной конфигурации для достижения необходимого экранирования.

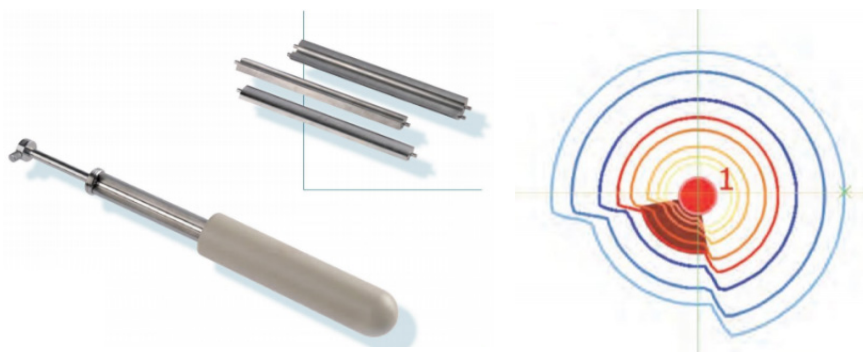


Рис. 21. Вагинальные/ректальные аппликаторы со специальными экранами и изодозовое распределение для таких аппликаторов

Аппликаторы для секционного облучения позволяют осуществлять неравномерное распределение дозы в случае необходимости. Шесть дополнительных каналов расположены вокруг внутриматочной трубки и обеспечивают дополнительные возможности обработки для улучшения охвата целевой области.



Рис. 22. Аппликаторы для секционного облучения и изодозовое распределение

Аппликатор Флетчера является основным инструментом брахитерапии. Его конструкция представляет собой изогнутую внутриматочную трубку (метрастат) и боковые капсулы (овоиды), что обеспечивает отличное распределение дозы облучения в эндометрии и шейке матки. Метрастат и овоиды сделаны из нержавеющей ткани с полыми ручками, через



Рис. 23. Аппликаторы Флетчера и изодозовое распределение

которые вводятся источники. Овоиды обеспечивают сохранение расстояния между источником облучения и тканями.

Данный аппликатор обеспечивает распределение дозы с полным охватом эндометрия и шейки матки.

Кольцевые аппликаторы. Такой аппликатор содержит полусферические овоиды разного размера и внутриматочную трубку и подходит для суженных областей половых органов. Внутриматочная трубка и кольцо после размещения соединяются друг с другом в фиксированную конструкцию, оставаясь стабильными и неподвижными во время лечения.

Изодозовое распределение для такого случая показано на рис. 24.

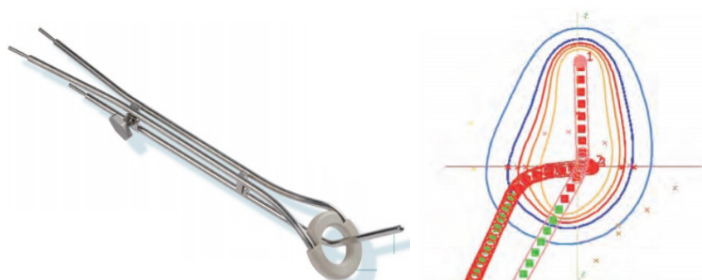


Рис. 24. Кольцевой аппликатор и изодозовое распределение

Кольцевые аппликаторы с дополнительными иглами содержат внутриматочную трубку и кольцо с отверстиями по периметру для расположения дополнительных игл.

Кольцевой внутритканевый аппликатор расширяет возможности лечения опухолей шейки матки и эндометрия с поперечным распространением, так как такое распространение является причиной роста опухолей в околomatочном пространстве. Комбинация классического внутриполостного и внутритканевых компонентов обеспечивает улучшенный локальный контроль без увеличения побочных эффектов. Изодозовое распределение имеет грушевидную форму (рис. 25).



Рис. 25. Кольцевой аппликатор с дополнительными иглами и изодозовое распределение

Эндометрический аппликатор используется для облучения эндометрия и позволяет осуществлять брахитерапию при лечении тела матки. Эндометрический аппликатор состоит из двух отдельных титановых внутриматочных трубок, которые вводятся в матку.



Рис. 26. Эндометрический аппликатор и изодозовое распределение

Предстательная железа. Методика высокодозной брахитерапии (HDR) заключается в имплантации в предстательную железу очень тонких игл или пластиковых катетеров, по которым производится облучение рака простаты. Компьютеризированное управление процедурой

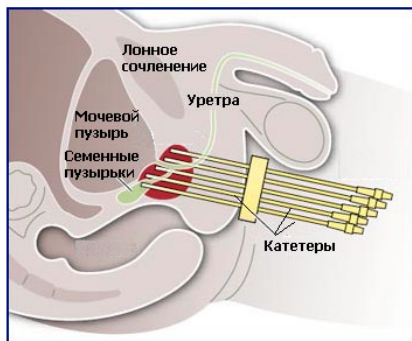


Рис. 27. Схема введения игл для брахитерапии предстательной железы

позволяет подавать по катетерам в предстательную железу высокодозные радиоактивные источники на незначительное время. Для проведения брахитерапии предстательной железы используются специальные матрицы, содержащие иглы, которые вводятся в железу внутритканевым способом. После введения иглы фиксируются специальным устройством во избежание движения во время процедуры облучения. Иглы могут быть как пластиковыми, так и стальными.

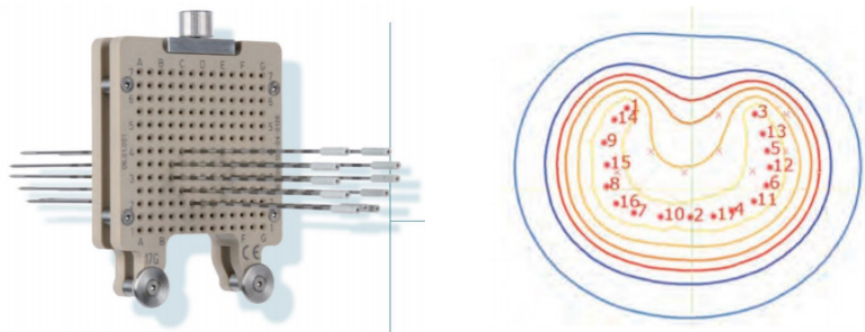


Рис. 28. Матрица, содержащая стальные иглы для внутритканевой брахитерапии, и изодозовое распределение, получаемое с помощью этой матрицы

Молочная железа. При брахитерапии для лечения рака молочной железы применяется внутритканевый метод введения радиоактивного источника.



Рис. 29. Схема введения источника при брахитерапии молочной железы

Для этого используются гибкие катетеры или пластиковые иглы. Конструкция аппликатора в виде матрицы обеспечивает равномерное распределение дозы.



Рис. 30. Аппликатор в виде матрицы для введения игл и изодозовое распределение

Голова-шея. Брахитерапия в области головы-шеи проводится внутриволостным или внутрисветовым путем для таких органов, как язык, полость рта, носоглотка, гортань и пищевод. В отдельных случаях также используется внутритканевый способ введения источника.

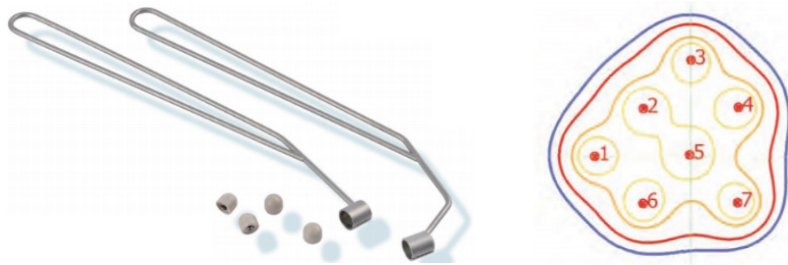


Рис. 31. Аппликатор для облучения полости рта и изодозовое распределение

Аппликатор для облучения полости рта и языка. Аппликатор для индивидуальной имплантации в целевую область представляет собой зажимы анатомической формы для фиксации колпачков, которые служат для крепления игл и фиксации их во время облучения.

Аппликатор для облучения носоглотки имеет высокую степень гибкости для оптимальной адаптации к особенностям зоны облучения и используется для проведения облучения в несколько фракций.

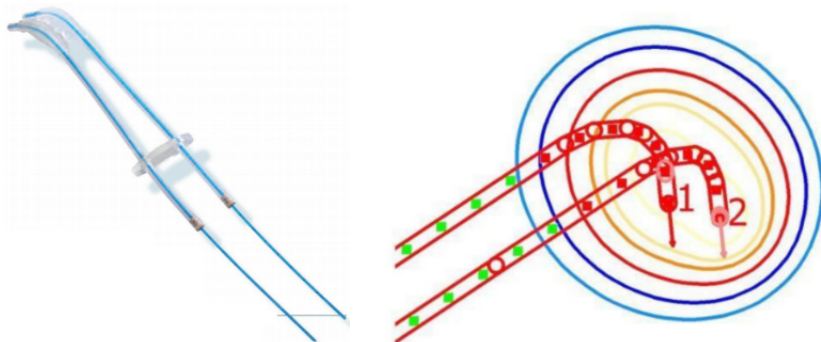


Рис. 32. Индивидуальный аппликатор для облучения области носоглотки и изодозовое распределение

Литература

1. Khan F. M. The Physics of Radiation Therapy, second edition. 1994.

2. Каприн А. Д., Галкин В. Н., Иванов С. А., Солодкий В. А., Титова В. А. Брахитерапия в лечении рака влагалища // Biomedical Photonics. 2016. Т. 5, № 1. С. 22–27.

3. Климанов В. А., Крамер-Агеев Е.А., Смирнов В. В. Дозиметрия ионизирующих излучений: Уч. пос. М.: НИЯУ МИФИ, 2015. 738 с.

4. [www/bebig.eu](http://www.bebig.eu)/Аппликаторы и аксессуары для брахитерапии

5. Anthony Flynn Isopes and delivery systems for brachytherapy: article, jan.2014