DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-2-67-77

УДК 618.19-006.6-085.849.5:546.93.02.192

Ин vivo дозиметрия люминесцентными микродозиметрами при брахитерапии рака молочной железы источником ^{192}Ir : разработка технологии и клиническая апробация

Жарова Е.П.¹, Степаненко В.Ф.², Киселёва М.В.², Богачёва В.В.², Аминов Г.Г.², Колыженков Т.В.², Петухов А.Д.², Жарикова И.А.², Демьянович А.В.², Боряшева Н.Б.², Иванов С.А.², Каприн А.Д.¹

¹ ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва;

² МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Необходимость *ин vivo* дозиметрии, как существенной части программы обеспечения качества радиотерапии, подчёркивается в рекомендациях ВОЗ, МАГАТЭ и МКРЗ. Это особенно актуально при брахитерапии (БТ) с использованием таких источников как ^{192}Ir , когда имеет место большой градиент поглощённой дозы на малых расстояниях от излучателя. Мультифракционная адъювантная брахитерапия рака молочной железы (РМЖ) может сопровождаться существенными вариациями распределения реально отпущенных поглощённых доз по сравнению с расчётным дозиметрическим планом – из-за подвижности тканей и изменения формы молочной железы (МЖ) в процессе радиотерапии. В данной публикации представлены результаты разработки технологии *ин vivo* дозиметрии с применением термолюминесцентных микродозиметров LiF:Mg,Ti применительно к высокомоментной БТ РМЖ с целью верификации расчётных доз. Технология апробирована в клинических условиях при проведении мультифракционной (десять фракций, по две фракции в день) адъювантной БТ РМЖ с использованием ^{192}Ir . Миниатюрность размеров люминесцентных дозиметров (около 100 мкм) позволила размещать их в виде сборок в намеченных положениях на неповреждённых кожных участках МЖ – вблизи мест входа и выхода интродьюсеров для источника ^{192}Ir . В данном случае локальные участки кожи МЖ вблизи мест входа и выхода интродьюсеров с ^{192}Ir рассматривались как потенциально наиболее облучаемые, то есть, как критические. Измерения локальных поглощённых доз в кожных участках МЖ были проведены в 100 точках (суммарно) у 12 пациенток. По полученным результатам установлено: в 34% измерений (от их общего числа) результаты *ин vivo* дозиметрии и расчётные локальные дозы согласуются между собой в пределах погрешностей измерений; в 21% измеренные локальные дозы достоверно превышают расчётные (превышение величин измеренных доз над расчётными дозами находится в пределах от 15 до 58%); в 45% измеренные локальные дозы достоверно меньше расчётных (разница в величинах измеренных и расчётных локальных доз находится в пределах от 26 до 58% по отношению к расчётным дозам). У 8 пациенток максимальные величины суммарных измеренных локальных поглощённых доз в коже МЖ превышали 10 Гр (от 10,1 до 27,0 Гр). Полученные результаты показывают необходимость и полезность инструментальной верификации расчётных доз при БТ РМЖ источником ^{192}Ir . Выявленные случаи больших величин измеренных локальных поглощённых доз (более 10 Гр) являются основанием для динамического наблюдения за состоянием кожи молочной железы пациенток после брахитерапии – с целью принятия необходимых мер в отношении возможных лучевых осложнений.

Ключевые слова: *ин vivo дозиметрия, LiF:Mg,Ti , термолюминесцентные дозиметры, ТЛ-микродозиметры, мультифракционная адъювантная брахитерапия, ^{192}Ir , рак молочной железы.*

Введение

Ин vivo дозиметрия пациентов (ИВД) рекомендуется ВОЗ, МАГАТЭ и МКРЗ как существенный элемент гарантий качества при радиотерапии злокачественных новообразований [1-3]. При проведении брахитерапии (БТ) [4-10], когда имеет место большой градиент поглощённой дозы в облучаемых тканях на малых расстояниях от источника излучения (например, при БТ источником ^{192}Ir с высокой мощностью дозы), применение ИВД особенно необходимо, так как даже небольшие различия между планируемыми и реальными расстояниями «источник – облу-

Жарова Е.П. – н.с., учёный секретарь; Каприн А.Д. – ген. директор, акад. РАН, д.м.н., проф. ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Степаненко В.Ф.* – зав. лаб., д.б.н., проф.; Киселёва М.В. – зав. отд., д.м.н.; Богачёва В.В. – м.н.с.; Аминов Г.Г. – врач, к.м.н.; Колыженков Т.В. – с.н.с., к.б.н.; Петухов А.Д. – н.с.; Жарикова И.А. – в.н.с., к.м.н.; Демьянович А.В. – н.с.; Боряшева Н.Б. – зав. отд., к. ф.-м.н.; Иванов С.А. – директор, д.м.н., проф. РАН. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. *Контакты: 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4. Тел.: (484) 399-70-02; e-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru.

чаемая ткань» из-за подвижности тканей и изменения формы молочной железы (МЖ) в процессе БТ рака молочной железы (РМЖ) могут привести к существенной разнице между величинами планируемых и реальных поглощённых доз в областях интереса.

Отмечено [11], что после комплексного лечения РМЖ с использованием мультифракционной высокоэнергетической БТ кожные реакции в виде пигментации и эритемы первой степени выраженности наблюдались у 21 и 15% пациенток соответственно (период наблюдения – 18 месяцев после терапии); при более длительном сроке наблюдения (60 месяцев) после высокоэнергетической мультифракционной адъювантной БТ РМЖ и локальных суммарных дозах облучения кожи МЖ, равным 10 Гр и более, отмечены кожная реакция в виде телангиэктазии, а также фиброз кожи.

В данной публикации представлены результаты разработки и клинической апробации технологии *in vivo* дозиметрии с применением термолюминесцентных микродозиметров LiF:Mg,Ti, располагаемых на участках кожи МЖ при мультифракционной адъювантной брахитерапии рака молочной железы источником ^{192}Ir . Технология люминесцентной *in vivo* дозиметрии применялась с целью верификации расчётных (планируемых) доз и для принятия необходимых мер по купированию возможных лучевых осложнений.

Материалы и методы

Тканезквивалентные синтетические термолюминесцентные дозиметры в виде микрокристаллов LiF:Mg,Ti размерами около 100 мкм (см. наши предыдущие публикации [12-15]) формировали в виде сборок, герметично упакованных внутри гибких оболочек из тканезквивалентного материала. В каждой из такихборок, размещаемой на кожных участках МЖ вблизи мест входа и выхода интродьюсеров, для ввода используемых при БТ РМЖ источников ^{192}Ir , содержались микрокристаллы LiF:Mg,Ti с общей массой 30 мг. В соответствии с условиями НРБ-99/2009 [16] толщина покровного слоя сборки дозиметров равна 40 мг/см^2 . Измерения интенсивности радиационно-обусловленной термостимулированной люминесценции (ТЛ) выполняли на установке «Harshow 3500». При измерениях использовали по 3 аликвоты микрокристаллов LiF:Mg,Ti от каждой сборки микродозиметров. Масса каждой аликвоты составляла 10 мг. Для построения калибровочных дозовых зависимостей микродозиметров LiF:Mg,Ti применяли паспортизированные источники $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, поверенные вторичным образцовым источником МРНЦ (^{60}Co). Процедуры калибровки микродозиметров LiF:Mg,Ti представлены в наших предыдущих публикациях [10-13]. Расчёт поглощённых доз в коже МЖ проводили с использованием программы BrachyVision [17].

Результаты

Разработанный протокол измерений интенсивности термостимулированной люминесценции после облучения синтетических микрокристаллов LiF:Mg,Ti приведён в табл. 1.

Таблица 1

Параметры измерений интенсивности термостимулированной люминесценции после облучения микрокристаллов LiF:Mg,Ti (измерения на установке «Harshow 3500»)

Температура предварительного отжига: 400 °C
Длительность предварительного отжига: 1 ч
Скорость нагрева при измерениях: 5 °C/с
Температурный диапазон считывания площади пика радиационно-обусловленного термостимулированного люминесцентного свечения: от 100 до 330 °C
Температурный диапазон интегрирования пика интенсивности радиационно-обусловленного термостимулированного люминесцентного свечения: ± 30 °C от максимальной величины пика ТЛ

Установлена линейная зависимость интенсивности радиационно-обусловленной термостимулированной люминесценции от дозы облучения (дозовая калибровочная зависимость) микрокристаллов LiF:Mg,Ti в терапевтическом диапазоне доз (см. также нашу работу [15]):

$$I = K \times D, \quad (1)$$

где I – интенсивности радиационно-обусловленной термостимулированной люминесценции, измеренной в соответствии с разработанным Протоколом (табл. 1), нКл; K – коэффициент пропорциональности, равный 1710 ± 62 нКл/Гр (погрешность соответствует 1SD).

При этом коэффициент линейной корреляции равен 0,9955 при $p < 0,0001$ и количестве точек измерений $n=7$ в диапазоне доз от 1 до 20 Гр.

Метод ИВД люминесцентными микродозиметрами LiF:Mg,Ti апробирован в клинических условиях (12 пациенток) при проведении мультифракционной адъювантной БТ РМЖ с использованием ^{192}Ir : десять фракций облучения, по две фракции в день, с планируемыми очаговыми дозами на фракцию 3,4 Гр и, соответственно, с планируемой суммарной очаговой дозой 34 Гр. Малость размеров люминесцентных дозиметров позволила размещать их в виде сборок в намеченных положениях на неповреждённых участках кожи МЖ – на фиксированных расстояниях (от 0,5 до 2 см) по отношению к областям входа и выхода в ткань МЖ интродьюсеров с источниками ^{192}Ir . Локальные участки кожи МЖ, вблизи мест входа и выхода интродьюсеров с ^{192}Ir , рассматривались как потенциально наиболее облучаемые, то есть, как критические. Были проведены измерения локальных доз в 100 точках (суммарно) на кожных участках МЖ у 12 пациенток. На рис. 1 схематично указаны точки расположения сборок люминесцентных дозиметров на участках кожи МЖ пациентки.

Рис. 1. Схематическое расположение сборок люминесцентных микродозиметров на участках кожи молочной железы пациентки.

Результаты измерений локальных доз облучения кожи МЖ по сравнению с расчётными дозами в точках расположения микродозиметров приведены на рис. 2-13 (на этих рисунках указаны величины суммарных поглощённых доз для 10 фракций облучения).

Рис. 2. Пациентка 3. Сравнение измеренных и расчётных доз в точках расположения микродозиметров на коже МЖ (8 точек вблизи мест входа и выхода интродьюсеров с ^{192}Ir). Заполненные треугольники – результаты измерений. Окружности – расчётные дозы. Указанные погрешности соответствуют 1 SD.

Рис. 3. Пациентка А. Сравнение измеренных и расчётных доз в точках расположения микродозиметров на коже МЖ (8 точек вблизи мест входа и выхода интродьюсеров с ^{192}Ir). Заполненные треугольники – результаты измерений. Окружности – расчётные дозы. Указанные погрешности соответствуют 1 SD.

Рис. 4. Пациентка Т. Сравнение измеренных и расчётных доз в точках расположения микродозиметров на коже МЖ (8 точек вблизи мест входа и выхода интродьюсеров с ^{192}Ir). Заполненные треугольники – результаты измерений. Окружности – расчётные дозы. Указанные погрешности соответствуют 1 SD.

Рис. 5. Пациентка В. Сравнение измеренных и расчётных доз в точках расположения микродозиметров на коже нижней части МЖ (4 точки вблизи места входа интродьюсеров с ^{192}Ir). Заполненные треугольники – результаты измерений. Окружности – расчётные дозы. Указанные погрешности соответствуют 1 SD.

Рис. 6. Пациентка К. Сравнение измеренных и расчётных доз в точках расположения микродозиметров на коже МЖ (8 точек вблизи мест входа и выхода интродьюсеров с ^{192}Ir). Заполненные треугольники – результаты измерений. Окружности – расчётные дозы. Указанные погрешности соответствуют 1 SD.

Рис. 7. Пациентка Л. Сравнение измеренных и расчётных доз в точках расположения микродозиметров на коже МЖ (8 точек вблизи мест входа и выхода интродьюсеров с ^{192}Ir). Заполненные треугольники – результаты измерений. Окружности – расчётные дозы. Указанные погрешности соответствуют 1 SD.

Рис. 8. Пациентка П. Сравнение измеренных и расчётных доз в точках расположения микродозиметров на коже МЖ (8 точек вблизи мест входа и выхода интродьюсеров с ^{192}Ir). Заполненные треугольники – результаты измерений. Окружности – расчётные дозы. Указанные погрешности соответствуют 1 SD.

Рис. 9. Пациентка О. Сравнение измеренных и расчётных доз в точках расположения микродозиметров на коже МЖ (8 точек вблизи мест входа и выхода интродьюсеров с ^{192}Ir). Заполненные треугольники – результаты измерений. Окружности – расчётные дозы. Указанные погрешности соответствуют 1 SD.

Рис. 10. Пациентка М. Сравнение измеренных и расчётных доз в точках расположения микродозиметров на коже МЖ (8 точек вблизи мест входа и выхода интродьюсеров с ^{192}Ir). Заполненные треугольники – результаты измерений. Окружности – расчётные дозы. Указанные погрешности соответствуют 1 SD.

Рис. 11. Пациентка Н. Сравнение измеренных и расчётных доз в точках расположения микродозиметров на коже МЖ (8 точек вблизи мест входа и выхода интродьюсеров с ^{192}Ir). Заполненные треугольники – результаты измерений. Окружности – расчётные дозы. Указанные погрешности соответствуют 1 SD.

Рис. 12. Пациентка Д. Сравнение измеренных и расчётных доз в точках расположения микродозиметров на коже двух МЖ (16 точек вблизи мест входа и выхода интродьюсеров с ^{192}Ir). Заполненные треугольники – результаты измерений. Окружности – расчётные дозы. Указанные погрешности соответствуют 1 SD.

Рис. 13. Пациентка Ш. Сравнение измеренных и расчётных доз в точках расположения микродозиметров на коже МЖ (8 точек вблизи мест входа и выхода интродьюсеров с ^{192}Ir). Заполненные треугольники – результаты измерений. Окружности – расчётные дозы. Указанные погрешности соответствуют 1 SD.

Заключение

Были проведены измерения локальных доз в 100 точках (суммарно) на кожных участках МЖ у 12 пациенток. Локальные участки кожи МЖ вблизи мест входа и выхода интродьюсеров с ^{192}Ir рассматривались как потенциально наиболее облучаемые, то есть, как критические.

Анализ данных, представленных на рис. 2-13, показывает существенную вариабельность как абсолютных величин локальных суммарных поглощённых доз (измеренных и расчётных), так и большую вариабельность различий между измеренными и поглощёнными дозами в участках кожи МЖ, расположенных вблизи мест расположения интродьюсеров с ^{192}Ir .

Различия в абсолютных величинах локальных поглощённых доз в коже МЖ отдельных пациенток находятся в пределах от 3 до 17 раз для измеренных доз и в пределах от 3 до 16 раз для расчётных доз.

По полученным результатам установлено: в 34% измерений (от общего числа измерений, равном 100) результаты *in vivo* дозиметрии и расчётные локальные дозы согласуются между собой в пределах погрешностей измерений; в 21% измеренные локальные дозы достоверно превышают расчётные (превышение величин измеренных доз над расчётными дозами находится в пределах от 15 до 58%); в 45% измеренные локальные дозы достоверно меньше расчётных (разница в величинах измеренных и расчётных локальных доз находится в пределах от 26 до 58% по отношению к расчётным дозам).

У восьми пациенток максимальные величины суммарных измеренных локальных поглощённых доз в коже МЖ превышали 10 Гр (от 10,1 до 27,0 Гр).

Причиной установленных расхождений между расчётными и измеренными дозами могут быть различия между планируемыми и реальными расстояниями «источник – облучаемая ткань» из-за подвижности тканей и изменения формы МЖ в процессе высокоомощностной брахитерапии РМЖ, когда имеет место большой пространственный градиент поглощённых доз. Кроме того, необходимо иметь в виду, что при планировании лучевой терапии расчёт доз в поверхностных слоях кожи может быть неточным, так как для точных расчётов необходимо учитывать разницу в плотности биологической ткани и окружающей воздушной среды (отсутствие условий электронного равновесия). Детальный анализ причин различий в значениях локальных расчётных и измеренных поглощённых доз планируется в дальнейших исследованиях.

Полученные результаты показывают необходимость и полезность инструментальной верификации величин локальных расчётных доз при БТ РМЖ источником ^{192}Ir . Выявленные случаи больших величин измеренных локальных суммарных доз в коже МЖ (более 10 Гр) являются основанием для динамического наблюдения состояния кожи молочной железы пациенток после брахитерапии – для принятия необходимых мер в отношении возможных лучевых осложнений.

Данная работа выполнена на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, на протяжении многих лет сочетающего в своей работе экспериментальные исследования и их клиническое применение [18-20].

Литература

1. Radiotherapy Risk Profile. Technical Manual. WHO/IER/PSP/2008.12. Geneva: WHO, 2008. 51 p. URL: https://www.who.int/patientsafety/activities/technical/radiotherapy_risk_profile.pdf (дата обращения: 21.01.2020).
2. Lessons learned from accidental exposures in radiotherapy. IAEA Safety Report Series No. 17. Vienna: IAEA, 2000. 96 p. URL: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1084_web.pdf (дата обращения 21.01.2020).
3. ICRP, 2005. Prevention of high-dose-rate brachytherapy accidents. ICRP Publication 97 //Ann. ICRP. 2005. V. 35, N 2, P. 1-52. URL: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1606_web.pdf (дата обращения 21.01.2020).
4. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А. Роль брахитерапии в лечении локализованных форм рака предстательной железы //Biomedical Photonics. 2015. Т. 4, № 4. С. 21-26.
5. Иванов С.А. Брахитерапия как метод радикального лечения при раке предстательной железы: дис. ... докт. мед. наук. М., 2011. 265 с.
6. Иванов С.А., Каприн А.Д., Миленин К.Н., Альбицкий И.А., Иваненко К.В. Результаты применения низкодозной брахитерапии в качестве радикального лечения при раке предстательной железы //Диагностическая и интервенционная радиология. 2015. Т. 5, № 1. С. 73-76.
7. Каприн А.Д., Паньшин Г.А., Альбицкий И.А., Миленин К.Н., Цыбульский А.Д. Брахитерапия локализованного рака предстательной железы (медицинская технология). М., 2009. URL: <https://www.rncrr.ru/upload/Doc/fs2009218.pdf> (дата обращения: 21.01.2020).
8. Брахитерапия /Под общ. ред. акад. РАН А.Д. Каприна, чл.-корр. РАН Ю.С. Мардынского. Обнинск. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 245 с.
9. Каприн А.Д., Киселёва М.В., Аминов Г.Г., Гулидов И.А., Жарикова И.А. Высокомощностная брахитерапия в комплексном лечении рака молочной железы //Вопросы урологии и андрологии. 2019. Т. 7. № 2, С. 54-55.
10. Киселёва М.В., Аминов Г.Г., Гулидов И.А., Жарикова И.А. Комплексное лечение раннего рака молочной железы с использованием высокоомощностной брахитерапии //Исследования и практика в медицине. 2019. Т. 6. № 1S. С. 146.
11. Perera F., Chisela F., Stitt L., Engel L., Venkatesan V. TLD skin dose measurements and acute and late effects after lumpectomy and high-dose-rate brachytherapy only for early breast cancer //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005. V. 62, N 5. P. 1283-1290.
12. Степаненко В.Ф., Бирюков В.А., Карякин О.Б., Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А., Мардынский Ю.С., Колыженков Т.В., Петухов А.Д., Богачева В.В., Ахмедова У.А., Яськова Е.К., Лепилина О.Г., Санин Д.Б., Скворцов В.Г., Иванников А.И., Хайлов А.М., Анохин Ю.Н. Локальные поглощённые дозы облучения медицинского персонала при брахитерапии рака предстательной железы микроисточниками ¹²⁵I российского производства //Радиация и риск 2017. Т. 26, № 1. С. 44-59.
13. Степаненко В.Ф., Бирюков В.А., Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А., Карякин О.Б., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Колыженков Т.В., Иванников А.И., Бoryшева Н.Б., Скворцов В.Г., Ахмедова У.А., Богачева В.В., Петухов А.Д., Яськова Е.К., Хайлов А.М., Лепилина О.Г., Санин Д.Б., Коротков В.А., Обухов А.А., Анохин Ю.Н. Внутриполостная автономная «ин vivo» дозиметрия при высокоомощностной брахитерапии рака предстательной железы с применением ¹⁹²Ir: разработка технологии и первые результаты //Радиация и риск 2017. Т. 26, № 2. С. 72-82.

14. Степаненко В.Ф., Бирюков В.А., Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А., Борышева Н.Б., Карякин О.Б., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Колыженков Т.В., Обухов А.А., Иванников А.И., Скворцов В.Г., Ахмедова У.А., Богачева В.В., Петухов А.Д., Яськова Е.К., Хайлов А.М., Лепилина О.Г., Санин Д.Б., Коротков В.А., Анохин Ю.Н. «Ин виво» дозиметрия при высокоомощностной брахитерапии рака предстательной железы с применением ^{192}Ir : сравнение распределения планируемых и измеренных доз при внутривидовом размещении автономных люминесцентных микродозиметров //Радиация и риск. 2018. Т. 27, № 1. С. 77-87.
15. Коротков В.А., Бирюков В.А., Каприн А.Д., Иванов С.А., Степаненко В.Ф., Борышева Н.Б., Обухов А.А., Колыженков Т.В., Ахмедова У.А., Богачева В.В., Петухов А.Д., Жарова Е.П. Проявления позднего лучевого уретрита в сравнении с инструментальными оценками пространственного внутривидового распределения доз в органе при высокоомощностной брахитерапии рака предстательной железы с применением ^{192}Ir : предварительные результаты //Радиация и риск. 2019. Т. 28, № 1. С. 110-123.
16. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). СанПин 2.6.1.2523-09. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 100 с.
17. BrachyVision Treatment Planning System. Feature Sheet. RAD 4241A A4. Varian Medical Systems International AG. Cham, Switzerland, 2014. URL: https://embed.widencdn.net/pdf/view/varian/zg8mrymbds/BrachyVision_FeatureSheet_A4_RAD4241A_Mar2014.pdf?u=wefire (дата обращения: 21.01.2020).
18. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику //Радиация и риск. 2017. Т. 26, № 2. С. 26-40.
19. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С., Смирнов В.П., Иванов С.А., Костин А.А., Полихов С.А., Решетов И.В., Фатьянова А.С., Денисенко М.В., Эпатова Т.В., Коренев С.В., Терещенко А.В., Филоненко Е.В., Гафаров М.М., Романко Ю.С. К истории развития лучевой терапии (часть I) //Biomedical Photonics. 2019. Т. 8, № 1. С. 52-62.
20. Каприн А.Д., Смирнов В.П., Иванов С.А., Полихов С.А., Решетов И.В., Фатьянова А.С., Бабаева Ю.В., Денисенко М.В., Семенова Н.М., Коренев С.В., Терещенко А.В., Филоненко Е.В., Южаков В.В., Карякин С.Н., Сухова Т.Е., Гафаров М.М., Огданская К.В., Романко Ю.С. К 115-летию отечественной радиологии. История развития лучевой терапии: лучевая диагностика в МРНЦ им. А.Ф. Цыба //Biomedical Photonics. 2019. Т. 8, № 2. С. 47-50.

***In vivo* dosimetry with luminescent microdosimeters in ^{192}Ir brachytherapy of breast cancer: development of technology and clinical testing**

Zharova E.P.¹, Stepanenko V.F.², Kiseleva M.V.², Bogacheva V.V.², Aminov G.G.², Kolyzhenkov T.V.², Petukhov A.D.², Zharikova I.A.², Demyanovich A.V.², Borysheva N.B.², Ivanov S.A.², Kaprin A.D.¹

¹ NMRRRC, Moscow;

² A. Tsyb MRRC, Obninsk

International organizations – WHO, IAEA, ICRP strongly recommended to consider *in vivo* dosimetry (UVD) as an important part of a quality assurance program in radiotherapy and to use the technique for monitoring treatment delivery, errors detection, verification of dose delivering. It is particularly relevant for brachytherapy with high dose rate sources, such as ^{192}Ir due to high absorbed dose gradient at small distance from the source. During multifractional adjuvant brachytherapy of breast cancer there is considerable difference between observed absorbed doses distribution in tissues and calculated dose distribution from the dosimetry plan. The difference is due to mobility of the breast gland tissue and change of the mammary gland (MG) shape resulted from radiotherapy. The study presents innovative technology, *in vivo* dosimetry with thermoluminescent microdosimeters LiF:Mg,Ti, used for high-dose rate brachytherapy of breast cancer. The technique was applied to verify calculated doses. The method was tested during the performance of multifractional (10 fractions, two fractions a day) adjuvant brachytherapy of the breast cancer with ^{192}Ir . Micro-sized luminescent dosimeters (about 100 μm) were assembled and placed on the points marked on the skin of healthy breast lobes near points of entry and exit of introducers guiding ^{192}Ir sources. We assumed that breast skin areas around the points of entry and exit of the introducer with the ^{192}Ir -source were the mostly affected areas of the breast, the critical area, resulted from exposure to radiation. Local doses were measured in 100 points (total) marked on the breast skin in 12 patients with breast cancers. The results of measurements were the following: in 34% of all measurements, the IVD results and calculated (planned) local doses fitted together within the limits of measurement errors; in 21%, IVD-measured local doses significantly exceeded the calculated doses, the excess ranged from 15 to 58%; in 45% of all measurements, the measured local doses were significantly lower than the calculated doses (the difference between the calculated and measured doses ranged from 26 to 58%). In eight patients, IVD-measured total (10 fractions of brachytherapy) local absorbed doses to the skin of the mammary gland exceeded 10 Gy (ranged from 10.1 to 27.0 Gy). From obtained results it is evident that calculated, planned, radiation doses to be delivered to the breast during brachytherapy procedure with ^{192}Ir should be verified, and the use of *in vivo* dosimetry, reliable and effective technique, could be the best choice for these purposes. If measured local absorbed doses to the breast skin are equal to or exceed 10 Gy, that is a risk factor of radiation associated complications development after the treatment completion. That is a reason to conduct posttreatment monitoring of health status of patients in order to prevent development of adverse effects.

Key words: *in vivo dosimetry, LiF:Mg,Ti, thermoluminescent dosimeters, TL microdosimeters, multifractional adjuvant brachytherapy, ^{192}Ir , breast cancer.*

References

1. Radiotherapy Risk Profile. Technical Manual. WHO/IER/PSP/2008.12. Geneva: WHO, 2008. 51 p. Available at: https://www.who.int/patientsafety/activities/technical/radiotherapy_risk_profile.pdf (Accessed 21.01.2020).
2. Lessons learned from accidental exposures in radiotherapy. IAEA Safety Report Series No. 17. Vienna, IAEA, 2000. 96 p. Available at: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1084_web.pdf (Accessed 21.01.2020).
3. ICRP, 2005. Prevention of high-dose-rate brachytherapy accidents. ICRP Publication 97. *Ann. ICRP*, 2005, vol. 35, no. 2, pp. 1-52. Available at: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1606_web.pdf (Accessed 21.01.2020).

Zharova E.P. – Researcher, Scientific Secretary; **Kaprin A.D.** – Director General, Academician RAS, MD, Prof. NMRRRC. **Stepanenko V.F.*** – Head of Lab., D. Sc., Biol., Prof.; **Kiseleva M.V.** – Head of Dep., MD, Prof.; **Bogacheva V.V.** – Researcher; **Aminov G.G.** – Physician, C. Sc., Med.; **Kolyzhenkov T.V.** – Sen. Researcher, C. Sc., Biol.; **Petukhov A.D.** – Researcher; **Zharikova I.A.** – Lead. Researcher, C. Sc., Med.; **Demyanovich A.V.** – Researcher; **Borysheva N.B.** – Head of Dep., C. Sc., Phys.-Math.; **Ivanov S.A.** – Director, MD, Prof. of RAS. A. Tsyb MRRC.

*Contacts: 4 Korolev Str., Obninsk, Kaluga region, 249035, Russia. Tel.: +7 (484) 399-70-02; e-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru.

4. **Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A.** The role of brachytherapy in the treatment of localized prostate cancer. *Biomedical Photonics*, 2015, vol. 4, no. 4, pp. 21-26. (In Russian).
5. **Ivanov S.A.** Brakhiterapija kak metod radikal'nogo lechenija pri rake predstatel'noj zhelezy [Brachytherapy as a method of radical treatment of prostate cancer]. Dr. med. sci. diss. Moscow, 2011. 265 p.
6. **Ivanov S.A., Kaprin A.D., Milenin K.N., Al'bickij I.A., Ivanenko K.V.** Results of application of low-dose brachytherapy as a radical treatment of prostate cancer. *Diagnosticheskaja i interventsionnaja radiologija – Diagnostical and Interventional Radiology*, 2015, vol. 5, no. 1, pp. 73-76. (In Russian).
7. **Kaprin A.D., Pan'shin G.A., Al'bickij I.A., Milenin K.N., Cybul'skij A.D.** Brachytherapy of localized prostate cancer (medical technology). Moscow, 2009. Available at: <https://www.rncrr.ru/upload/Doc/fs2009218.pdf> (Accessed 21.01.2020). (In Russian).
8. *Brachytherapy*. Eds.: Acad. RAN A.D. Kaprin, corr. member RAN Yu.S. Mardynskij. Obninsk, A.Tsyb MRRC, 2017. 245 p. (In Russian).
9. **Kaprin A.D., Kiseleva M.V., Aminov G.G., Gulidov I.A., Zharikova I.A.** High-power brachytherapy in the comprehensive treatment of breast cancer. *Voprosy urologii i andrologii – Urology and Andrology*, 2019, vol. 7, no. 2, pp. 54-55. (In Russian).
10. **Kiseleva M.V., Aminov G.G., Gulidov I.A., Zharikova I.A.** Comprehensive treatment of early breast cancer using high-power brachytherapy. *Issledovaniya i praktika v medicine – Research and Practice in Medicine*, 2019, vol. 6, no. 1S, p. 146. (In Russian).
11. **Perera F., Chisela F., Stitt L., Engel L., Venkatesan V.** TLD skin dose measurements and acute and late effects after lumpectomy and high-dose-rate brachytherapy only for early breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2005, vol. 62, no. 5, pp. 1283-1290.
12. **Stepanenko V.F., Biryukov V.A., Karyakin O.B., Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A., Mardynskij Yu.S., Kolyzhenkov T.V., Petukhov A.D., Bogacheva V.V., Ahmedova U.A., Yas'kova E.K., Lepilina O.G., Sanin D.B., Skvortsov V.G., Ivannikov A.I., Khajlov A.M., Anokhin Yu.N.** Local absorbed doses of irradiation of medical personnel at brachytherapy of prostate cancer using ^{125}I microsources of Russian production. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2017, vol. 26, no. 1, pp. 44-59.
13. **Stepanenko V.F., Biryukov V.A., Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A., Karyakin O.B., Mardynskij Yu.S., Gulidov I.A., Kolyzhenkov T.V., Ivannikov A.I., Borysheva N.B., Skvortsov V.G., Ahmedova U.A., Bogacheva V.V., Petukhov A.D., Yaskova E.K., Hajlov A.M., Lepilina O.G., Sanin D.B., Korotkov V.A., Obukhov A.A., Anokhin Yu.N.** Intracavitary offline "in vivo" dosimetry for high dose-rate prostate brachytherapy with ^{192}Ir : development of technology and first results of its application. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2017, vol. 26, no. 2, pp. 72-82. (In Russian).
14. **Stepanenko V.F., Biryukov V.A., Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A., Borysheva N.B., Karyakin O.B., Mardynskij Yu.S., Gulidov I.A., Kolyzhenkov T.V., Obukhov A.A., Ivannikov A.I., Skvortsov V.G., Ahmedova U.A., Bogacheva V.V., Petukhov A.D., Yas'kova E.K., Hajlov A.M., Lepilina O.G., Sanin D.B., Korotkov V.A., Anokhin Yu.N.** In vivo dosimetry at high dose rate brachytherapy for prostate cancer using ^{192}Ir : comparison of dose distribution between planned and measured doses with intracavitary placement of autonomous luminescence microdosimeters. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2018, vol. 27, no. 1, pp. 77-87. (In Russian).
15. **Korotkov V.A., Biryukov V.A., Kaprin A.D., Ivanov S.A., Stepanenko V.F., Borysheva N.B., Obukhov A.A., Kolyzhenkov T.V., Ahmedova U.A., Bogacheva V.V., Petukhov A.D., Zharova E.P.** Manifestations of late radiation urethritis in comparison with instrumental assessments of the spatial intra-cavity distribution of doses in the organ after high dose rate brachytherapy of prostate cancer with the use of ^{192}Ir : preliminary results. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2019, vol. 28, no. 1, pp. 110-123. (In Russian).

16. *Normy radiatsionnoj bezopasnosti (NRB-99/2009)*. SanPin 2.6.1.2523-09 [Radiation Safety standards (RSS-99/2009)]. Moscow, Federal Center of Hygiene and Epidemiology of Rospotrebнадзор, 2009. 100 p. (In Russian).
17. *BrachyVision Treatment Planning System. Feature sheet. RAD 4241A A4. Varian Medical Systems International AG*. Cham, Switzerland, 2014. Available at: https://embed.widencdn.net/pdf/view/varian/zg8mrymbds/BrachyVision_FeatureSheet_A4_RAD4241A_Mar2014.pdf?u=wefire (Accessed 21.01.2020).
18. **Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P., Ivanov V.K., Ivanov S.A., Romanko Yu.S.** Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2017, vol. 26, no. 2, pp. 26-40. (In Russian).
19. **Kaprin A.D., Mardinskiy Yu.S., Smirnov V.P., Ivanov S.A., Kostin A.A., Polikhov S.A., Reshetov I.V., Fatianova A.S., Denisenko M.V., Epatova T.V., Korenev S.V., Tereshchenko A.V., Filonenko E.V., Gafarov M.M., Romanko Yu.S.** The history of radiation therapy (part I). *Biomedical Photonic*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. 52-62. (In Russian).
20. **Kaprin A.D., Smirnov V.P., Ivanov S.A., Polikhov S.A., Reshetov I.V., Fatyanova A.S., Babaeva Yu.V., Denisenko M.V., Semenova N.M., Korenev S.V., Tereshchenko A.V., Filonenko E.V., Yuzhakov V.V., Koryakin S.N., Sukhova T.E., Gafarov M.M., Ogdanskaya K.V., Romanko Yu.S.** To the 115th anniversary of Russian radiology. The history of the development of radiation therapy: radiation diagnosis in the A. Tsyb MRRC. *Biomedical Photonic*, 2019, vol. 8, no. 2, pp. 47-50. (In Russian).