

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-60-68>

Брахитерапия локализованного рака предстательной железы отечественными источниками I-125: собственный опыт Национального медицинского исследовательского центра радиологии

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.А. Бирюков¹, В.А. Поляков², А.В. Корякин³, А.В. Черниченко², В.Ф. Степаненко¹, О.Г. Лепилина¹, С.А. Артамонов⁴, А.С. Болонкин⁴, Т.И. Козлов^{1,4}, А.Ю. Кутин⁴, О.Б. Карякин¹, С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн¹

¹ МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 4, ул. Королева, Обнинск, Калужская обл., 249036, Россия

² МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 3, 2-й Боткинский пр-д, Москва, 125284, Россия

³ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 51, стр. 1, 3-я Парковая ул., Москва, 105425, Россия

⁴ Акционерное общество «Государственный научный центр Российской Федерации – Физико-энергетический институт имени А.И. Лейпунского» (АО «ГНЦ РФ – ФЭИ»); д. 1, пл. Бондаренко, Обнинск, Калужская обл., 249033, Россия

Контакт: Соловьева Евгения Александровна, labrip@ipre.ru

Аннотация:

Введение. Одним из эффективных и малоинвазивных методов лечения рака предстательной железы (РПЖ) является внутритканевая лучевая терапия, суть которой заключается в имплантации радиоактивных микроисточников в ткань опухоли. Брахитерапия РПЖ выполняется более чем в 20 клиниках России с применением, в основном, зарубежных микроисточников, однако их высокая стоимость не позволяет увеличивать количество проводимых операций и открывать новые отделения брахитерапии в РФ. По образцу зарубежных микроисточников типа seed № 6711 (Nicomed Amersham) на базе «ГНЦ РФ – ФЭИ» разработана технология изготовления микроисточников с йодом-125 (IPPE SEED), а также создано опытно-промышленное производство мощностью до 50 тыс. изделий в год.

Материалы и методы. В целях оценки безопасности микроисточников для медицинского персонала при проведении брахитерапии был осуществлен локальный дозиметрический контроль. В рамках клинического исследования в 2015 году 36 больным РПЖ стадии T1–T2 была выполнена низкоэнергетическая брахитерапия отечественными микроисточниками.

Результаты. Полученные величины поглощенных доз не отличаются в пределах погрешностей измерений от значений доз, определенных во время проведения операции с зарубежными микроисточниками в аналогичных условиях. Из полученных данных следует, что даже максимальные величины измеренных локальных поглощенных доз не представляют радиационной опасности при использовании для брахитерапии микроисточников «IPPE SEED». Среди пролеченных пациентов побочные реакции проявлялись в ожидаемых явлениях дизурии 1-й степени по классификации RTOG/EORTC. Проявлений гастроинтестинальной токсичности зарегистрировано не было. Наблюдение за пациентами было продолжено с целью получения отдаленных результатов лечения. Безрецидивная биохимическая 5-летняя выживаемость на срок наблюдения составила 94,4%.

Обсуждение. Клинические испытания российских МИ продемонстрировали их безопасность для пациентов и медицинского персонала, что было доказано проведением дозиметрического контроля во время самой процедуры, а также при обследовании пациентов после проведения брахитерапии. Эффективность отечественных МИ I-125 при проведении низкоэнергетической брахитерапии демонстрируется снижением уровня простатспецифического антигена (ПСА) от исходного на 87% в срок наблюдения 6 месяцев. Безрецидивная биохимическая 5-летняя выживаемость составила 94,4%. Важным является отсутствие значимых лучевых реакций как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде. Низкая стоимость микроисточников производства АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» относительно зарубежных аналогов позволяет увеличить число ежегодно проводимых операций, а также дает перспективы открытия новых подразделений, проводящих операции внутритканевой лучевой терапии.

Выводы. Микроисточники, разработанные АО «ГНЦ РФ – ФЭИ», успешно прошли клинические испытания, в течение которых доказана их безопасность для медицинского персонала. Проведенное исследование так же продемонстрировало высокие показатели безрецидивной выживаемости и невысокий уровень побочных реакций у пролеченных пациентов.

Ключевые слова: рак предстательной железы; брахитерапия; Российские микроисточники; I125; отдаленные результаты; дозиметрия.

Для цитирования: Бирюков В.А., Поляков В.А., Корякин А.В., Черниченко А.В., Степаненко В.Ф., Лепилина О.Г., Артамонов С.А., Болонкин А.С., Козлов Т.И., Кутин А.Ю., Карякин О.Б., Иванов С.А., Каприн А.Д. Брахитерапия локализованного рака предстательной железы отечественными источниками I-125: собственный опыт Национального медицинского исследовательского центра радиологии. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(3):60-68; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-60-68>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-60-68>

Brachytherapy of localized prostate cancer by domestic sources I-125: own experience of the National Medical Research Center of Radiology

CLINICAL REVIEW

V.A. Biryukov¹, V.A. Polyakov², A.V. Koryakin³, A.V. Chernichenko², V.F. Stepanenko¹, O.G. Lepilina¹, S.A. Artamonov⁴, A.S. Bolonkin⁴, T.I. Kozlov^{1,4}, A.Yu. Kutin⁴, O.B. Karyakin¹, S.A. Ivanov¹, A.D. Kaprin¹

¹ Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyb - branch of the «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, st. Koroleva, Obninsk, Kaluga region, 249036, Russia

² Moscow Scientific Research Oncological Institute named after P.A. Herzen - branch of the «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinsky Prospect, Moscow, 125284, Russia

³ N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, 51, bldg. 1, 3rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

⁴ Joint Stock Company State Scientific Center of the Russian Federation – Institute of Physics and Power Engineering named after A.I. Leipunsky; 1, Pl. Bondarenko, Obninsk, Kaluga region, 249033, Russia

Contacts: Evgenia A. Solovieva, labrip@ippe.ru

Summary:

Introduction. One of the effective and minimally invasive methods prostate cancer treatment is interstitial radiation therapy, the essence of which is the implantation of radioactive microspheres into the tumor tissue. Brachytherapy of prostate cancer is performed in more than 20 clinics in the Russian Federation using mainly foreign microspheres, but their high cost does not allow increasing the number of operations and opening new brachytherapy departments in the Russian Federation. Based on the model of foreign microspheres such as seed No. 6711 (Nicomed Amersham), a technology for the manufacture of microspheres with iodine-125 (IPPE SEED) has been developed at the State Research Center of the Russian Federation - IPPE, as well as a pilot production facility with a capacity of up to 50 thousand items per year.

Materials and methods. In order to assess the safety of microspheres for medical personnel during brachytherapy, local dosimetric control was carried out. As part of a clinical study in 2015, 36 patients with stage T1 – T2 prostate cancer underwent low-power brachytherapy using domestic microspheres.

Results. The obtained values of absorbed doses do not differ within the limits of measurement errors from the values of doses determined during the operation with foreign microspheres under similar conditions. It follows from the data obtained that even the maximum values of the measured local absorbed doses do not pose a radiation hazard when using IPPE SEED microspheres for brachytherapy. Among the treated patients, adverse reactions were in the expected manifestations of grade 1 dysuria according to the RTOG / EORTC classification. No gastrointestinal toxicity has been reported. Patient monitoring was continued in order to obtain long-term results of treatment. PSA disease-free survival at 5-year follow-up was 94.4%.

Discussion. Clinical trials of Russian medical devices have demonstrated their safety for patients and medical personnel, which was proved by conducting dosimetry control during the procedure itself, as well as during examination of patients after brachytherapy. The effectiveness of Russian microspheres I-125 during low-power brachytherapy is demonstrated by a decrease in PSA level from baseline by 87% at a follow-up period of 6 months. The disease-free survival rate for 5 years was 94.4%. The absence of significant radiation reactions both in the early and in the late postoperative period is important. The low cost of microspheres produced by JSC «SSC RF – IPPE» relative to foreign analogs makes it possible to increase the number of operations performed annually, and also gives prospects for opening new divisions performing interstitial radiation therapy operations.

Conclusions. Russian microspheres «IPPE SEED» have successfully passed clinical trials, during which their effectiveness and safety were proved. The study also demonstrated high rates of relapse-free survival and a low level of adverse reactions in treated patients.

Key words: prostate cancer; brachytherapy; Russian microspheres; I125; follow up. dosimetry.

For citation: Biryukov V.A., Polyakov V.A., Koryakin A.V., Chernichenko A.V., Stepanenko V.F., Lepilina O.G., Artamonov S.A., Bolonkin A.S., Kozlov T.I., Kutin A.Yu., Karyakin O.B., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Brachytherapy of localized prostate cancer by domestic sources I-125: own experience of the National Medical Research Center of Radiology. *Experimental and Clinical Urology*, 2021;14(3):60-68; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-60-68>

ВВЕДЕНИЕ

Брахитерапия при раке предстательной железы (РПЖ) выполняется более чем в 20 клиниках РФ с применением в основном зарубежных микроисточников (МИ). До 2015 года основное количество МИ с йодом-125 закупалось за рубежом. Позднее МИ стала выпускать компания ЗАО «Нано-БрахиТех», г. Дубна. Однако высокая стоимость реализуемых в России микроисточников не позволяет увеличивать коли-

чество проводимых операций брахитерапии и, тем более, широко тиражировать данную методику в России.

В данной статье отражены основные этапы развития производства, клинических испытаний МИ, разработанных АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» (IPPE SEED), оценка их эффективности и безопасности применения для медицинского персонала путем получения данных о локальных дозах облучения, а также сравнение отечественных МИ с зарубежными аналогами. ■

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Микроисточник «IPPE SEED», разработанный в АО «ГНЦ РФ – ФЭИ», представляет собой покрытый тонким слоем радиоактивного йода-125 серебряный стержень, герметично запаянный в титановую капсулу (рис. 1).

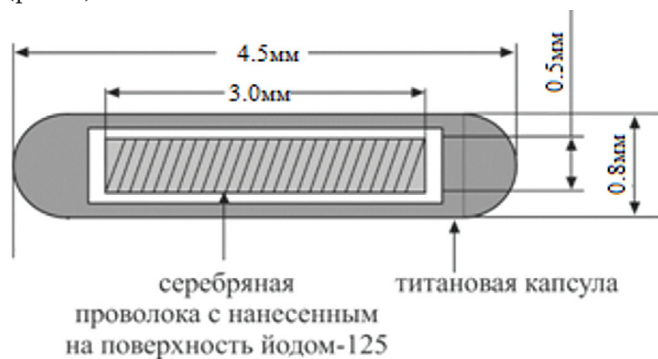


Рис. 1. Микроисточник «IPPE SEED»
Fig. 1. Microsource «IPPE SEED»

Разработчиками были учтены достоинства известных иностранных МИ. Было проведено сравнение свойств и характеристик МИ «IPPE SEED» и «OncoSeed 6711» фирмы ONCURA. Конструктивные характеристики МИ представлены в таблице 1 [1].

I-125 претерпевает электронный захват с периодом полураспада 59,43 суток и средней энергией фотонного излучения равной 28,33 кэВ [2].

Излучаемые при распаде электроны внутренней конверсии и Ожэ-электроны полностью поглощаются в материале герметичной капсулы источника. Слой половинного ослабления фотонного излучения в мягких

тканях организма – около 2 см [2]. Для изготовления корпуса МИ используется титановая трубка $\varnothing 0,8 \times 0,05$ мм. Вкладыши изготовлены из серебряной проволоки $\varnothing 0,5$ мм марки Ср 999,9 ГОСТ 6836. Герметизация корпуса МИ осуществляется титановыми шариками и сварными швами, образующимися при оплавлении кромок. Толщина слоя нанесенной активности микроисточника составляет $8,0 \times 10^{-3}$ мкм или 80 \AA слоя материала AgI, соответствующего значению нанесенной активности в 1 мКи [3].

На рисунке 2 представлены линии уровня мощности поглощенной дозы (изодозы) в воде от одиночного микроисточника. Результаты нормированы на нанесенную активность, равную 1 мКи [4].

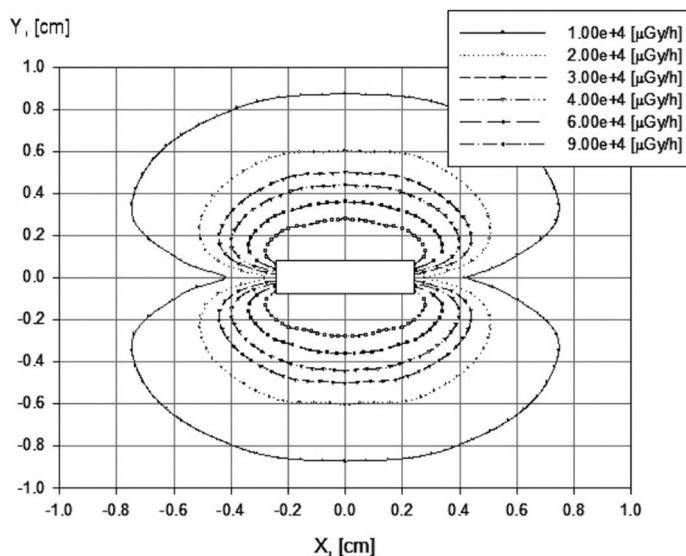


Рис. 2. Изолинии мощности поглощенной дозы в воде от микроисточника
Fig. 2. Isolines of the absorbed dose rate in water from a microsource

Таблица 1. Конструктивные характеристики микроисточников
Table 1. Design characteristics of microsources

Параметры Parameters	Тип микроисточников Microsource type	
	IPPE SEED	OncoSeed 6711
Длина, мм Length, mm	4,50	0,41±0,12
Диаметр, мм Diameter, mm	0,8	0,76±0,16
Длина активной части, мм Active part length, mm	3,00	0,62±0,23
Толщина стенки, мм Wall thickness, mm	0,05	0,68±0,39
Материал основы активной части Base material of the active part	Серебряная проволока Silver wire	Серебряная проволока Silver wire
Диаметр основы активной части, мм Active part base diameter, mm	0,5	0,5
Химическое соединение, нанесенный на основу активной части Chemical compound applied to the base of the active part	AgI	AgI и AgBr
Толщина слоя активного химического соединения, мкм Active chemical compound layer thickness, microns	$8 \cdot 10^{-3}$	1,75

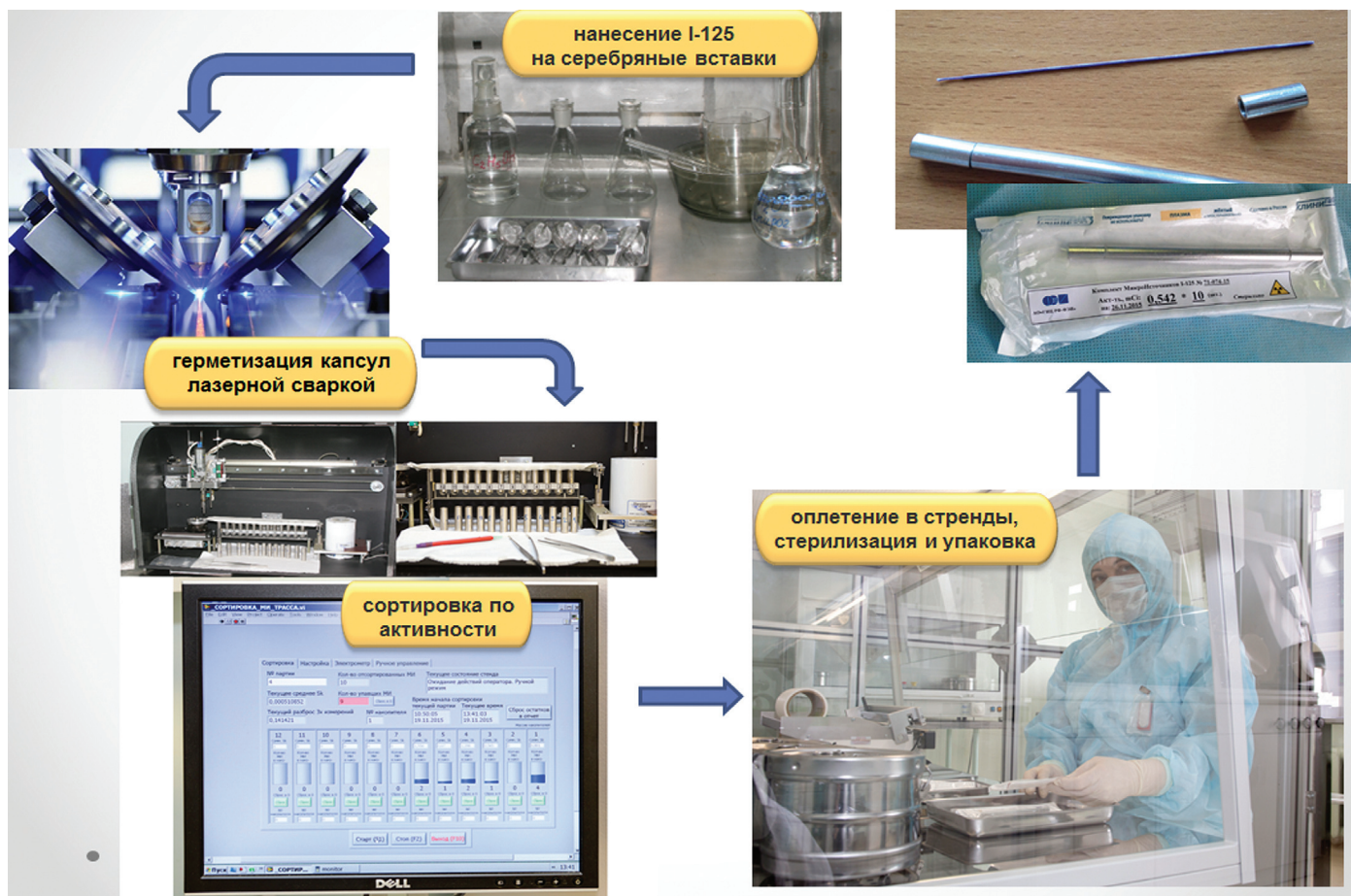


Рис. 3. Технологическая схема процесса производства микроисточников ФЭИ
 Fig. 3. Technological scheme of the production process of IPPE SEED microspheres

На базе Физико-энергетического института имени А.И. Лейпунского создано опытно-промышленное производство МИ, мощностью до 50 тыс. изделий в год [5]. Для учета, контроля и движения МИ по технологическим участкам и формирования сопроводительной документации на поставки МИ потребителям используется электронная база данных, которая позволяет проследить информацию по произведенным в АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» микроисточникам (данные о сырье; даты изготовления, сварки, герметизации, стерилизации, сортировки, упаковки; номера паспортов; даты отправки заказчикам; информацию по отбракованным МИ и т.д.), а также информацию о потенциальных потребителях МИ (рис. 3).

В целях оценки безопасности микроисточников «IPPE SEED» для медицинского персонала при проведении брахитерапии осуществлен локальный дозиметрический контроль во время операции [6]. Для этого были применены термолюминесцентные дозиметры на основе кристаллов оксида алюминия. Дозиметры размещались на всех пальцах обеих рук персонала, а также на очковой оправе – вблизи внешних углов левого и правого глаза и напротив переносицы оперирующего персонала. Сборки дозиметров закрепляются так, чтобы не создавать помех работе оператора (рис. 4) [2].



Рис. 4. Размещение сборок дозиметров для измерений локальных доз облучения пальцев и глаз оператора
 Fig. 4. Placement of assemblies of dosimeters for measuring local doses of radiation to the fingers and eyes of the operator

В связи с отсутствием российского аналога программы планирования операций по брахитерапии физические характеристики микроисточников производства АО «ГНЦ РФ — ФЭИ» (IPPE SEED) были внесены в соответствии с информацией, полученной от производителя, в базу данных программного обеспечения (VarySeed и PSID), что позволило в дальнейшем использовать ее при планировании операций с отечественными микроисточниками.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2015 году силами трех филиалов ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России в рамках клинических испытаний 36 пациентам была проведена брахитерапия источниками I-125 производства АО «ГНЦ РФ — ФЭИ». Параллельно с клиническими испытаниями был выполнен дозиметрический контроль с целью оценки

безопасности МИ «IPPE SEED». Полученные в ходе испытаний результаты продемонстрировали полную безопасность отечественных источников для медперсонала, проводящего брахитерапию.

Пациенты были рандомизированы по степени онкологического риска прогрессии РПЖ. Группу низкого онкологического риска (благоприятный прогноз по классификации D'Amico) составили 30 (83,3%) пациентов, умеренного риска – 6 (16,7%) больных [7]. Возраст пациентов колебался от 54 до 79 лет (средний возраст 64,6 года), уровень простатспецифического антигена (ПСА) – от 2,3 до 18 нг/мл, в среднем 8 нг/мл, объем предстательной железы до брахитерапии колебался от 15 до 60 см³ (средний 35 см³). Максимальная скорость потока мочи, оцениваемая по результатам урофлоуметрии, проводимой до начала исследования, варьировала от 10 до 31 мл/с, составив в среднем 15,8 мл/с (табл. 2).

Таблица 2. Исходные данные пациентов

Table 2. Initial data of patients

№ п/п	ФИО пациента Full name of the patient	Возраст на момент проведения исследования, годы Age at the time of the study, years	Диагноз по TNM Diagnosis by TNM	Начальный уровень ПСА Initial PSA level	Объем предстательной железы, см ³ Prostate volume, cm ³	Баллы по Глиссону Gleason score	Тазовая лимфаденэктомия Pelvic lymphadenectomy	Q _{max}
1.	СИИ	79	T1cN0M0	9,7	20	6	Нет	15
2.	ЕАА	66	T1cN0M0	6	30	6	Нет	17
3.	НАС	64	T2aN0M0	8,2	45	6	Нет	31
4.	МНС	77	T1cN0M0	8,6	36	6	Нет	24
5.	ЧВА	62	T2aN0M0	4,6	46	6	Нет	16
6.	КВН	62	T1cN0M0	7,6	30	6	Нет	22
7.	ГНН	57	T1cN0M0	6,8	45	6	Нет	21
8.	МАИ	57	T2cN0M0	18	20	7	Да	15
9.	ГВМ	57	T2aN0M0	8	34	7	Да	17,3
10.	ЛГИ	80	T1cN0M0	8,6	34	6	Нет	12
11.	КВВ	62	T2aN0M0	6,4	30	7	Да	12,2
12.	РВН	76	T1cN0M0	6,9	28	6	Нет	26
13.	КМА	60	T2aN0M0	9,2	25	6	Нет	16
14.	КВП	66	T1c N0M0	8,1	28	6	Нет	17,2
15.	ВЕА	61	T2aN0M0	7,1	36	6	Нет	16
16.	БЕМ	57	T1cN0M0	6,4	27	6	Нет	16
17.	МНФ	65	T2bN0M0	3,8	42	6	Нет	18
18.	СВМ	69	T2bN0M0	14	60	6	Да	14
19.	МВВ	75	T2bN0M0	2,7	15	6	Нет	13
20.	КВВ	62	T2aN0M0	6,7	48	7	Да	24
21.	ПВА	54	T2aN0M0	4,2	45	7	Да	15
22.	УМБ	61	T2aN0M0	3,5	35	7	Нет	18
23.	ВСМ	61	T2bN0M0	6	30	6	Нет	10
24.	ЕОМ	67	T2bN0M0	6,4	29	6	Нет	12
25.	КЮВ	55	T2aN0M0	15	37	6	Нет	17,1
26.	НСК	69	T2aN0M0	6	38	6	Нет	21,6
27.	ТВФ	74	T2bN0M0	11,4	50	6	Нет	10,4
28.	ЧШЦ	66	T2aN0M0	6,1	37	6	Нет	10,4
29.	ААА	54	T2aN0M0	8,7	40	6	Нет	12
30.	АБВ	68	T2aN0M0	7	41	6	Нет	12
31.	БИА	54	T2aN0M0	7	25	6	Нет	10
32.	СИА	73	T2aN0M0	9,4	29	6	Нет	10,9
33.	СТУ	68	T2N0M0	9,2	44	6	Нет	16
34.	ХЦЧ	79	T2N0M0	9,8	43	6	Нет	12
35.	ТГВ	67	T2bN0M0	15	50	6	Нет	10
36.	КЛН	61	T2aN0M0	6,6	33	6	Нет	10,7
Среднее		64,4		8	35	6,16		15,8

Все пациенты перед включением в исследование подписывали информированное согласие. Больные были проинформированы о методике проведения брахитерапии, возможных побочных реакциях и мерах их предупреждения.

Пациентам в группе благоприятного прогноза брахитерапию проводили в монорежиме. Суммарная очаговая доза (СОД) облучения составила 145 Гр. При имплантации были использованы источники I-125 двух активностей – 0,55 и 0,35 мКи. В зависимости от объема предстательной железы применялось от 40 до 80 микроисточников (в среднем 57). Время имплантации в среднем составило 85 минут. Длительность пребывания пациента в стационаре не превышала 2 суток.

В группе промежуточного прогноза низкомошностная брахитерапия была проведена в комбинации с

лапароскопической тазовой лимфаденэктомией, которую выполняли за 4–5 недель до имплантации микроисточников.

По результатам контрольного обследования через 6 месяцев после проведенной брахитерапии уровень ПСА у всех пациентов снизился в среднем на 87% от исходного.

Отмеченные в ходе исследования побочные реакции проявлялись в основном в явлениях дизурии 1-й степени по классификации RTOG/EORTC. Только у 1 (2,7%) из 36 пациентов через месяц после брахитерапии развилась острая задержка мочи, потребовавшая катетеризации мочевого пузыря. В последствии восстановить самостоятельный акт мочеиспускания у этого пациента удалось консервативными методами. Проявлений гастроинтестинальной токсичности среди пролеченных пациентов зарегистрировано не было. ■

Таблица 3. Результаты 5-летнего наблюдения за пациентами, принявшими участие в испытаниях российских микроисточников I-125
Table 3. Results of 5-year follow-up of patients who took part in the trials of Russian microsources I-125

Исследуемый параметр The investigated parameter	Значение параметра Parameter value
Количество пациентов Number of patients	36
Биохимическая безрецидивная 5-летняя выживаемость Biochemical disease-free survival for 60 months (5 years)	94,4% (34 пациента)
Общая 5-летняя выживаемость Overall survival at 60 months (5 years)	91,6% (33 пациента)
Лучевой цистит, уретрит I II ст. (RNOG) Radiation cystitis, urethritis, stage I II.	11,1% (4 пациента)
Лучевой ректит II ст. (RNOG) Radiation rectitis, stage II. II ст. (RTOG)	2,7% (1 пациент)

Таблица 4. Результаты измерений локальных доз облучения онколога-радиолога при проведении операции
Table 4. Results of measurements of local radiation doses of an oncologist-radiologist during an operation

Локализация дозиметров Localization of dosimeters	Накопленная доза, мГр (указанные погрешности – 1 SD) Accumulated dose, mGy (indicated errors - 1 SD)	Накопленная доза, нормированная на время работы хирурга-онколога-радиолога и суммарную активность источников 125I, [мГр/(мин*МБк)]*10 ⁻⁶ (указанные погрешности – 1 SD) Accumulated dose, normalized to the operating time of the radiological surgeon and the total activity of 125I sources, [mGy / (min* MBq)]* 10 ⁻⁶ (specified errors - 1 SD)
Большой палец правой руки Right thumb	0,13±0,014	1,6±0,18
Указательный палец правой руки Right index finger	0,25±0,026	3,1±0,33
Средний палец правой руки Right middle finger	0,33±0,033	4,2±0,41
Безымянный палец правой руки Ring finger of the right hand	0,19±0,021	2,4±0,26
Мизинец правой руки Right little finger	0,15±0,016	1,8±0,19
Большой палец левой руки Left thumb	0,37±0,038	4,7±0,48
Указательный палец левой руки Left index finger	0,52±0,051	6,5±0,64
Средний палец левой руки Left middle finger	0,48±0,049	6,1±0,62
Безымянный палец левой руки Ring finger of the left hand	0,34±0,038	4,3±0,48
Мизинец левой руки Left little finger	0,26±0,029	3,2±0,36
Правый глаз Right eye	0,32±0,032	4,0±0,40
Переносица Nasal bridge	0,10±0,010	1,2±0,12
Левый глаз Left eye	0,10±0,011	1,2±0,13

Наблюдение за пациентами было продолжено с целью получения отдаленных результатов лечения [8].

На срок наблюдения 60 месяцев (5 лет) безрецидивная выживаемость по уровню ПСА составила 94,4%. У 2 пациентов был диагностирован рецидив заболевания. Средний уровень ПСА через 5 лет после проведенной брахитерапии составил 0,3 нг/мл (от 0,8 до 0,01 нг/мл). Общая 5-летняя выживаемость составила 91,6%. Это связано со смертью 3 пациентов старше 80 лет от сопутствующих заболеваний без рецидива РПЖ. Основными проявлениями поздней лучевой токсичности были лучевой цистит и уретрит 1-2 степени по RTOG/EORTC у 4 пациентов, а также явления лучевого ректита 2 степени у 1 пациента (табл. 3).

Параллельно клиническим испытаниям был проведен дозиметрический контроль с целью оценки безопасности российских МИ I-125. Полученные в результате измерений локальные дозы облучения онколога-радиолога при проведении брахитерапии представлены в таблице 4.

Длительность работы онколога-радиолога во время подготовки источников и операции – 0,983 ч, суммарная активность источников – 1426 МБк. В таблице 4 приведены результаты исходных измерений.

Результаты измерений локальных доз облучения медицинского физика при подготовке к операции представлены в таблице 5.

Таблица 5. Результаты измерений локальных доз облучения медицинского физика при подготовке к операции

Table 5. Results of measurements of local radiation doses of a medical physicist in preparation for surgery

Локализация дозиметров Localization of dosimeters	Накопленная доза, мГр (указанные погрешности – 1 SD) Accumulated dose, mGy (indicated errors - 1 SD)
Большой палец правой руки Right thumb	0,067±0,0083
Указательный палец правой руки Right index finger	0,19±0,016
Средний палец правой руки Right middle finger	0,062±0,009
Безымянный палец правой руки Ring finger of the right hand	0,038±0,0030
Мизинец правой руки Right little finger	0,043±0,0085
Большой палец левой руки Left thumb	0,090±0,0098
Указательный палец левой руки Left index finger	0,47±0,09
Средний палец левой руки Left middle finger	0,20±0,019
Безымянный палец левой руки Ring finger of the left hand	0,12±0,013
Мизинец левой руки Left little finger	0,071±0,009

Таблица 6. Результаты измерений локальных доз облучения онколога-радиолога при проведении операции с импортными микроисточниками

Table 6. Results of measurements of local radiation doses of an oncologist-radiologist during surgery with imported microsources

Локализация дозиметров Localization of dosimeters	Накопленная доза, мГр (указанные погрешности – 1 SD) Accumulated dose, mGy (indicated errors - 1 SD)	Накопленная доза, нормированная на время работы хирурга-онколога-радиолога и суммарную активность источников [мГр/(мин*МБк)]*10 ⁻⁶ (указанные погрешности – 1 SD) Accumulated dose, normalized to the operating time of the radiological surgeon and the total activity of 125I sources, [mGy / (min* MBq)]* 10 ⁻⁶ (specified errors - 1 SD)
Большой палец правой руки Right thumb	0,15±0,014	1,8±0,17
Указательный палец правой руки Right index finger	0,25±0,026	3,0±0,32
Средний палец правой руки Right middle finger	0,27±0,035	3,2±0,42
Безымянный палец правой руки Ring finger of the right hand	0,16±0,022	1,9±0,27
Мизинец правой руки Right little finger	0,15±0,016	1,8±0,18
Большой палец левой руки Left thumb	0,43±0,041	5,1±0,52
Указательный палец левой руки Left index finger	0,45±0,055	5,4±0,71
Средний палец левой руки Left middle finger	0,46±0,051	5,5±0,62
Безымянный палец левой руки Ring finger of the left hand	0,37±0,040	4,4±0,49
Мизинец левой руки Left little finger	0,25±0,030	2,3±0,29
Правый глаз Right eye	0,31±0,034	3,7±0,42
Переносица Nasal bridge	0,090±0,011	1,1±0,14
Левый глаз Left eye	0,092±0,0090	1,1±0,12

Из полученных данных следует, что даже максимальные величины измеренных локальных поглощенных доз не представляют радиационной опасности при использовании для брахитерапии МИ «IPPE SEED», так как, согласно НРБ-99/2009, годовые пределы дозы для населения составляют 50 мЗв в год в кистях, стопах и коже и 15 мЗв в год – для глаз. Для персонала (группы А и Б) эти пределы еще выше: в 2,5 и 10 раз соответственно [9].

В таблицах 6 и 7 приведены результаты измерений локальных доз облучения пальцев обеих рук и глаз онколога-радиолога и медицинского физика при работе с импортными микроисточниками соответственно.

Таблица 7. Результаты измерений локальных доз облучения медицинского физика при подготовке к операции с импортными микроисточниками

Table 7. Results of measurements of local radiation doses of a medical physicist in preparation for an operation with imported microsources

Локализация дозиметров Localization of dosimeters	Накопленная доза, мГр (указанные погрешности – 1 SD) Accumulated dose, mGy (indicated errors - 1 SD)
Большой палец правой руки Right thumb	0,068±0,0079
Указательный палец правой руки Right index finger	0,15±0,018
Средний палец правой руки Right middle finger	0,067±0,008
Безымянный палец правой руки Ring finger of the right hand	0,047±0,0035
Мизинец правой руки Right little finger	0,052±0,0093
Большой палец левой руки Left thumb	0,13±0,012
Указательный палец левой руки Left index finger	0,35±0,07
Средний палец левой руки Left middle finger	0,17±0,020
Безымянный палец левой руки Ring finger of the left hand	0,11±0,014
Мизинец левой руки Left little finger	0,090±0,011

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические испытания российских МИ продемонстрировали их безопасность для пациентов и медицинского персонала, что было доказано проведением дозиметрического контроля во время самой процедуры, а также при обследовании пациентов после проведения брахитерапии. Проведенный локальный дозиметрический контроль показал, что локальные дозы облучения медицинского персонала при применении в тех же условиях микроисточников «IPPE SEED» не отличаются от импортных микроисточников в пределах погрешностей измерений [2].

Эффективность отечественных МИ I-125 при проведении низкоэнергетической брахитерапии демонстрируется снижением уровня ПСА от исходного на 87% в срок наблюдения 6 месяцев. Безрецидивная биохимическая 5-летняя выживаемость составила 94,4%. Важным является отсутствие значимых лучевых реакций как в ранний, так и в поздний послеоперационный период. Следует отметить, что данные обследований, проведенные пациентам после низкоэнергетической брахитерапии МИ «IPPE SEED», доказывают их клиническую эффективность, безопасность и соответствие отечественных микроисточников I-125 международным стандартам. Низкая стоимость микроисточников производства АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» относительно зарубежных аналогов позволяет увеличить число ежегодно проводимых операций, а также дает перспективы открытия новых подразделений, проводящих операции внутритканевой лучевой терапии.

ВЫВОДЫ

Микроисточники, разработанные АО «ГНЦ РФ – ФЭИ», успешно прошли клинические испытания, в течение которых доказана безопасность их применения для медицинского персонала. Проведенное исследование также продемонстрировало высокие показатели безрецидивной выживаемости и невысокий уровень побочных реакций у пролеченных пациентов. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tanaka K., Kamo K., Tateoka K., Asanuma O., Sato K., Takeda H., Sakata K., Takada J. A comparison of the dose distributions between the brachytherapy 125I source models, STM1251 and Oncoseed 6711, in a geometry lacking radiation equilibrium scatter conditions. *J Radiat Res* 2015;56(2):366-71. <https://doi.org/10.1093/jrr/rtr088>.
2. Степаненко В.Ф., Бирюков В.А., Карякин О.Б., Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А. и др. Локальные поглощенные дозы облучения медицинского персонала при брахитерапии рака предстательной железы микроисточниками 125I российского производства. *Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра)* 2017;26(1):44-59. [Stepanenko V.F., Biryukov V.A., Karjakin O.B., Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A., et al. Local absorbed doses of irradiation of medical personnel at brachytherapy of prostate cancer using 125I microsources of Russian production. *Radiatsiya i risk (Byulleten' Natsional'nogo radiatsionno-epidemiologicheskogo registra) = The Bulletin 'Radiation and Risk'* 2017;26(1):44-59. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2017-26-1-44-59>. (In Russian)].
3. Нерозин Н.А., Пышко А.П., Шаповалов В.В. Расчетные исследования пространственного распределения мощности поглощенной дозы в опухоли и окру-

жающих ее тканях для различных микроисточников. *Исследования и практика в медицине* 2015;2(4):41-49. [Nerozin N.A., Pyshko A.P., Shapovalov V.V. Calculation studies of spatial distribution of the absorbed dose rate for various seeds. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal* 2015;2(4):41-49. (In Russian)].

4. Обороин А.В., Трофимчук С.Г., Виллевалде А.Ю., Яковенко А.А. Измерение мощности кермы в воздухе от микроисточников медицинского назначения на основе радионуклида 125I. *Медицинская физика* 2016;3(71):40-48. [Oborin A.V., Trofimchuk S.G., Villevalde A.Y., Yakovenko A.A. Air kerma rate measurement for I-125 medical microsources. *Meditsinskaya Fizika = Medical Physics* 2016;3(71):40-48. (In Russian)].
5. Подсобляев Д.А., Нерозин Н.А., Шаповалов В.В., Яковец Ю.А., Болонкин А.С., Дунин А.В., Говердовский А.А. Электрохимическое осаждение 125I на серебряные подложки микроисточников. *Biomedical Photonics* 2015;4(4):17-20. [Podsoblyayev D.A., Nerozin N.A., Shapovalov V.V., Yakovschits Yu.A., Bolonkin A.S., Dunin A.V., Goverdovskiy A.A. Electrochemical plating of I125 on silver matrix for microsources. *Biomedical Photonics* 2015;4(4):17-20. (In Russian)].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

6. Nath R., Anderson L.L., Luxton G., Weaver K.A., Williamson J.F., Meigooni A.S. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. *Med Phys* 1995;22(2):209-34. <https://doi.org/10.1118/1.597458>.
7. European Association of Urology. Guidelines 2016.
8. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А., Карякин О.Б., Бiryukov В.А., Обухов А.А. и др. Низкомощностная контактная лучевая терапия (брахитерапия) рака предстательной железы отечественными микроисточниками I-125 в монорежиме и в комбинации с тазовой лимфаденэктомией. *Урология* 2017(1):38-42. [Kaprin

- A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A., Karyakin O.B., Biryukov V.A., Obukhov A.A. et al. Low dose-rate contact radiation therapy (brachytherapy) for prostate cancer using domestic i-125 seeds as a monotherapy and combined with pelvic lymphadenectomy. *Urologiya = Urologiia* 2017(1):38-42. <https://dx.doi.org/10.18565/urolog.2017.1.38-42>. (In Russian)].
9. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). СанПин 2.6.1.252309. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора 2009; 100 с. Radiation safety standards (NRB-99/2009). SanPin 2.6.1.252309. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rosпотребнадзор 2009; 100 p. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Бiryukov В.А. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Обнинск, Россия; vitbirukov@mail.ru; РИНЦ AuthorID 746560

Поляков В.А. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия

Черниченко А.В. – д.м.н., профессор, заведующий отделом МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия

Корякин А.В. – к.м.н., заведующий инновационным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; vatatava@yandex.ru; РИНЦ AuthorID 636115

Степаненко В.Ф. – д.б.н., профессор, заведующий лабораторией экспериментального сектора МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Обнинск; РИНЦ AuthorID 612574

Лепилина О.Г. – инженер-физик МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Обнинск, Россия; РИНЦ AuthorID 880654

Артамонов С.А. – инженер-исследователь 2-й категории химической лаборатории НПК ИиРФП АО «ГНЦ РФ – ФЭИ»; Москва, Россия; saartamonov@ippe.ru; РИНЦ AuthorID 1070604

Болонкин А.С. – ведущий инженер-исследователь лаборатории контроля качества НПК ИиРФП АО «ГНЦ РФ – ФЭИ»; Москва, Россия; abolonkin@ippe.ru; РИНЦ AuthorID 848355

Козлов Т.И. – инженер-исследователь химической лаборатории НПК ИиРФП АО «ГНЦ РФ – ФЭИ», инженер отделения радионуклидной диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Обнинск, Россия; kozlov.ti.ippe@gmail.com; РИНЦ AuthorID 1065143

Кутин А.Ю. – инженер-исследователь химической лаборатории НПК ИиРФП АО «ГНЦ РФ – ФЭИ»; Москва, Россия; aykutin@ippe.ru; РИНЦ AuthorID 1111051

Карякин О.Б. – д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Обнинск, Россия; karyakin@mrrc.obninsk.ru; РИНЦ AuthorID 339511

Иванов С.А. – д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Обнинск, Россия; РИНЦ AuthorID 710405

Каприн А.Д. – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ имени П.А. Герцена, главный внештатный онколог Минздрава России; Москва, Россия; contact@nmicr.ru; РИНЦ AuthorID 96775

Вклад авторов:

Бiryukov В.А. – сбор и анализ данных, написание текста статьи, 10%
Поляков В.А. – сбор и анализ данных, 7%
Корякин А.В. – сбор и анализ данных, 7%
Черниченко А.В. – сбор и анализ данных, написание текста статьи, 10%
Степаненко В.Ф. – сбор и анализ данных, написание текста статьи, 10%
Лепилина О.Г. – сбор и анализ данных, 7%
Артамонов С.А. – сбор и анализ данных, 7%
Болонкин А.С. – сбор и анализ данных, 7%
Козлов Т.И. – сбор и анализ данных, 7%
Кутин А.Ю. – сбор и анализ данных, 7%
Карякин О.Б. – разработка дизайна исследования, 7%
Иванов С.А. – разработка дизайна исследования, 7%
Каприн А.Д. – общее руководство исследованием, 7%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено при финансовой поддержке Акционерного общества «Государственный научный центр Российской Федерации – Физико-энергетический институт имени А.И. Лейпунского» (АО «ГНЦ РФ – ФЭИ»).

Статья поступила: 10.06.21

Результаты рецензирования: 17.07.21

Исправления получены: 02.08.21

Принята к публикации: 26.08.21

Information about authors:

Biryukov V.A. – PhD, senior researcher of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Brachytherapy Group of Prostate Cancer of the Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyb - branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; Obninsk, Russia; vitbirukov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6750-521X>

Polyakov V.A. – PhD, senior researcher of the Department of Oncourology, Moscow Scientific Research Oncological Institute named after P.A. Herzen - branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia

Chernichenko A.V. – Dr. Sc., Professor, Head of the Department of the Moscow Scientific Research Oncological Institute named after P.A. Herzen - branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia

Koryakin A.V. – PhD, Head of the Innovation Department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; vatatava@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6595-8234>

Stepanenko V.F. – Dr. Sc., Professor, Head of the Laboratory of the Experimental Sector of the Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyb – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Obninsk, Russia

Lepilina O.G. – Engineer-physicist of the Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyb - Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Obninsk, Russia

Artamonov S.A. – engineer-researcher of the 2nd category of the chemical laboratory of Joint Stock Company «State Scientific Center of the Russian Federation – Institute of Physics and Power Engineering named after A.I. Leipunsky»; Moscow, Russia; saartamonov@ippe.ru

Bolonkin A.S. – leading research engineer of the Laboratory for Quality Control of Joint Stock Company «State Scientific Center of the Russian Federation – Institute of Physics and Power Engineering named after A.I. Leipunsky»; Moscow, Russia; abolonkin@ippe.ru

Kozlov T.I. – engineer-researcher of the chemical laboratory of Joint Stock Company «State Scientific Center of the Russian Federation – Institute of Physics and Power Engineering named after A.I. Leipunsky»; Obninsk, Russia; kozlov.ti.ippe@gmail.com

Kutin A.Yu. – research engineer of the chemical laboratory of Joint Stock Company «State Scientific Center of the Russian Federation – Institute of Physics and Power Engineering named after A.I. Leipunsky»; Moscow, Russia; aykutin@ippe.ru

Karyakin O.B. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Brachytherapy Group for Prostate Cancer of Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyb - branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; Obninsk, Russia; karyakin@mrrc.obninsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

Ivanov S.A. – Dr. Sc., Professor, Director of the Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyb - Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Obninsk, Russia

Kaprin A.D. – Dr. Sc, professor, academician of RAS, general director of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; contact@nmicr.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Authors' contributions:

Biryukov V.A. – collection and analysis of data, writing the text of the article, 10%
Polyakov V.A. – data collection and analysis, 7%
Koryakin A.V. – data collection and analysis, 7%
Chernichenko A.V. – collection and analysis of data, writing the text of the article, 10%
Stepanenko V.F. – collection and analysis of data, writing the text of the article, 10%
Lepilina O.G. – data collection and analysis, 7%
Artamonov S.A. – data collection and analysis, 7%
Bolonkin A.S. – data collection and analysis, 7%
Kozlov T.I. – data collection and analysis, 7%
Kutin A.Yu. – data collection and analysis, 7%
Karyakin O.B. – research design development, 7%
Ivanov S.A. – research design development, 7%
Kaprin A.D. – general research management, 7%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The research was carried out with the financial support of the Joint Stock Company «State Scientific Center of the Russian Federation – Institute of Physics and Power Engineering named after A.I. Leipunsky» (JSC «SSC RF - IPPE»).

Received: 10.06.21

Peer review: 17.07.21

Corrections received: 02.08.21

Accepted for publication: 26.08.21