

РАСЧЁТНО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОИЗВОДСТВА МИКРОСФЕР С НАНОПОКРЫТИЕМ, МЕЧЕНЫХ ^{90}Y , И ДОЗИМЕТРИЧЕСКОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ БРАХИТЕРАПИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ ФОРМ РАКА ПЕЧЕНИ

Егоров В. В., Клёпов А. Н., Матусевич Е. С., Кураченко Ю. А.,
Обнинский государственный технический университет атомной энергетики
Снигирев Е. В.

ФГУП «ГНЦ РФ – Физико-энергетический институт имени А. И. Лейпунского»

Введение

Терапия злокачественных опухолей печени остаётся одной из актуальных проблем современной онкологии, из-за неуклонного роста числа таких больных и высокой смертности. Первичный рак печени – гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦР) – достаточно распространенное в мире онкологическое заболевание. Ежегодно в мире от ГЦР погибает более 1 млн. человек. У половины из них печень остается единственной локализацией опухоли.

В России заболеваемость ГЦР составляет 4,9 у мужчин и 2,2 у женщин на 100 тыс. населения, варьируясь по регионам от 1,6 до 17,2. Лучшие показатели выживаемости отмечаются среди пациентов с ГЦР, которым выполнена радикальная резекция. Однако такие операции до сих пор возможны лишь для 5-15% больных, поскольку в большинстве случаев ГЦР диагностируется только в поздней стадии, когда выявляются неопровержимые симптомы. Лучевая и химиотерапия часто оказываются неэффективными из-за ограничения допустимой дозы внешнего облучения вследствие повышенной радиочувствительности гепатоцитов, особенно при циррозе и высокой резистентности опухолей к химиотерапевтическим средствам, или высокой токсичности препарата для самого органа.

Значительное продвижение в лечении неоперабельных форм рака печени связывают с применением брахитерапии в варианте внутриартериального введения в печень суспензий микросфер, меченых радиоактивным изотопом, с последующим повышенным их накоплением в опухолях. Особый интерес в этом плане представляет изотоп ^{90}Y , который является чистым β -излучателем и не даёт заметного внешнего облучения после введения его пациенту, благодаря чему он – после выписки из клиники – не представляет радиационной опасности для окружающих, а умеренные энергии β -излучения га-

рантируют вполне безопасное облучение прилегающих критических органов пациента.

Радионуклид ^{90}Y имеет период полураспада 64,1 ч, является чистым β -излучателем с максимальной энергией β -частиц 2,27 МэВ.

Группой компаний Медрадиопрепарат при содействии Федерального медико-биологического агентства и Роснано проводится работа по созданию производства микросфер, меченых ^{90}Y и покрытых тонким (порядка единиц-десятков нм) элементарным слоем для обеспечения закрытости источника излучения. Однако помимо отработки технологии производства микросфер, важным этапом работы является расчётно-теоретическое обоснование дозиметрического планирования брахитерапии рака печени с их использованием.

Технология производства микросфер

Разнообразие доступных для производства микросфер материалов заставляет озаботиться назначением ряда дополнительных технологических параметров, позволяющих достичь оптимальных показателей эффективности их применения. В ряде случаев требуется обеспечить повышенные реологические характеристики микросфер: высокое гидродинамическое качество (форму) микросфер, стабилизацию концентрации микросфер при движении в потоке крови, пониженную агрегируемость самих микросфер, отсутствие их адгезии к стенкам кровеносных сосудов. Зачастую всё это сопровождается требованиями гарантировать высокую степень физиологичности применения микросфер: отсутствие побочных реакций в тканях и биодеградации материала микросфер, сопровождающейся недопустимой миграцией органических и неорганических продуктов биораспада, особенно радиоактивных изотопов, в транспортные системы и критические структуры организма пациентов.

РАСЧЁТНО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОИЗВОДСТВА МИКРОСФЕР С НАНОПОКРЫТИЕМ, МЕЧЕНЫХ ^{90}Y , И ДОЗИМЕТРИЧЕСКОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ БРАХИТЕРАПИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ ФОРМ РАКА ПЕЧЕНИ

В обеспечение комплекса этих параметров была разработана технология нанесения нанопокровов элементарного состава на стеклянные ($\text{Si-Al}_2\text{O}_3\text{-Y}_2\text{O}_3$) микросферы – толщиной порядка единиц-десятков нм. С целью планирования рациональных вариантов производства меченых ^{90}Y микросфер в ходе реакторного облучения было проведено предварительное математическое моделирование методом Монте-Карло облучательной технологии и процесса получения ^{90}Y . Была проведена расчётная оптимизация состава микросфер по критерию минимальности побочных радиоактивных примесей с последующим сравнительным анализом реакторной наработки опытной партии продукции.

Дозиметрическое планирование брахитерапии

В порядке обоснования процедуры дозиметрического планирования брахитерапии рака печени был предпринят цикл расчётных исследований с использованием математических моделей соответствующих анатомических структур и применением метода Монте-Карло. Для разнообразных вариантов размеров опухолей и уровней относительной накопительной активности микросфер были определены и параметризованы поля поглощённых доз в опухолях и здоровых тканях печени, что позволяет сформулировать соответствующие рекомендации по организации лечебного процесса и его дозиметрического мониторинга.

Для брахитерапии рака печени используется суспензия из микросфер средним диаметром 30 мкм. Наносимое на микросферы покрытие не позволяет атомам ^{90}Y покидать микросферы, что гарантирует стабильные условия реализации терапевтической дозы облучения и обеспечивает высокую надёжность предтерапевтического дозиметрического планирования брахитерапии.

Введение микросфер в опухоль производится через катетер, введенный в бедренную артерию и доведенный до входа в печеночную артерию, из которой преимущественно снабжается кровью опухоль. Перед введением микросфер может проводиться процедура сцинтиграфии с использованием $^{99\text{m}}\text{Tc}$ с целью определения уровня шунтирования в легочную артерию. Микросферы

уносятся кровотоком и, благодаря своим размерам, застревают в капиллярах опухоли (главным образом, в её растущей внешней части, где капиллярная сеть наиболее развита), тем самым закупоривая их.

Планирование брахитерапии состоит из трех этапов: 1) определение размеров опухоли; 2) определение вводимой активности ^{90}Y ; 3) вычисление вводимого объема микросфер.

Поскольку микросферы являются абсолютно новым явлением для российской клинической практики, необходимо дозиметрическое обоснование их внедрения в условиях действия российского законодательства, в первую очередь, НРБ-99/2009. Это обоснование включало в себя:

1) анализ полей поглощенных доз в области опухолей разных объемов и в области здоровых смежных тканей, и оценивание уровней оптимальных лечебных активностей ^{90}Y ;

2) оценку доз облучения критических органов пациента и оценку объемов здоровой ткани печени вблизи опухоли, которые получат дозу больше допустимой;

3) анализ полей тормозного излучения вне тела, создаваемого источниками, находящимися в теле пациента;

4) проверку условий облучения персонала клиники и лиц, контактирующих с пациентом после выписки, на соответствие требованиям НРБ-99/2009.

С целью решения этих задач был разработан ряд моделей и проведены расчеты полей излучений и нормируемых мощностей доз облучения от источника ^{90}Y в опухоли, вблизи опухоли (в здоровых тканях органа), вне тела. Поле излучения вне опухоли и, в особенности, вне тела пациента, определяется тормозным излучением, поэтому потребовались подробные численные расчеты методом Монте-Карло транспорта β - и тормозного излучения. Использовалась сферическая модель опухоли (радиус варьировался от 1 до 3 см); тело пациента моделировалось эллиптическим цилиндром. Были определены поля поглощенных и нормируемых (НРБ-99/2009) мощностей доз облучения окружающих пациента лиц: эффективной, эквивалентных на кожу и хрусталик глаза.

На рисунке 1 представлена зависимость поглощенной дозы (ПД) от расстояния в ткани печени.

Абсолютные поглощенные дозы в опухоли и окружающих тканях при различных уровнях дозировки микросфер

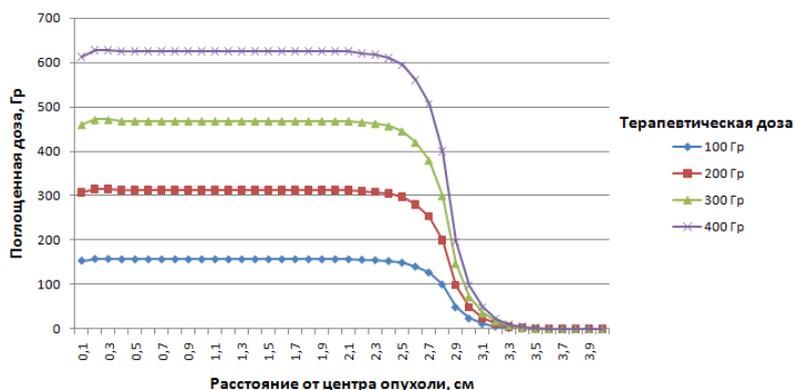


Рисунок 1 – Распределение дозы в опухоли радиуса 2,8 см и окружающих тканях

ПД в ткани быстро затухает при удалении от источника, что обеспечивает большей частью относительно безопасное облучение

прилежащих к опухоли органов и здоровых тканей (ПД менее 50 Гр).

Таблица 1

Параметры введения активностей и облучения здоровых тканей для различных терапевтических доз

Доза на границе опухоли, Гр	Расчётные активности в опухоли		Удельные активности		Объём избыточно облучаемой здоровой ткани, см ³	Предельный радиус выхода на толерантную дозу, см
	A, МБк	A, mCi	$\frac{MBk}{cm^3}$	$\frac{mCi}{cm^3}$		
100	414,286	11,1857	4,51	0,122	4,00	2,84
200	828,571	22,3714	9,02	0,243	13,40	2,93
300	1242,857	33,5571	13,52	0,365	20,01	2,99
400	1657,143	44,7429	18,03	0,487	24,56	3,03

Установлено, что интенсивность внешнего тормозного излучения от тела пациента при тех значениях активности микросфер, которые рекомендованы к клиническому применению, достаточно велика, что позволяет использовать его в целях визуализации областей накопления ⁹⁰Y на гамма-камере. Для реализации этой возможности целесообразно опереться на последние разработки технологий гамма-томографических исследований пациентов с использованием тормозного излучения. Это обстоятельство в глазах клиницистов может в значительной степени повысить привлекательность данного вида брахитерапии.

Заключение

Брахитерапия рака печени с помощью микросфер, меченых ⁹⁰Y является потенциально эффективной и востребованной технологией для лечения неоперабельных форм

рака. После завершения теоретических расчётов планируется проведение лабораторных исследований на базе ФМБЦ им. А. И. Бурназяна. Экспериментальные исследования будут включать в себя:

1) Исследование уровней накопления активности в опухоли, в здоровой ткани печени и в других органах;

2) Исследование структурной организации системы кровоснабжения опухолей с использованием томографа высокого разрешения.

Проведенные теоретические расчёты показали, что с дозиметрических позиций брахитерапия на основе микросфер с ⁹⁰Y является эффективным и безопасным средством радиотерапии опухолей печени и может применяться амбулаторно. Контактующие с пациентом после выписки лица получают допустимые уровни облучения и могут общаться с пациентом без ограничений.