

ми: РОД — 4–5 Гр до СОД — 24–25 Гр (доза еквівалентна 40 Гр).

Підбиваючи підсумки й оцінюючи віддалені результати паліативного лікування в трьох дослідних групах, бачимо, що 5-річне виживання у групі, де проводилося комбіноване лікування, значно вище, ніж у тих, де була проведена монотерапія (табл. 2).

Таблиця 2

Віддалені результати лікування хворих на рак сечового міхура

Однак отримані результати не дають приводу для

| Вид лікування | 5-річне виживання, % | Середня тривалість життя, р. |
|--------------------------|----------------------|------------------------------|
| Паліативні операції | 41,8 ± 19,26 | 3,54 ± 0,67 |
| Паліативні операції + ПТ | 64,4 ± 22,36 | 3,89 ± 0,86 |
| ПТ | 42,1 ± 12,53 | 3,61 ± 0,63 |

оптимізму і потребують пошуку додаткових методів лікування, таких як полірадіомодифікація (хемопрепарати як синхронізатори клітинного циклу, гіпертермія, метронідазол), а також проведення ПТ у режимах динамічного і мультифракціонування, що дозволить знизити ризик виникнення променевої пошкодження і збільшити пошкоджуючий вплив на пухлинну тканину.

Важливим фактором є повне і систематичне обстеження людей на первинному медичному етапі, що дозволить значно підвищити раннє виявлення онкоуропатології, особливо в людей із групи ризику.

Література

1. Елисеєв Ю.Ю., Плохов В.Н., Попова Т.Н. // *Онкология: Полный справочник*. — М.: Эксмо, 2007.
2. Чиссов В.И. *Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями: Рук-во для врачей*. — М.: Медицина, — 1989.
3. Труфанов Г.Е., Асатурян М.А., Жаринов М.Г. *Лучевая терапия*. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
4. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. *Первично-множественные злокачественные опухоли: Рук-во для врачей*. — М.: Медицина, 2000.

Ю.Б. Шевченко¹, В.Ф. Разбудей¹, Ж.С. Янч²

¹Інститут ядерних досліджень НАН України, Київ,

²Массачусетський інститут технології, Кембридж, США

Визначення вмісту та розподілу нейтронозахоплюючих агентів in vivo при нейтронозахоплюючій синовектомії

In vivo determining the content and distribution of neutron-capturing agents at neutron-capturing synovectomy

Summary. Three non-invasive methods of in vivo determining neutron-capturing agents containing isotopes of boron and gadolinium for neutron-capturing synovectomy are described. The methods are based on methods of nuclear physics and nuclear magnetic imaging.

Key words: neutron-capturing synovectomy, in vivo, tomography, neutron activation analysis, MRI relaxation, boron, gadolinium.

Резюме. Описаны три неинвазивных способа определения in vivo нейтронозахватных агентов, содержащих изотопы бора или гадолиния для нейтронозахватной синовектомии. Способы основаны на методах ядерной физики и ядерного магнитного резонанса.

Ключевые слова: нейтронозахватная синовектомия, in vivo, томография, нейтроно-активационный анализ, ЯМР-релаксация, бор, гадолиний.

Ключові слова: нейтронозахоплююча синовектомія, in vivo, томографія, нейтроно-активаційний аналіз, ЯМР-релаксація, бор, гадоліній.

Нейтронозахоплююча синовектомія (НЗС), бінарний метод променевої терапії, була запропонована для лікування ревматоїдного артриту (РА) [1], але може застосовуватись і при артритах іншої етіології (подагричної, псоріатичної). Спільним для цих різновидів є автоімунний процес, у якому задіяні патологічно змінені клітини ендотелію суглобової капсули (синовіуму), результатом якого є руйнація тканин суглоба аж до повної втрати його функції. У більшості випадків консервативне лікування не ефективне. Звичайним методом лікування є хірургічна синовектомія. Ця процедура дуже травматична, і, як правило, через 2–5 років відбувається рецидив. Альтернативним методом є радіаційна синовектомія [2, 3], при якій синовіум руйнується β-випроміненням радіоактивної рідини, введеної у суглоб. Недоліком цього методу є загроза поширення радіоактивності організмом лімфо- і кровотоками. З цієї причини у деяких країнах, наприклад у США, метод заборонений.

На відміну від хірургічної синовектомії, НЗС не травматична і, на відміну від радіаційної синовектомії, не вимагає введення радіоактивних речовин у організм пацієнта. Основна ідея методу полягає у селективному руйнуванні патологічного синовіуму продуктами реакції поглинання нейтронів ядрами. Для цього у суглобову капсулу вводять нейтронозахоплюючий агент (НЗА) — речовину, яка містить ¹⁰B або/та ¹⁵⁷Gd, і здатну селективно накопичуватися у синовіумі. Важливою властивістю нукліда ¹⁰B є велика ймовірність ядерної реакції (переріз 3840 барн) під дією теплових нейтронів з вильотом α-частинки високої енергії: $^{10}\text{B} + n \rightarrow ^7\text{Li} (0,84 \text{ MeV}) + ^4\text{He} (1,47 \text{ MeV}) + \gamma (0,478 \text{ MeV})$.

Перші два продукти реакції мають коротку довжину пробігу (не більше 10 мкм), тобто порядку діаметра біологічної клітини. Тому при опроміюванні суглоба нейтронами більша частина енергії реакції виділяється саме у клітинах патологічної синовіальної тканини, що призводить до їх руйнування.

Іншим елементом, сполуки якого можуть слугувати НЗС, є гадоліній. Ізотоп ¹⁵⁷Gd має рекордний (255000 барн) переріз захоплення нейтронів і високий (98 %) вихід конверсійних та Оже-електронів.

Хоча НЗС базується на тих самих принципах, що й нейтронозахоплююча терапія (НЗТ), добре відо-

мий метод, спрямований, головним чином, на лікування пухлин головного мозку [4], є деякі суттєві відмінності між ними, пов'язані з анатомо-фізіологічними особливостями суглобів. Полягають вони у такому:

А. Суглоби складаються з високорезистентних у радіобіологічному і токсикологічному сенсі тканин; НЗА відносно легко вводити безпосередньо у суглобову капсулу. Тому є досяжним і допустимим застосування набагато вищих (на порядки) концентрацій НЗА, ніж при системному введенні, яке найчастіше має місце при НЗТ.

Б. Суглоби розташовані далеко від життєво важливих радіочутливих органів; при НЗС має бути опромінена нейтронами велика ділянка — вся зона суглоба, де розміщується суглобова капсула, тоді як при НЗТ тонким колімованим пучком опромінюється, як правило, невеличкий об'єм органа. Тому для НЗС більш придатні широкі нейтронні пучки, які опромінюють суглоб як ціле. Крім того, можливе і ефективніше опромінювання у замкнених камерах.

В. Селективність накопичення НЗА у синовектомії означає їх значно вищу тропність до синовіуму, ніж до інших складових суглобів, тоді як для НЗТ важлива різниця накопичення НЗА у злоякісних і нормальних клітинах того ж органа. З цього випливає, що висока ефективність певного НЗА при НЗТ не гарантує його придатності для синовектомії. Втім можна очікувати, що саме при НЗС можна досягнути більш високої селективності накопичення нейтронозахоплюючих агентів.

Метод НЗС на сьогодні перебуває на стадії лабораторних розробок. Перша в світі установка для дослідів у галузі НЗС була створена у Массачусетському технологічному інституті (MIT) у США [1] на прискорювачі дейтронів з високою інтенсивністю пучка (1 МА). Друга — на одному з горизонтальних каналів Київського дослідницького реактора.

Визначення вмісту та розподілу нейтронозахоплюючих агентів *in vivo*

Основна складова терапевтичної дози при НЗС створюється продуктами реакції ядер цих сполук з тепловими нейтронами. Тому можливість визначити вміст і розподіл сполук гадолінію та бору у біологічній тканині або рідині — необхідна умова як створення НЗА з бажаними властивостями, так і їх ефективного та безпечного клінічного застосування. Для успішного синтезу необхідні також методи контролю чистоти та аналізу структури продуктів синтезу, а при біологічних випробуваннях бажані методи визначення субклітинної локалізації цих сполук. Оскільки за НЗА можуть правити досить різноманітні сполуки, вирішення вищезгаданих завдань вимагає широкого набору методів, зокрема й класичних. Повний огляд і аналіз цих питань виходить за рамки даної роботи, тому рекомендуємо звертатись до огляду [5].

Нами запропоновано три способи визначення *in vivo* розподілу нейтронозахоплюючих агентів у суглобах. Перший з них одержав назву «трансмійна комп'ютерна томографія» (ТКТ). Широкий паралельний нейтронний пучок з горизонтального каналу реактора падає на тонкий плоский сцинтиляційний екран, який «фотографується» спеціальною оптичною системою [6]. В результаті формується двовимірний розподіл яскравості. Потім на пучок перед екраном встановлюється об'єкт, який досліджується, і екран знов «фотографується». Відношення яскравостей відповідних точок цих розподілів дає розподіл пропусканих даного об'єкта. Якщо його орієнтацію змінювати, повертаючи об'єкт навколо своєї осі, то буде одержано кілька таких розподілів. Шляхом розв'язання системи однорідних рівнянь можна відновити тривимірний розподіл макроскопічних повних нейтронних перерізів [7] $\psi = \sum n_i \cdot \sigma_i$, де n_i та σ_i — атомна щільність ядра i -го типу у даній точці об'єкта та його повний нейтронний переріз. Завдяки тому, що σ_i та n_i відомі, крім щільності ^{10}B (чи ^{157}Gd), виникає можливість одержати просторовий розподіл останньої. Цьому сприяють великі значення перерізів для теплових нейтронів ^{10}B та ^{157}Gd (3840 і 254000 барн відповідно, на інших ядрах у біологічних об'єктах — не більше 80 барн). За оцінками, точність методу може досягти 10 % при концентрації ^{10}B 2000 ppm, а просторова роздільна здатність 2 мм. Це при експозиції на пучку порядку 3 хвилин.

Другий спосіб оснований на реєстрації гамма-квантів, які випромінюються у момент ядерної реакції, і тому одержав назву «*in vivo* нейтронно-активаційний аналіз за миттєвими гамма-променями» (IVPGNAA). Спектри цих гамма-квантів складаються з моноенергетичних ліній і тому легко відділяються від фону за допомогою германієвого спектрометра високої роздільної здатності. На ^{10}B це є лінія 478 кеВ, на ^{157}Gd найбільш придатними є 182 та 6750 кеВ. Крім того, в біологічних об'єктах завжди багато водню, який створює у спектрі лінію 2200 кеВ. Це дає можливість визначити вміст нукліда в зразку відносно водню, вміст якого завжди відомий. Для одержання інформації про розподіл треба звузити пучок приблизно до 3 мм коліматорами. Як і в першому способі, необхідно одержати подібні гамма-спектри для різних орієнтацій об'єкта відносно пучка. Цього можна досягти шляхом повороту об'єкта навколо своєї осі, або зсувом об'єкта в площині, перпендикулярній пучку. Алгоритм розрахунку розподілу нуклідів за даними таких вимірювань є в роботі [8]. Оцінки, зроблені за допомогою комп'ютерної програми Монте-Карло MCNP-4C [9] для пучка реактора MIT [10] (енергія нейтронів 0,015 еВ, переріз пучка $3,5 \times 20$ мм, потік у місці розташування зразка $\sim 10^6$ н/см²с), показали, що експозиція протягом 20 хвилин є достатньою для визначення розподілу кон-

центрації ^{10}B у колінному суглобі кроля з прищепленим РА з точністю 30 %.

Слід мати на увазі, що незважаючи на те, що перший спосіб має переваги у точності, другий є надійнішим. По-перше, оскільки вихідні дані — це зареєстроване випромінювання безпосередньо продуктів реакції на ядрах ^{10}B чи ^{157}Gd . По-друге, вимірювання нормовані на водень, спектральна лінія якого знімається в тих самих спектрах, що й лінії вищезазначених нуклідів.

Відзначимо, що подібні методи розроблені також для спостереження розподілу бору у головному мозку пацієнта під час нейтронозахоплюючої терапії [11].

Запропоновані методи ґрунтуються на відомих і добре розроблених фізичних моделях і методиках ядерної фізики. Їх розвиток залежить від успіхів у створенні відповідної апаратури та програмного забезпечення клінічного призначення.

Зворотна ситуація склалася стосовно визначення розподілу дуже важливих для синовектомії нанорозмірних НЗА на основі Gd (GdНЗА-н) методами ЯМР — бракує саме теоретичної бази. Завдяки своїм розмірам GdНЗА-н інтерналізуються макрофагами синовіуму, але не дифундують у гіаліновий хрящ, тому останній не піддається руйнуванню продуктами нейтронозахоплюючих реакцій. Такими НЗА можуть бути сферичні частинки Gd-ГАП, згорнуті полімерні комплекси гадолінію, навантажені Gd ліпосоми.

Можливості сучасних приладів для локальної ЯМР-спектроскопії *in vivo*, комбінованих з томографом, достатні, щоб побудувати кількісний 3-вимірний розподіл будь-якого ЯМР-параметра. Умовою є коректне зіставлення з ним концентрації НЗА. Експериментально продемонстроване визначення розподілу ВНЗА (BSH та ВРА) у головному мозку за інтенсивністю ЯМР-лінії [12]. Але визначення вмісту будь-яких GdНЗА занадто ускладнюється через те, що Gd — сильний парамагнетик з малим гіромагнітним відношенням, низькою ЯМР-чутливістю і квадрупольним ядром ($I = 7/2$). Протонні лінії будуть занадто широкими, а лінія Gd занадто слабкою і багатоконпонентною. Ми вважаємо, що стосовно низькомолекулярних GdНЗА для цієї задачі можна адаптувати метод ядерної магнітної релаксації [13], який базується на теорії диполь-дипольної (dd) релаксації в рідині [14]. Сприятливою обставиною для простоти і ефективності застосування цього методу є те, що енергія магнітної dd взаємодії парамагнетика з релаксуючим ядром залежить від відстані r між ними як r^{-6} при всіх r , а швидкість спін-спінової та спін-ґраткової dd-релаксації $V_{1,2}^{dd} = 1/T_{1,2}^{dd}$ пропорційна концентрації парамагнетика C_p . Тобто, параметр, який визначається, — концентрація, прямо пропорційний ЯМР-параметрові, який отримується експериментально, — швидкості релаксації $V_{1,2}^{dd}$. На відміну від низькомолекулярних НЗА, нанорозмірні створюють

не розчини, а дисперсії — гетерогенні системи, які містять парамагнетик тільки в одній фазі — дисперсійних частинок, але його немає в дисперсійному середовищі. Щоб розповсюдити релаксаційний метод на нанорозмірні GdНЗА, треба побудувати теоретичну модель dd-релаксації ядер дисперсійного середовища у парамагнітних дисперсіях. Для цього необхідно знайти у явному вигляді енергію магнітної взаємодії дисперсної парамагнітної частинки та довільного ядра дисперсійного середовища як функцію параметрів дисперсійної частинки (форма, розміри, концентрація та магнітний момент парамагнетика) та відстані h між наночастинкою і релаксуючим ядром. Ця ключова задача розв'язана нами для магніторозбавлених сферичних частинок із випадковим розподіленням парамагнетика. Було з'ясовано таке. Якщо відстань між поверхнею парамагнітної наночастинки і ядром h мала порівняно з радіусом наночастинки R , магнітна енергія взаємодії, а тому і швидкість магнітної релаксації, спадає як h^{-3} . Зі збільшенням відстані ця залежність переходить у h^{-6} , тоді як в іонних та молекулярних розчинах мінус шостий ступінь має місце на всіх відстанях. Втім, залежність швидкості релаксації $V_{1,2}^{dd}$ від концентрації парамагнетика у наночастинках прямо пропорційна і в дисперсіях.

Отриманий результат відкриває шлях до побудови коректної моделі магнітної релаксації в парамагнітних дисперсіях і створення на цій основі клінічного методу кількісного контролю концентрації ряду сполук медичного призначення в органах пацієнтів.

Робота виконана за підтримки фонду CRDF (NUKР2-2854-kv-07).

Література

1. Yanch J.C., Shortkroff S. et al. // *Med. Phys.* – 1999. – Vol. 26 (3). – P. 364–375.
2. Shortkroff S., Jones A.G., Sledge C.B. *Radiation Synovectomy*, // *Advances in Metals in Medicine.* – Vol.1. Greenwich, Connecticut: JAI Press Incorporated.
3. Deutsch E., Brodack J.W., Deutsch K.R. // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1993. – Vol. 20. – P. 1113–1127.
4. *Proceedings of the 10th International Congress in Neutron Capture Therapy.* Essen, Germany. – 2002. – Moduzzi Editore S.p.A.
5. Albert H. Soloway, Werner Tjarks et al. // *Chem. Rev.* – 1998. – Vol. 98. – P. 1515–1562.
6. Lanza R.C., Shi S., Mcfarland E.W. // *IEEE Transactions on Nuclear Science.* 1996. – Vol. 43 (3). – P. 1347–1351.
7. Cho Z.H.. *Foundation of Medical Imaging.* – John Willey & sons, 1993.
8. Zhu X., Clarcdoyl R., Shortkroff S., Yanch J. // *Med. Phys.* – 2007.
9. Briesmeister J.F. MCNP – A General Monte Carlo N-particle Transport Code, Version 4B, Los Alamos National Laboratory Report, LA-12625-M, 1997.
10. Riley K.J., Harling O.K. // *Instr. and Meth. in Phys. Res. B.* – 1998. – Vol. 143.
11. Verbakel W., Sauerwein W. et al. *Gamma-ray Telescope Measurement of In Vivo Boron Distribution in Patients During BNCT*, *Proceedings of the 10th International Congress in Neutron Capture Therapy*, Essen, Germany, 2002. Moduzzi Editore S.p.A. – P. 881–885.

12. Heikkinen S., Kangasmaki A. et al. *1H MRS Studies of the BNCT ¹⁰B-Carrier, BPA-F. Nowards Quantification. Ibid.* – P. 949–953.
13. Понпель А. *Магнито-релаксационный метод анализа неорганических веществ.* — М.: Химия, 1979.
14. Abragam A. *The principle of nuclear magnetism.* — Oxford: Oxford University Press, 1961.

В.О. Щурський, П.Я. Одарченко,
С.В. Григоренко, О.А. Лук'яненко

Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер

Використання об'ємного планування в передпроменевої підготовці хворих The use of volume planning in pre-radiation preparation of the patients

Summary. The purpose of the work was comparative assessment of radiotherapy efficacy and degree of early radiation reactions in patients prepared with the use of a planning system and without it. The findings suggest that the use of the planning system allows to promote the necessary dose distribution in the target volume with the maximum in the tumor zone and to reduce the dose in the adjacent tissues providing reduction of the incidence and degree of early radiation reactions as well as degree of the tumor regression.

Key words: radiation therapy, radiation reactions, planning system.

Резюме. Целью работы стала сравнительная оценка эффективности лучевой терапии и степени выраженности ранних лучевых реакций у больных, подготовленных с использованием планирующей системы и без ее применения. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что использование планирующей системы в предлучевой подготовке позволяет обеспечить необходимое распределение дозы в объеме мишени с максимумом в зоне опухоли и снизить дозу в окружающих тканях, обеспечивая уменьшение частоты возникновения и степени выраженности ранних лучевых реакций, а также повышение степени регрессии опухоли.

Ключевые слова: лучевая терапия, лучевые реакции, планирующая система.

Ключові слова: променева терапія, променеві реакції, планувальна система.

Аналізуючи стан онкологічної допомоги в розвинутих країнах, слід зазначити, що 65–70 % онкологічних хворих отримують променево лікування як основне, і у формі ад'ювантної або паліативної терапії [1–3]. Відомо, що ефективність променевої терапії (ПТ) на 50 % залежить від радіочутливості пухлини, на 25 % — від технічного забезпечення лікувальних закладів і на 25 % — від вибору тактики та якості виконання лікування [2, 4].

Основним завданням ПТ є підведення до пухлини тумороцидної дози опромінення при мінімальному променево навантаженні на навколишні здорові органи та тканини з розвитком мінімальних променевих ускладнень [2, 5, 6]. Виконання на сучасному рівні всіх етапів підготовки хворих до ПТ та безпосередньо проведення лікування вимагає високого рівня апаратного забезпечення і значних матеріальних витрат на придбання й обслуговування апаратури.

З огляду на викладене, метою нашої роботи стала порівняльна оцінка ефективності ПТ і ступеня вира-

женості ранніх променевих реакцій у хворих, підготовлених із застосуванням планувальної системи та без її використання.

У радіологічному відділенні Вінницького онкологічного диспансеру планувальну 3D-систему PLAN–2000 застосовують з липня 2008 року. Звідтоді до березня 2009 р. за допомогою цієї системи підготовлено до ПТ 328 онкологічних хворих з різними локалізаціями раку. Програму планування використовували у 56 осіб із новоутворами передміхурової залози, 47 — сечового міхура, 49 — шийки матки, 38 — тіла матки, 64 — прямої кишки, 36 — голови та шиї, 12 — стравоходу, 26 — з пухлинами легень. Проведено ретроспективний аналіз 330 історій хвороби за 2007–2008 (перший квартал) для порівняльної характеристики. Серед них було 40 хворих із пухлинами голови та шиї, 8 — стравоходу, 26 — раком легень, 43 — тіла матки, 47 — шийки матки, 67 — прямої кишки, 52 — сечового міхура, та 47 — з раком передміхурової залози.

Враховуючи технічні умови, пов'язані з відсутністю рентгенівського симулятора, лінійного прискорювача з рентгеноустаткуванням, застосування 3D-планування найчастіше проводили хворим, які підлягали радикальному променево лікуванню, а також при опромінюванні осередків, розташованих поряд із життєво важливими органами.

Передпроменево підготовка складалася з таких етапів:

підготовка анатомо-топометричної інформації;

вибір умов опромінювання;

практична реалізація вибраної методики ПТ.

На першому етапі для планування ПТ використовували комп'ютерну томографію (КТ). Обов'язковою умовою виконання передпроменевої підготовки було досягнення положення хворого, в якому проводитиметься лікування, фіксація пацієнта.

Складені за даними КТ серії анатомо-топографічних схем по всій пухлині були основою для вибору умов опромінювання та розрахунків розподілу поглинутих доз.

Для вибору умов опромінювання отриману інформацію аналізували разом лікар-радіолог і фізик-дозиметрист. На підставі обчислення планувальної системи склали план ПТ, в якому вказували:

джерело випромінювання і його енергію;

методику опромінювання (статична або ротаційна);

кількість полів опромінювання, їх розміри, напрямки пучка випромінювання;

відстань джерело-поверхня (ВДПов), або джерело-пухлина (ВДПухл);

параметри опромінювання: доза, швидкість, кут обертання, час опромінювання, разова та сумарна осередкова доза;

додаткова інформація про застосування захисних блоків та клиноподібних фільтрів.