

УДК 616.006: 615.84

ВНУТРИТКАНЕВАЯ И ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАДИОКОЛЛОИДАМИ – ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

:gM h

Ю.Д Скоропад, д.м.н.

ГУ – Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск, ул.
Королева 4, 249036 г., Калужская область, Российская Федерация

:fk ey ijbkdb :Kc flbbq : e-mail: yskoropad@mrrc.obninsk.ru

Дy keM : онкология, радиотерапия, коллоидные препараты, лечение

Введение

Метод внутритканевой терапии радиоколлоидами начали разрабатывать в середине 50-х годов прошлого века. Для этих целей использовали, как правило, коллоидные растворы ^{90}Y , ^{32}R и ^{198}Au . Опыт зарубежных исследователей обобщен в многочисленных обзорах [7, 10, 11, 12, 13].

В СССР экспериментальные и клинические исследования велись преимущественно с радиоколлоидом золота-198 [1-6]. Суть, применявшейся в то время методики, заключается в том, что опухоль обкалывают радиоактивным коллоидом с шагом в 6-12 мм. При этом инъекционные каналы пронизывают опухоль параллельными рядами. Радиоактивный раствор вводят в опухоль вручную, с помощью обычного или защитного (со свинцовой оболочкой) шприцов. Ткани между инъекционными каналами облучаются за счет диффузии радиоколлоида и пробега бета-частиц. Экспериментальными исследованиями установлено [5], что в зависимости от плотности ткани, стандартный радиоколлоид золота-198 (размер частиц от 50 до 100 нм [5]) диффундирует на расстояние 3-6 мм от инъекционного канала. Максимальный пробег бета-частиц золота -198 в ткани равен 0,39 см.

На заре становления внутритканевая терапия радиоколлоидами вселяла большие надежды [10]. Они были связаны с возможностью подведения к опухоли больших поглощенных доз без повреждения прилежащих нормальных

тканей и наличием так называемого параселективного эффекта. Благодаря гиститиоцитарной реакции имеет место отток радиофармпрепарата (РФП) в регионарные лимфоузлы с одновременным облучением отдельных злокачественных клеток и микрометастазов.

Как за рубежом, так и в России методы внутритканевой и эндолимфатической брахитерапии открытыми радионуклидами не нашли широкого применения. Причина, очевидно, заключается в том, что не было выявлено их явных преимуществ по сравнению с более доступными и радиационно безопасными методами лучевого лечения. Производство радиоколлоида золота-198 было прекращено.

Однако личный опыт автора позволяет надеяться на возрождение интереса к обновленному варианту этого метода лечения с использованием новой, безопасной как для медперсонала, так и для пациента лечебной технологии [8], при которой радиоколлоидное золото-198 будет заменено, в частности, радиоколлоидным ^{188}Re [14].

Показания к внутритканевой брахитерапии радиоколлоидом золота-198

В общем плане такой метод лечения показан тогда, когда к опухоли необходимо подвести высокие дозы радиации и обеспечить при этом минимальное облучение прилегающих нормальных тканей и органов. Диапазон применяемых на практике поглощенных доз при внутритканевой терапии золотом-198 колеблется от 200 до ~700 Гр [2, 3, 5]. Выбор дозы зависит от многих факторов. В их числе: скорость выведения РФП из опухоли, гистологическое строение опухоли, ее локализация и размеры, наличие лучевых повреждений в результате проводившейся ранее лучевой терапии, а также задачи назначаемого лучевого лечения: радикальное, комбинированное, сочетанное или паллиативное.

В частности, предшествующий коллективный клинический опыт внутритканевой брахитерапии золотом-198 [1-7, 11] позволяет считать показанным его применение в следующих случаях:

- 1) при радиорезистентных формах опухолей (меланома кожи и слизистых, метастазы меланомы в лимфатические узлы, аденокарцинома, фибросаркома и др.);
- 2) когда опухоль находится вблизи больших костных массивов, хрящей, магистральных сосудов и жизненно (функционально) важных органов (глаза, железы внутренней секреции и др.);
- 3) если кожа над опухолью изменена вследствие ранее проводившегося лучевого лечения;

а также при:

- 4) раке молочной железы, его рецидивах и метастазах в кожу и лимфатические узлы;
- 5) метастазах рака слизистой полости рта в лимфатические узлы;
- 6) раке мочевого пузыря;
- 7) раке предстательной железы;
- 8) метастазах рака наружных половых органов и шейки матки в лимфатические узлы;
- 9) рецидивах и метастазах рака прямой кишки.

Недостатки классической технологии внутритканевой брахитерапии радиоколлоидами

Недостатки классической технологии внутритканевой брахитерапии можно сгруппировать следующим образом.

1) Методика приемлема для облучения опухолей небольших размеров, примерно 2-3 см в диаметре. В этих случаях удается достичь равномерного распределения радиоколлоида в опухоли при существовавших методиках его введения. Для опухолей больших размеров такие методики оказываются весьма травматичными. Например, для достижения однородного распределения радиоактивного коллоида в опухоли сферической формы диаметром 6 см потребуется 125 инъекций при шаге обкалывания в 12 мм, что вряд ли приемлемо на практике.

2) За счет многочисленных инъекций патологически измененная ткань (опухоль, метастаз) и нормальные ткани на пути иглы к опухоли, подвергаются серьезной механической травме. Очевидно, что такая процедура является трудно переносимой для больного и должна выполняться под региональным или общим наркозом.

3) Инъекционные каналы должны пронизывать опухоль параллельными рядами на расстоянии 6-12 мм друг от друга. Это требование не всегда выполнимо. В частности, при глубоко расположенных опухолях или сложных ее топографо-анатомических взаимоотношениях с соседними органами и здоровыми тканями инъекции нельзя выполнить через кожный доступ без нарушения жесткой геометрии расположения инъекционных каналов. Порой для этого необходима хирургическая операция (операционный доступ [3]).

Поскольку многочисленные инъекции осуществляют вручную, технология является трудоемкой и радиационно опасной для медицинского персонала. При этом, дополнительно к бета-облучению, руки и туловище врача-радиолога подвергаются воздействию гамма-излучения золота-198 со средней энергией гамма-квантов 0,412 МэВ.

4) При введении радиоактивного раствора вручную с помощью шприца невозможно объективно контролировать давление и скорость подачи радиоактивного раствора в инфильтрируемые ткани, а также исключить их разрывы под напором поступающей жидкости. Разрывы тканей от избыточного давления могут привести к рассеиванию злокачественных клеток и попаданию радиоактивного раствора в кровяное русло. Кроме того, это способствует неравномерному пропитыванию опухоли радиоактивной жидкостью и неконтролируемому, недостаточно эффективному ее облучению.

Новая лечебная технология

Перечисленные недостатки устранены в новой технологии внутритканевой терапии радиоколлоидом золота-198 [8], разработанной в МРНЦ РАМН еще в 90-х XX века, но запатентованной совсем недавно, что свидетельствует о ее актуальности. Суть новой технологии заключается в том, что коллоидный

раствор радионуклида вводят в геометрический центр опухоли дистанционно, посредством одной инъекции с помощью автоматического инъектора, помещенного в защитный контейнер. Общий объем вводимой активности составляет 1/3 от объема опухоли [5]. Подлежащий введению объем радиокolloида делят на две части. Первой вводят порцию с бóльшей активностью и в меньшем объеме, затем, не вынимая иглы, вводят вторую порцию с меньшей активностью и в бóльшем объеме. Смысл разделения подлежащего введению радиокolloида на порции, отличающиеся по объему и активности, заключается в том, вторая порция «разбавляет» радиокolloид первой и оттесняет его от центра (место инъекции) к периферии опухоли. За счет первой порции в опухоли формируется 98% суммарной поглощенной дозы и только 2% за счет второй порции.

В результате применения разработанной технологии удается расширить показания к применению внутритканевой радионуклидной терапии по размерам опухоли с 1-3 см до 6-8 см (Рис. 1). Детали техники подробно изложены в материалах патента и составляют его «ноу-хау».

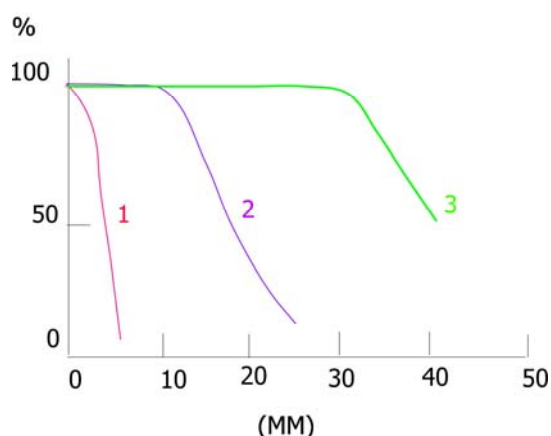


Рис. 1. Распределение активности (%) от места инъекции радиокolloида: 1 – по классической методике, 2, 3 – по новой технологии, после первой (2) и двух (3) – фракций соответственно.

Расчет поглощенных доз

Расчет поглощенных доз от β - и γ -компонентов производили по формулам (1) и (2) [5], модифицированным нами с учетом особенностей распределения радиокolloида по опухоли при использовании новой технологии:

$$D_{\beta} = \frac{0,032 \cdot A_0 \cdot \bar{E}_{\beta} \cdot L_w}{m \cdot 100} \cdot (1 - e^{-0,693t/T}) \text{ (Гр)} \quad (1)$$

где:

D_{β} – поглощенная доза от β -частиц (Гр),

0,032 – коэффициент перехода к поглощенной дозе в единицах Гр при указанных размерностях,

A_0 – активность золота -198 в ткани на момент введения (мКи),

\bar{E}_{β} – средняя энергия β -частиц золота-198, равная 0,33 Мэв,

$T_{эф}$ – эффективный период полувыведения золота-198 из опухоли (сутки),

m – масса опухоли (г),

e – основание натуральных логарифмов,

t – время, истекшее с момента введения радиоколлоида до расчета (сутки).

$$D_{\beta\gamma} = \frac{0,032 \cdot A_0 \cdot \bar{g} \cdot L_w}{m \cdot 100} \cdot (1 - e^{-0,693t/T}) \text{ (Гр)} \quad (2)$$

где (остальные обозначения приведены выше):

$D_{\beta\gamma}$ – поглощенная доза за счет γ -компонента золота-198,

Γ_0 – гамма-постоянная золота-198, равная 2,35,

\bar{g} – геометрический коэффициент, исчисляемый по формуле:

$$\bar{g} = 3\pi \cdot R$$

где:

R – радиус опухоли (см).

Как показывают расчеты, 92% от суммарной поглощенной дозы в опухоли создают бета-частицы и только 8% гамма-кванты.

Примеры реализации новой технологии в клинике

Описанная технология успешно апробирована в клинике МРНЦ РАМН (Рис. 2-6). В качестве примера в таблице приведены типичные случаи. У 4 больных применена методика внутритканевой лучевой терапии (в.л.т.), у 2-х –

эндолимфатической (э.л.т.). При эндолимфатической лучевой терапии, запланированный объем радиоколлоида вводили одномоментно.

У всех больных достигнут положительный лечебный результат в соответствии с поставленными целями.

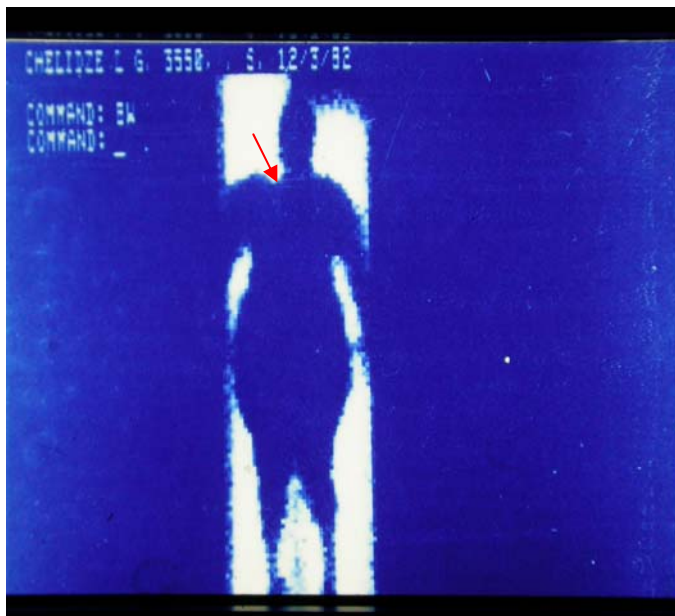


Рис. 2. Сцинтиграмма больной Ч. (п. 1 Табл. 1) через 3 недели после ВРТ:

285 МБк (10,6 мКи) коллоида ^{198}Au в 3 мл 2% раствора новокаина. Стрелкой показан «дефект наполнения», образованный накоплением РФП в фиксированном («вколоченном») метастазе в надключичный лимфатический узел. В результате лечения узел уменьшился вдвое, стал подвижным и операбельным. Больную успешно прооперировали.

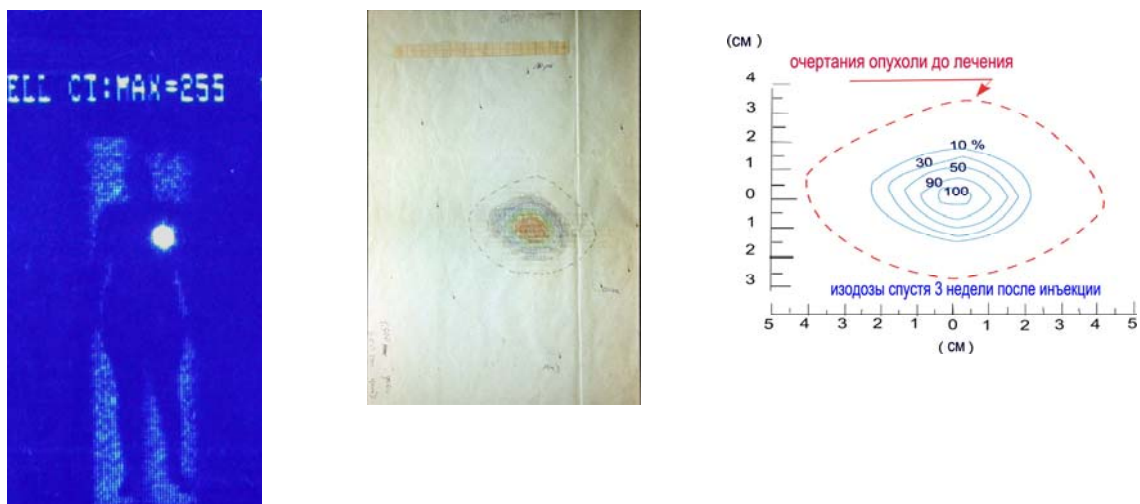


Рис. 3. Б-ая П. (см. Табл. пример № 2). Введено 900 МБк радиокolloида золота-198 в растворе 0,5%-го новокаина двумя равными фракциями по 10 мл. Через 3 недели произведена радикальная мастэктомия с миопластикой.

Ke_У – сцинтиграмма спустя 3 недели после введения радиокolloида.

< kpg_ – сканограмма послеоперационного препарата.

KiУ – относительное распределение доз по послеоперационному препарату.

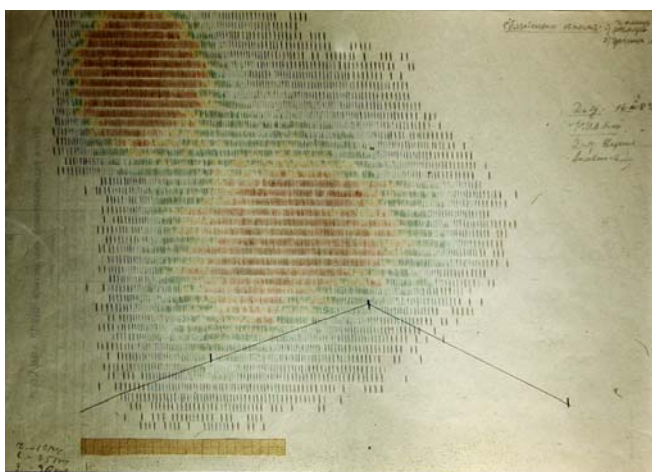


Рис. 4. Сканограмма б-ой П. на 9 день после введения 900 МБк радиокolloида золота –198 двумя фракциями (см. пример. 1 и п. 3 Табл. 1). Видно практически равномерное накопление радиокolloида (пятно красного цвета до ~ 9 см в диаметре) в опухоли правой молочной железы. В то же время часть активности «осела» и в печени.

| | | | | |
|---|--------------|---|--------------|--|
| | | лечения. Множественные метастазы в кожу передней грудной стенки и надключичные области с обеих сторон. | | <input type="checkbox"/> в.л.т., 1 фракция в каждый метастаз |
| 5 | А-н, 48 лет | Лимфосаркома III-Б ст., состояние после химиолучевого лечения. | Не оценивали | <input type="checkbox"/> Лимфоузлы ниже диафрагмы <input type="checkbox"/> палл. курс <input type="checkbox"/> э.л.т., по 1 фракции в лимфососуды каждой стопы |
| 6 | В-ва, 14 лет | Меланобластома кожи левого бедра, состояние после иссечения первичной опухоли по месту жительства. Метастазы в паховые и подвздошные лимфоузлы слева. | см. Рис.5 | <input type="checkbox"/> Подвздошные и паховые лимфоузлы слева <input type="checkbox"/> паллиат. курс <input type="checkbox"/> э.л.т., одна фракция в лимфососуды стопы на стороне поражения |

Для этих больных радионуклидная терапия являлась единственной альтернативой в плане улучшения качества их жизни в связи с отсутствием положительного эффекта от традиционно применяемых методов – дистанционной лучевой и химиотерапии или в связи с лучевыми изменениями кожи над опухолью вследствие ранее проводимой дистанционной лучевой терапии (больная Ч-дзе).

Для иллюстрации новой технологии ниже приведены выписки из историй болезни больных, при лечении которых были применены внутритканевая (пример № 1) и эндолимфатическая (пример № 2) лучевая терапии.

Пример № 1 (Рис. 4)

Больная П-ва, 61 год: рак правой молочной железы, отечно-инфильтративная форма, поражение правых подмышечных лимфоузлов, множественные метастазы в легкие – T₃N₁M₁, состояние после лучевой терапии и трех курсов химиотерапии. Общее состояние удовлетворительное. Объективно: в наружном верхнем квадранте правой молочной железы пальпируется бугристая опухоль размерами 8х6х1,5 см, в правой подмышечной

области - конгломерат увеличенных, плотных, бугристых лимфоузлов.

С паллиативной целью по описанному способу, двумя порциями в опухоль введено 900 МБк (24,3 мКи) коллоидного золота-198 в 20 см³ 0,25% раствора новокаина. Активность первой фракции составила 600 МБк (16,2 мКи) в 5,0 см³ раствора новокаина, второй 300 МБк (8,1 мКи) в 15,0 см³ раствора новокаина. Время введения первой порции – 25 минут, второй – 90 минут. Больная хорошо перенесла процедуру, жалоб не предъявляла. На пятый день отмечено уплощение опухоли и гиперемия кожи над ней. На 9-й день опухоль стала подвижной, больная жаловалась на слабость, плохой аппетит, потливость. Через 3 недели опухоль уменьшилась до размеров 6,0 x 4,0 x 1,0 см, стала подвижной, общее стояние больной – удовлетворительное. Через месяц отмечена еще бóльшая регрессия первичной опухоли. Среднетканевые поглощенные дозы за период полного распада золота-198 составили за первую фракцию – $D_{в} = 110$ Гр, $D_{в\gamma} = 10$ Гр, за вторую фракцию $D_{в} = 55$ Гр, $D_{в\gamma} = 5$ Гр, суммарная – $D_{в\gamma} + D_{в} = 180$ Гр.

По данным литературы [2, 7, 10] принятая в то время методика предоперационной радионуклидной терапии заключалась в инфильтрации радиоколлоидом золота-198 пораженной опухолью молочной железы. При этом, например [10], вводили 110 мКи активности в 140 мл физиологического раствора посредством 12-14 инъекций на всю глубину тканей. Поглощенная доза равнялась 80-160 Гр. Лечебный эффект простирался также на метастазы первого лимфатического барьера за счет «параселективного эффекта». Операцию производили через 2 недели. По мнению авторов, к этому времени она была безопасна для медперсонала. Послеоперационных осложнений не наблюдали.

Пример № 2

Больной А-н, 48 лет: лимфосаркома III-Б ст. с поражением лимфоузлов шейно-надключичных, подмышечных, средостения и забрюшинных, состояние после химиолучевой терапии (дистанционная гамма-терапия в дозе 60 Гр на

область средостения). Реакция на лечебное воздействие со стороны лимфоузлов ниже диафрагмы – незначительная.

С целью воздействия на пораженные опухолью лимфоузлы ниже диафрагмы эндолимфатически введено одномоментно 282,5 МБк (7,7 мКи) радиоколлоида золота-198 в 5 мл 0,25% раствора новокаина через канюлированные лимфатические сосуды левой и правой стоп. Сцинтиграфия на обычной диагностической гамма-камере спустя 8 и 11 дней (Рис. 5). Как видно из рисунка 5 на 8 день наблюдается определенное накопление РФП в печени, которого на 11 день уже не видно. Спустя – 1 месяц 13 дней – контрольная лимфография: уменьшение пораженных лимфоузлов до размеров нормальных. Контрольное обследование спустя 3 месяца – рецидива нет.

И только лишь спустя 12 лет больному была проведена дистанционная гамма-терапия на пахово-подвздошные лимфоузлы (следовательно, данных за рецидив со стороны параортальных лимфоузлов в это время не было). Спустя 13 лет больному проведена дистанционная гамма-терапия уже на параортальные лимфатические узлы и предписано симптоматическое лечение по месту жительства.

Таким образом, благодаря эндолимфатической лучевой терапии у больного была достигнута ремиссия длительностью в 13 лет.

На Рис. 6 приведены сцинтиграммы различных групп лимфатических узлов больной В-ой (Табл. 1, пример № 6) после эндолимфатического введения на стороне поражения 198 МБк (5,4 мКи) золота-198 в 3 мл 0,25%-го новокаина с паллиативной целью, а также поглощенные дозы в них, рассчитанные по формулам работы [5]. По данным литературы [9] при нижней лимфографии 4,0 мл рентгеноконтрастного вещества с добавкой 40–50 мКи ^{131}I за счет бета-излучения в лимфоузлах реализуется доза в 500–1000 Гр.

Следует отметить, что, эндолимфатическое введение РФП с лечебной целью, как это можно понять из литературы [9], сочетали с лимфографией. При этом использовали РФП (соли ^{131}I и ^{32}P), хорошо смешивающиеся с рентгеноконтрастными веществами – этидиолом, липоидолом и др. На

достаточно большом материале (120 больных) было показано, в частности, что радионуклидная эндолимфатическая терапия в дополнение к хирургическому вмешательству примерно в 2 раза увеличивала 5–летнюю выживаемость больных с меланобластомой I-II ст [9]. Радиоколлоид золота-198 не смешивался с рентгеноконтрастными веществами. Кроме этого, он в большом количестве «оседал» в печени. Поэтому золото-198 для целей эндолимфатической терапии не применяли [9]. В последующем его производство было прекращено.

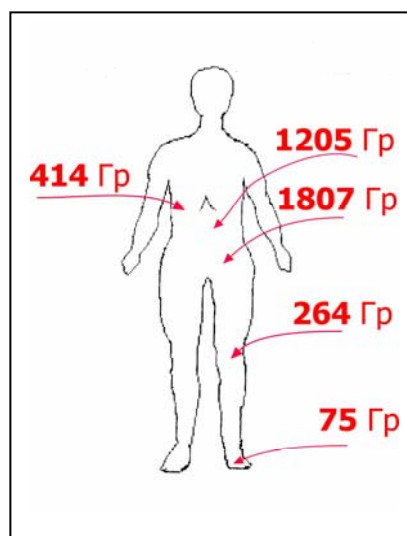
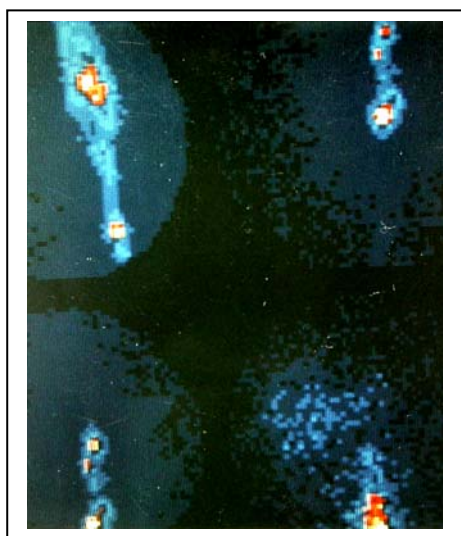


Рис. 6. Меланобластома кожи левого бедра, состояние после удаления первичной опухоли по месту жительства, метастазы в паховые и подвздошные лимфоузлы слева.

Ke_У – сцинтиграмма получена через 2 недели после эндолимфатического введения ^{198}Au коллоидного золота -198 в 3 мл 0,25 % раствора новокаина с паллиативной целью.

KiУ – данные расчета поглощенных доз по методике А.С.Павлова [5].

Перспективы применения предлагаемой лечебной технологии

В настоящее время проводятся доклинические испытания отечественного генераторного радионуклида терапевтического назначения ^{188}Re ($E_{\beta}=2,11$ МэВ, $E_{\gamma}=155$ кэВ, $T=17$ часов). Физические характеристики ^{188}Re благоприятнее чем у ^{198}Au как с точки зрения воздействия на опухоль, так и радиационной защиты медперсонала. За рубежом идут интенсивные экспериментальные и клинические исследования с РФП на основе ^{188}Re , в том числе и радиоколлоидом [14]. Полагают [14], что появление генератора

терапевтического ^{188}Re открывает эпоху возрождения в области радионуклидной терапии.

Список литературы

1. Брусилковский М.И. Карлашенко Н.И. Внутритканевая лучевая терапия ^{198}Au после радикальной операции при раке прямой кишки //Медицинская радиология. 1981. №1. С.15-18.
2. Волкова М.А., Киселева Е.С., Пельман С.Г.и др. Предварительные данные по применению радиоактивного коллоидного золота в комбинированном лечении рака молочной железы //Медицинская радиология. 1961. № 12. С. 3-9.
3. Козлова А.В. Методика применения радиоактивных изотопов с лечебной целью. М.: Медгиз, 1960. С.98.
4. Павленко С.И., Носалевич О.М., Кристина Э.М. Применение радиоактивного коллоидного золота при лечении рака шейки матки //Медицинская радиология. 1960. № 4. С.15-19.
5. Павлов А.С. Внутритканевая гамма- и бета-терапия злокачественных опухолей. М.: Медицина. 1967. С. 283.
6. Павлов А.С., В.С.Даценко. Лучевая терапия рака молочной железы в парастернальные лимфатические узлы //Медицинская радиология 1969 №5, С.12-18.
7. Сахатчиев А. Внутритканевое применение коллоидного раствора ^{198}Au при лечении рака молочной железы //Медицинская радиология. 1961. № 12. С.10-14.
8. Скоропад Ю.Д. Способ внутритканевой лучевой терапии злокачественных опухолей: Патент на изобретение № 2244572 с приоритетом от 24 апреля 2003 г.
9. Ariel I.M. Lymphography and the endolymphatic administration of radioactive isotopes for treatments of certain cancers. Therapy in Nuclear Medicin: New York-San Francisco-London /R.P.Spenser. Grune & Stratton, Inc. 1978. P. 313-349.

10. Muller J.H. Radioactive isotope therapy, with particular reference to the use of radiocolloids. Review series-collection monographies N 27. Vienna: International atomic energy agency, 1962. P.64.
11. Pierquin B. Précis de Curiethérapie. Paris: Masson et C^{ie}, 1964. P. 79.
12. Puri S., Spencer R.P. Intralesional therapy. Therapy in Nuclear Medicine. New York-San Francisco-London /R.P.Spenser. Grune & Stratton, Inc, 1978. P.261-265.
13. Therapy in Nuclear Medicine. New York-San Francisco-London /Spenser R.P. Grune & Stratton, Inc, 1978. 404 p.
14. Chung J-K., Jeong J.M. Radionuclide Therapy using Re-188. Radionuclide Therapy Symposium of ASNM 10 April, 2004. Lahore, Pakistan: http://www.arccnm.org/asnm/meeting_past.html