

Д.Ю. Чувиллин¹, И.И. Скобелин¹, А.В. Курочкин¹, К.А. Маковеева¹,
А.Н. Стрепетов¹, П.А. Каралкин², М.А. Каралкина³, И.В. Решетов²

ВОЗМОЖНОСТИ СОЗДАНИЯ ИСТОЧНИКОВ ИЗЛУЧЕНИЯ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ БРАХИТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ 3D-КАРКАСОВ ИЗ СПЛАВА ТИТАНА

¹ Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

³ Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва

Контактное лицо: Павел Анатольевич Каралкин, e-mail: pkaralkin@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование возможности изготовления источников излучения для персонализированной брахитерапии на основе сплавов титана, активированных в нейтронном потоке реактора, измерении состава излучения моделей аппликаторов и их дозиметрических характеристик.

Материал и методы: Объемный источник для брахитерапии изготовлен из титанового сплава с помощью установки аддитивного селективного лазерного сплавления. Облучение титанового 3D-каркаса проводилось в течение трех суток в горизонтальном экспериментальном канале реактора ИР-8. Далее проводили измерения спектра гамма-квантов облученного каркаса на спектрометре и измеряли дозовые характеристики 3D-модели с помощью дозиметра-радиометра.

Результаты: В результате облучения нейтронами в 3D-каркасе источника наибольшую активность среди радионуклидов имеет ⁴⁷Sc. В настоящее время ⁴⁷Sc рассматривается как многообещающий кандидат для брахитерапии. Он обладает привлекающими ядерно-физическими свойствами, поскольку является β-излучателем, распадающимся до основного состояния (27 %) ⁴⁷Ti ($E_{\beta\max} = 600$ кэВ) и до возбужденного состояния ⁴⁷Ti ($E_{\beta\max} = 439$ кэВ) с периодом полураспада 3,4 сут. Также ⁴⁷Sc имеет γ-излучение с энергией 159 кэВ (68 %), которое подходит для визуализации, что позволяет проводить ОФЭКТ/КТ или планарную сцинтиграфию, и получать картину распределения препарата в организме. Также в небольших количествах в экспериментальной модели получены другие радионуклиды скандия – ⁴⁶Sc и ⁴⁸Sc, которые имеют достаточно жесткое гамма-излучение, что может представлять определенную проблему при формировании дозовой нагрузки для пациента. Показаны преимущества использования ⁴⁷Ti с обогащением более 95 %, доступного по стоимости, что позволяет обеспечить количества ⁴⁷Sc высокой радиохимической чистоты, достаточные для терапии.

Заключение: Технология 3D-печати позволяет изготовить индивидуальный аппликатор для брахитерапии необходимого размера, и доставку в область опухоли источников произвольной формы для персонализированной лучевой терапии онкологических заболеваний. При моделировании источников на основе сплавов титана, активированных в нейтронном потоке исследовательского ядерного реактора, наибольшую активность имеет радионуклид скандия ⁴⁷Sc.

Ключевые слова: брахитерапия, радионуклидная терапия, сплавы титана, нейтронная активация, скандий-47

Для цитирования: Чувиллин Д.Ю., Скобелин И.И., Курочкин А.В., Маковеева К.А., Стрепетов А.Н., Каралкин П.А., Каралкина М.А., Решетов И.В. Возможности создания источников излучения для персонализированной брахитерапии на основе 3D-каркасов из сплава титана // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 2. С. 73–80. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-73-80

D.Yu. Chuvilin¹, I.I. Skobelin¹, A.V. Kurochkin¹, K.A. Makoveeva¹,
A.N. Strepetov¹, P.A. Karalkin², M.A. Karalkina³, I.V. Reshetov³

Experience in Developing Radiation Sources for Personalized Brachytherapy Based on Titanium Alloys

¹ National Research Centre “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia

² First Sechenov State Medical University, Moscow, Russia

³ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

Contact person: P.A. Karalkin, e-mail: pkaralkin@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: The study explores the possibility of manufacturing radiation sources for personalized brachytherapy using titanium alloys, activated in a neutron flux reactor, by measuring the radiation composition of applicator implants and their dosimetric characteristics.

Material and methods: A 3D implant of a brachytherapy source was made from a titanium alloy using an additive selective laser melting setup. The titanium 3D prototype was irradiated for three days in the horizontal experimental channel of the IR-8 reactor. Subsequently, measurements of the gamma-ray spectrum from the irradiated implant were carried out on a spectrometer, and dose characteristics of the 3D implant were measured using a dosimeter-radiometer.

Results: In the experimental 3D implant obtained by us, the radionuclide ⁴⁷Sc exhibits the highest activity. Currently, ⁴⁷Sc is considered a promising candidate for brachytherapy. It possesses attractive nuclear and physical properties as a β-emitter, decaying into the ground state (27 %) of ⁴⁷Ti ($E_{\beta\max} = 600$ keV) and the excited state of ⁴⁷Ti ($E_{\beta\max} = 439$ keV) with a half-life of 3.4 days. Additionally, ⁴⁷Sc emits

γ -radiation at an energy of 159 keV (68 %), which is suitable for imaging, allowing for SPECT or planar scintigraphy and obtaining a picture of the drug's distribution in the body. In the experimental implant, small amounts of scandium radionuclides – ^{46}Sc and ^{48}Sc , were also detected, emitting sufficiently hard gamma radiation, which can pose a problem for patient dosage determination. The advantages of using titanium-47 with an enrichment of over 95 %, economically available, have been demonstrated, allowing for high radiochemical yields of ^{47}Sc , sufficient for therapy.

Conclusion: The 3D printing technology allows the production of a customized applicator for brachytherapy of specific dimensions and the delivery of arbitrarily-shaped sources to the tumor area for personalized therapy of oncological diseases. When implanting sources based on titanium alloys activated in a neutron flux of a research nuclear reactor, the radionuclide scandium-47 exhibits the highest activity.

Keywords: brachytherapy, radionuclide therapy, titanium alloys, neutron activation, scandium-47

For citation: Chuvilin DYu, Skobelin II, Kurochkin AV, Makoveeva KA, Strepetov AN, Karalkin PA, Karalkina MA, Reshetov IV. Experience in Developing Radiation Sources for Personalized Brachytherapy Based on Titanium Alloys. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(2):73–80. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-73-80

Введение

Несмотря на развитие методов дистанционной лучевой терапии, в том числе внедрения систем, гамма- и кибер-ножа, в медицинской практике остаётся крайне востребованной контактная лучевая терапия (брахитерапия). Методика брахитерапии позволяет не только обеспечивать точное локальное облучение опухолей, плохо поддающихся лечению методами традиционной дистанционной лучевой терапии, но и минимизировать осложнения от воздействия на окружающие здоровые ткани, что крайне актуально при лечении рака предстательной железы, шейки матки, некоторых злокачественных новообразований молочной железы, головы и шеи [1, 2].

Брахитерапия – лучевая терапия, при которой источник излучения располагается как можно ближе к патологическому очагу (опухоль) или непосредственно в опухоли («брахи» в переводе с греческого обозначает короткое расстояние).

Преимущество брахитерапии перед дистанционным облучением заключается в улучшении дозового распределения. Из-за быстрого спада дозы вследствие геометрического ослабления при удалении от почти точечных источников можно подвести более высокую дозу к опухоли при минимальном воздействии на окружающие здоровые ткани. Однако дозовое распределение не может быть однородным, поэтому брахитерапия применяется в основном для относительно небольших, хорошо локализованных опухолей. Также брахитерапия может применяться в составе комбинированного химиолучевого лечения, в качестве адъювантной терапии, или после хирургического удаления опухоли с целью снижения риска рецидива заболевания [3, 4].

Различают два вида брахитерапии: плезיותרпия, при которой источник располагается близко к опухоли, и интерстициальная брахитерпия, когда радиоактивный источник «доставляется» внутрь опухоли. Радионуклиды вводятся в ткани в виде аппликаторов, внутри которых содержится источник ионизирующего излучения. Аппликаторы могут быть совершенно разных форм, также они могут быть разработаны для конкретного клинического сценария, обычно они бывают в виде микрокапсул («зерен»), проволоки, стержней и т.п. Как правило, аппликатор вводится в опухоль на время, а затем извлекается, однако в случае источников с короткоживущими радионуклидами не требуется их последующее извлечение.

Источники, применяемые в процедуре брахитерапии для имплантации в опухоль, представляют собой закрытый источник β - и γ -излучения (^{226}Ra , ^{192}Ir , ^{125}I , ^{137}Cs , ^{60}Co). Это, как правило, титановые капсулы с размерами $4,5 \times 0,8$ мм с толщиной стенки 0,05 мм. Радионуклид, абсорбированный на серебряной или графитовой матрице, находится внутри капсулы. Концы микрокапсул герме-

тично запаиваются. Например, при раке предстательной железы имплантируют «зерна» ^{125}I , которые остаются в теле пациента после лечения (рис. 1) [2].



Рис. 1. Рентгенограмма области таза с установленными в предстательной железе «зернами» ^{125}I

Fig. 1. An X-ray image of the pelvic area with ^{125}I "seeds" placed in the prostate gland

Основной проблемой для источников, применяемых при брахитерапии, является их форма и поверхность, контактирующая с тканями. Для некоторых видов опухоли лучше использовать трехмерные аппликаторы, имеющие форму цилиндра, сферы или прямоугольного параллелепипеда, идеальный вариант – изготовление аппликатора по индивидуальному заказу, определенного размера и формы. Правила распределения интенсивности излучения источников для каждой формы следуют концепции отношения поверхность/ядро. В типовом варианте 75 % энерговыделения источников располагается на его поверхности и 25 % в ядре объема.

Металлические материалы, используемые для изготовления источников для брахитерапии, должны обладать коррозионной стойкостью, биологической инертностью, высоким комплексом физико-механических свойств и относительно низкой стоимостью. По первым двум показателям титановые сплавы значительно опережают своих конкурентов (рис. 2). Использование титановых сплавов в медицине началось в 1950-х годах, когда эти материалы были применены для создания имплантов и ортопедических протезов. С тех пор титановые сплавы стали широко используемыми материалами в медицине благодаря своим уникальным свойствам. Титановые сплавы обладают высокой коррозионной стойкостью, что делает их идеальными для использования в условиях, связанных с телом человека. Кроме того, они обладают низкой плотностью, что облегчает создание легких и прочных имплантатов. Титановые сплавы также обладают высокой биосовместимостью, что позво-

ляет им быть использованными внутри тела без риска отторжения [5].

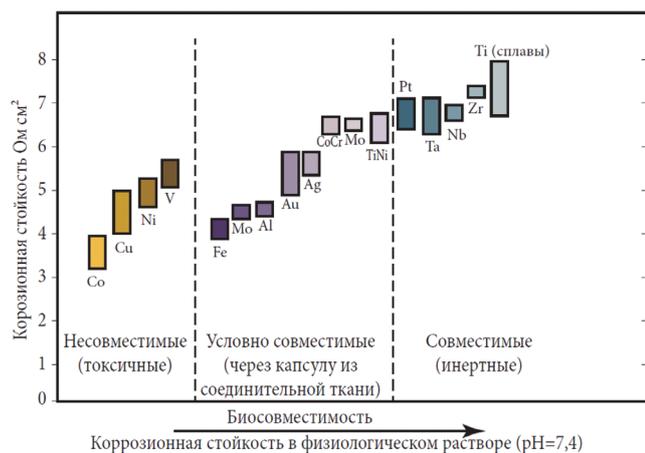


Рис. 2. Сравнение коррозионных свойств металлов
Fig. 2. Comparison of the corrosive properties of metals

Применение аддитивных технологий, ранее используемых при создании индивидуальных имплантатов, может помочь при создании аппликаторов для брахитерапии, что позволит оптимизировать локальную радиационную нагрузку на пациента и минимизировать негативные эффекты. Для обеспечения изготовления источников произвольной формы возможно использование технологий 3D-печати. Современные технологии аддитивного производства (3D-печать) имеют все большее значение в медицине [6, 7]. Эти технологии позволяют создавать комплексные изделия из различных материалов, в том числе и из титановых сплавов. Использование титана в медицине широко известно благодаря его высокой биосовместимости, прочности и низкому уровню токсичности. Новые технологии аддитивного производства расширяют возможности применения титановых сплавов в медицине, позволяя создавать изделия с высокой точностью и геометрической сложностью.

Цель настоящей работы состояла в исследовании возможности изготовления источников излучения для персонализированной брахитерапии на основе сплавов титана, активированных в нейтронном потоке реактора ИР-8, измерении состава излучения источников и их дозиметрических характеристик.

Материал и методы

Каркас источника для брахитерапии был изготовлен из титанового сплава VT₁₋₀ с помощью принтера селективного лазерного спекания MeltMaster-250 M. Это установка аддитивного селективного лазерного сплавления для выращивания из металлических порошков деталей сложных форм, которые невозможно изготовить с использованием традиционных технологий. Внешний вид источника показан на рис. 3. Геометрические размеры источника 4×4×7 мм, масса 174 мг. Химический состав титанового сплава VT₁₋₀ приведен в табл. 1.

Основной компонент сплава – титан. Природный титан является смесью пяти стабильных изотопов: ⁴⁶Ti (7,95 %), ⁴⁷Ti (7,75 %), ⁴⁸Ti (73,45 %), ⁴⁹Ti (5,51 %), ⁵⁰Ti (5,34 %). Облучение каркаса источника из титанового сплава проведено в нейтронном потоке исследовательского реактора ИР-8. Реактор ИР-8 является водо-водяным реактором бассейнового типа, имеет 12 горизонтальных экспериментальных каналов (ГЭК), на которых



Рис. 3. Внешний вид каркаса источника для брахитерапии
Fig. 3. External view of the implant of a brachytherapy source

Таблица 1

Химический состав титанового сплава VT₁₋₀
Chemical composition of titanium alloy ERT₁₋₁

Хим. элемент	Содержание, %
Титан	99,24–99,7
Железо	до 0,25
Кислород	до 0,2
Углерод	до 0,07
Кремний	до 0,1
Азот	до 0,04
Водород	0,01
Другие примеси (хром и т.д.)	0,3

есть возможность наработки радионуклидов медицинского назначения.

Особенности компоновки активной зоны реактора и биологической защиты обеспечивают наилучшие для реакторов такого класса параметры нейтронного потока как в активной зоне, так и в отражателе, а также на выходе из горизонтальных каналов (табл. 2).

Таблица 2

Технические характеристики реактора ИР-8
Technical specifications of the IR-8 reactor

Максимальная мощность	8,0 МВт
Объем активной зоны	47, 4 л
Максимальная плотность потока нейтронов	
Тепловых:	
– в активной зоне	1,5·10 ¹⁴ н/см ² ·с
– в сменных бериллиевых блоках отражателя	2,3·10 ¹⁴ н/см ² ·с
– на выходе из горизонтальных каналов	1·10 ¹⁰ н/см ² ·с
Быстрых (> 3МэВ):	
– в активной зоне	5,7·10 ¹³ н/см ² ·с
– в сменных бериллиевых блоках отражателя	1,8·10 ¹³ н/см ² ·с

Облучение каркаса источника проводилось в течение трех суток в горизонтальном экспериментальном канале ГЭК-12 реактора ИР-8: криволинейный канал с внутренним диаметром 150 мм [8]. Мощность реактора 4,95 МВт. Оценка нейтронного потока была сделана по методике, описанной в работе [9]. Плотность потока нейтронов в точке облучения составила 3·10¹² н/(см²·с).

На рис. 4. показана конструкция ампульного устройства (АУ), изготовленного из алюминиевого сплава марки 5АК1, для размещения каркаса источника в канале реактора.

Измерения спектра гамма-квантов облученного каркаса источника выполнены на спектрометре фирмы ORTEC с кристаллом из сверхчистого германия объёмом ~100 см³. Источник располагался на высоте 42 см от тор-



Рис. 4. Ампульное устройство для размещения источника в канале реактора

Fig. 4. Ampoule device for positioning the source in the reactor channel

ца детектора. Энергетическое разрешение спектрометра для линии ^{60}Co 1,33 МэВ – 1,66 кэВ, а для линии ^{57}Co 122 кэВ – 0,629 кэВ. Калибровка эффективности регистрации гамма-квантов спектрометром выполнена с помощью образцовых источников.

Дозовые характеристики каркаса источника измеряли с помощью дозиметра-радиометра ДРБП-03, предназначенного для измерений мощности амбиентного эквивалента дозы фотонного излучения, плотности потока α - и β -излучений в лабораторных условиях.

Результаты и обсуждение

При облучении титана в поле нейтронов будут протекать следующие реакции: реакция радиационного захвата (n, γ), реакции на быстрых нейтронах с выходом заряженных частиц (n, p) и (n, α). В табл. 3 приведены сечения реакций (n, γ) на изотопах титана для быстрых нейтронов.

Таблица 3

Сечение реакции радиационного захвата на изотопах титана для тепловых нейтронов
The cross section of the reaction for the radiation capture of titanium isotopes for thermal neutrons

Реакция	Сечение, бирн
$^{46}\text{Ti} (n, g) ^{47}\text{Ti}$	$0,59 \pm 0,2$
$^{47}\text{Ti} (n, g) ^{48}\text{Ti}$	$1,7 \pm 0,3$
$^{48}\text{Ti} (n, g) ^{49}\text{Ti}$	$7,84 \pm 0,25$
$^{49}\text{Ti} (n, g) ^{50}\text{Ti}$	$2,2 \pm 0,3$
$^{50}\text{Ti} (n, g) ^{51}\text{Ti}$	$0,179 \pm 0,03$

В результате радиационного захвата образуется только один радионуклид – ^{51}Ti с периодом полураспада $T_{1/2} = 5,8$ мин и γ -излучением с энергией $E_\gamma = 0,319$ МэВ (95,4 %); 0,605 (1,4 %) и 0,928 (4,6 %). Поскольку ^{51}Ti – короткоживущий радионуклид, рассматривать его для практического применения при брахитерапии нецелесообразно. Характеристики пороговых реакций (n, p) и (n, α) приведены в табл. 4.

В результате (n, α)-реакции на ядрах титана образуются стабильные изотопы кальция – ^{43}Ca , ^{45}Ca и ^{46}Ca . Поскольку сечения реакций с выходом радионуклидов ^{45}Ca и ^{47}Ca значительно ниже, чем реакций (n, p) с выходом скандия, то в дальнейшем как потенциальный кандидат для брахитерапии реакция (n, α) на ядрах титана не рассматривается.

Таблица 4

Сечения пороговых реакций на изотопах титана, вызываемых быстрыми нейтронами
The section concerning threshold reactions in titanium isotopes caused by fast neutrons

Нуклид	Ядерная реакция	Остаточное ядро	$T_{1/2}$	Сечение реакции, усредненное по спектру деления ^{235}U , мбирн
^{46}Ti	(n, p) (n, α)	^{46}Sc ^{43}Ca	83,8 сут Стаб.	$12,5 \pm 0,9$ 0,29
^{47}Ti	(n, p) (n, α)	^{47}Sc ^{44}Ca	3,4 сут Стаб.	$19,0 \pm 1,4$ 1,4
^{48}Ti	(n, p) (n, α)	^{48}Sc ^{45}Ca	43,8 ч 163 сут	$0,300 \pm 0,018$ $0,013 \pm 0,006$
^{49}Ti	(n, p) (n, α)	^{49}Sc ^{46}Ca	57,4 мин Стаб.	0,47 0,033
^{50}Ti	(n, p) (n, α)	^{50}Sc ^{47}Ca	1,71 мин 4,55 сут	0,0085 $(4,6 \pm 2,3) \times 10^{-4}$

Наибольший практический интерес с точки зрения практического использования для брахитерапии представляют (n, p)-реакции с выходом ^{46}Sc и ^{47}Sc , поскольку эти радионуклиды имеют удобный период полураспада и сечения этих реакций, усредненные по спектру деления, максимальные для всех изотопов титана. Аппаратурные спектры гамма-излучения титанового каркаса источника для БТ приведены на рис. 5.

Как видно из представленных спектров, в результате облучения титана в основном нарабатываются радионуклиды скандия ^{46}Sc , ^{47}Sc и ^{48}Sc . На рис. 6. приведены графики сечений реакций $^{46}\text{Ti}(n, p)^{46}\text{Sc}$, $^{47}\text{Ti}(n, p)^{47}\text{Sc}$ и $^{48}\text{Ti}(n, p)^{48}\text{Sc}$ [10].

Значения активности ^{46}Sc , ^{47}Sc и ^{48}Sc , приведенные к моменту окончания облучения каркаса источника, приведены в табл. 5. Кроме радионуклидов скандия в составе облученного образца каркаса источника зарегистрированы примесные элементы: ^{51}Cr , ^{76}As , ^{187}W .

Дозовые характеристики каркаса источника измеряли дозиметром-радиометром ДРБП-03. При проведении измерений источник был помещен в полипропиленовую пробирку объемом 5 мл и располагался на расстоянии 1 см от датчика дозиметра. Фон в помещении составил $\sim 0,2$ мкЗв/ч. В табл. 6 приведены результаты измерения мощности дозы в зависимости от времени выдержки после облучения.

Снижение эквивалентной дозы источника связано с распадом ^{47}Sc ($T_{1/2} = 3,4$ сут) и ^{48}Sc ($T_{1/2} = 43,8$ ч). На рис. 7 показал участок гамма-спектра источника в диапазоне энергий 0–200 кэВ после 1 мес выдержки модели аппликатора, на рис. 8 – зависимость мощности дозы модели аппликатора от времени, прошедшего после облучения каркаса.

Из представленных данных видно, что «долгоживущая» составляющая дозы у нашего каркаса определяется радионуклидом ^{46}Sc . Спектр гамма-квантов ^{46}Sc через 1 мес после облучения модели аппликатора показан на рис. 9.

В табл. 7 приведена активность радионуклидов ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{48}Sc , приведенные к моменту окончания облучения.

Дополнительно были выполнены измерения спектра гамма-квантов каркаса источника после длительной выдержки, через 2 мес (65 дней) после окончания облучения. Источник располагался на высоте 13,5 см от торца детектора. Спектр гамма-квантов источника показан на рис. 10. Кроме фоновых линий ^{51}Cr в спектре присутствует только линии ^{46}Sc ($T_{1/2} = 83,8$ сут). На рис. 11 более детально показан участок спектра гамма-квантов радионуклида ^{51}Cr в диапазоне энергий (200–400) кэВ.

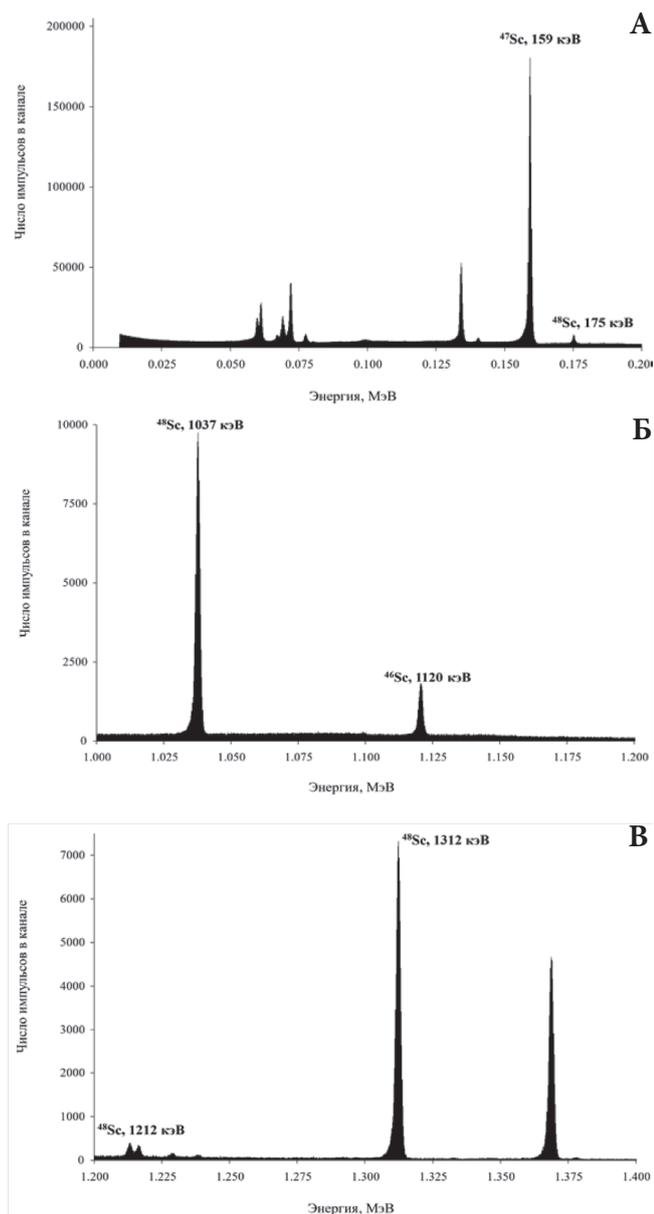


Рис. 5. Аппаратурные спектры гамма-излучения каркаса источника в различных энергетических интервалах: (А) 0–200 кэВ, (Б) 1000–1200 кэВ, (В) 1200–1400 кэВ
 Fig. 5. Experimental spectra of gamma radiation from the source mock-up in various energy intervals: (A) 0–200 keV, (B) 1000–1200 keV, (B) 1200–1400 keV

Таблица 5

Активность радионуклидов ⁴⁶Sc, ⁴⁷Sc и ⁴⁸Sc
 Radioactivity of radionuclides ⁴⁶Sc, ⁴⁷Sc and ⁴⁸Sc

Радионуклид	E _γ	Активность на момент окончания облучения, кБк
Sc-46	889,3	13,0
Sc-46	1 120,6	15,5
Sc-47	159,4	435,4
Sc-48	175,4	144,0
Sc-48	983,5	127,1
Sc-48	1 037,5	126,5
Sc-48	1 312,1	137,2

Присутствие в спектре линии ⁵¹Cr объясняется наличием в составе примесных элементов сплава ВТ₁₋₀ хрома. Этот радионуклид образуется в результате реакции радиационного захвата ⁵⁰Cr(n, γ)⁵¹Cr. Кроме того, возможен еще один канал образования ⁵¹Cr – пороговая ре-

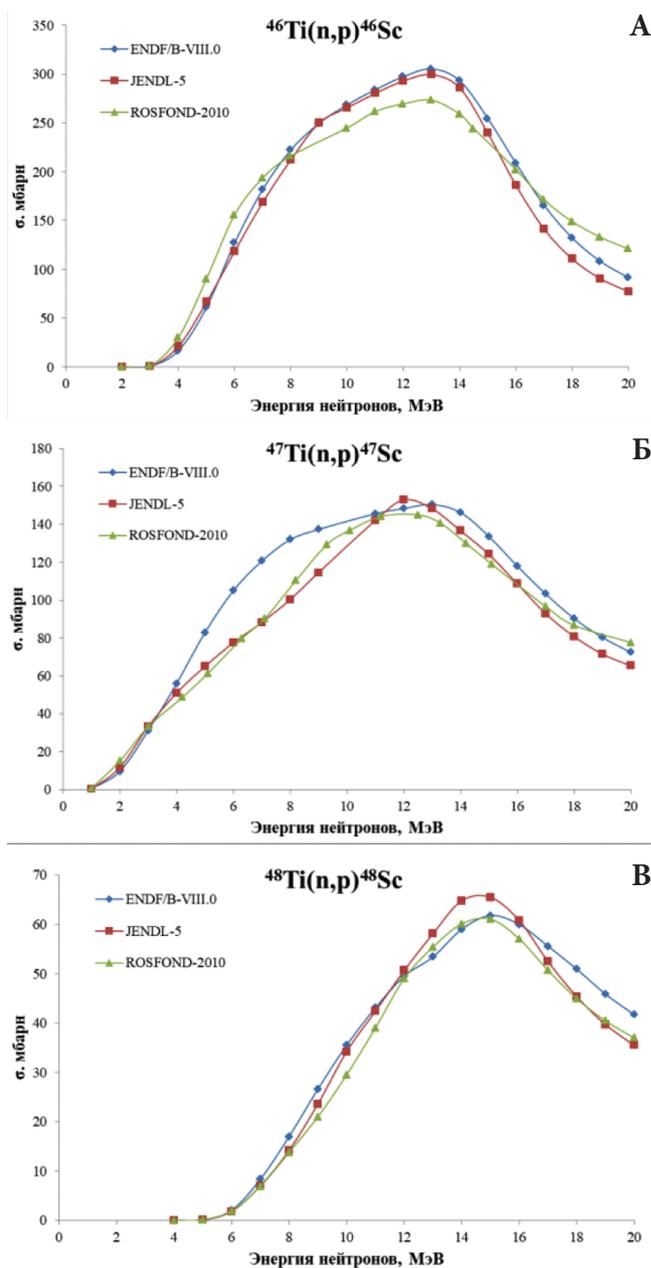


Рис. 6. Сечения реакций с выходом заряженных частиц (А) ⁴⁶Ti(n, p)⁴⁶Sc; (Б) ⁴⁷Ti(n, p)⁴⁷Sc; (В) ⁴⁸Ti(n, p)⁴⁸Sc
 Fig. 6. Cross sections of reactions with the emission of charged particles (A) ⁴⁶Ti(n, p)⁴⁶Sc; (B) ⁴⁷Ti(n, p)⁴⁷Sc; (B) ⁴⁸Ti(n, p)⁴⁸Sc

Таблица 6

Мощность дозы γ-излучения от каркаса источника для брахитерапии
 Source rate dose for brachytherapy source

Время, прошедшее с момента окончания облучения, ч	Мощность амбиентного эквивалента дозы, мкЗв/ч
100	31,36
120	21,13
197	10,24
221	8,05
243	7,30
268	6,10
291	5,60
358	5,16
410	4,29
530	4,31
599	4,48
694	4,23

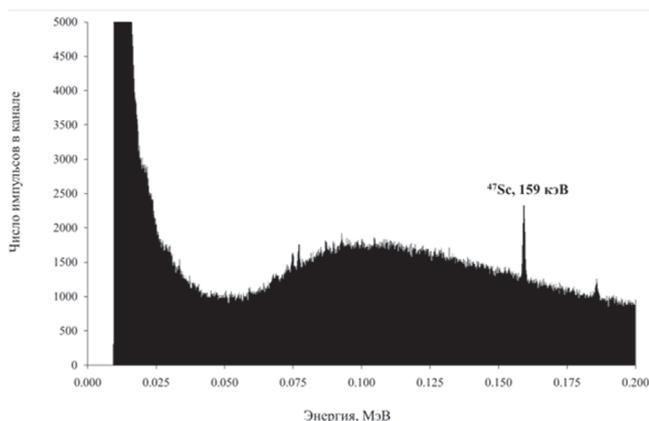


Рис. 7. Спектр гамма-квантов каркаса источника после 1 мес выдержки

Fig. 7. Gamma-ray spectrum of the source implant after 1 month of aging

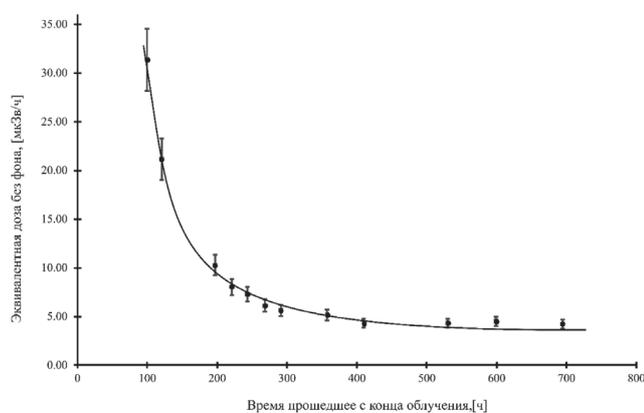


Рис. 8. Временная зависимость мощности дозы γ -излучения от каркаса источника

Fig. 8. Temporal dependence of the dose rate of the source implant

Таблица 7

Активность радионуклидов ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{48}Sc , приведенная к моменту окончания облучения
Activity of radionuclides ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{48}Sc , referred to the end of irradiation

Элемент	E_{γ} , эВ	Дата начала измерения	Активность на конец облучения, Бк
Sc-46	889 277	7.3.23 15:22	12 722
Sc-46	889 277	7.7.23 13:10	13 959
Sc-46	889 277	8.1.23 12:03	13 753
Sc-46	1 120 545	7.3.23 15:22	14 222
Sc-46	1 120 545	7.7.23 13:10	15 332
Sc-46	1 120 545	8.1.23 12:03	15 277
Sc-47	159 381	8.1.23 12:03	513 319
Sc-47	159 381	7.3.23 15:22	494 056
Sc-47	159 381	7.7.23 13:10	506 058
Sc-48	175 361	7.3.23 15:22	158 718
Sc-48	175 361	7.7.23 13:10	159 595
Sc-48	983 526	7.3.23 15:22	120 275
Sc-48	983 526	7.7.23 13:10	128 111
Sc-48	1 037 522	7.3.23 15:22	126 397
Sc-48	1 037 522	7.7.23 13:10	132 276
Sc-48	1 312 120	7.3.23 15:22	139 722
Sc-48	1 312 120	7.7.23 13:10	140 728

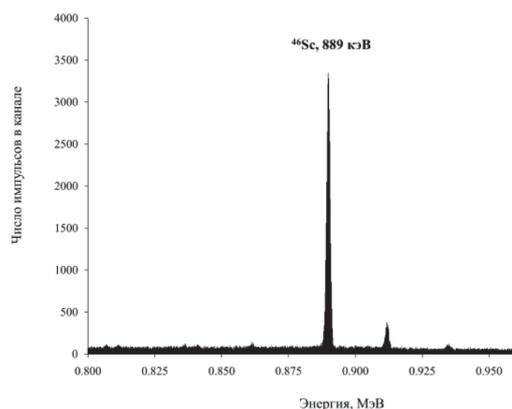


Рис. 9. Спектр гамма-квантов ^{46}Sc

Fig. 9. Gamma-ray spectrum of the ^{46}Sc

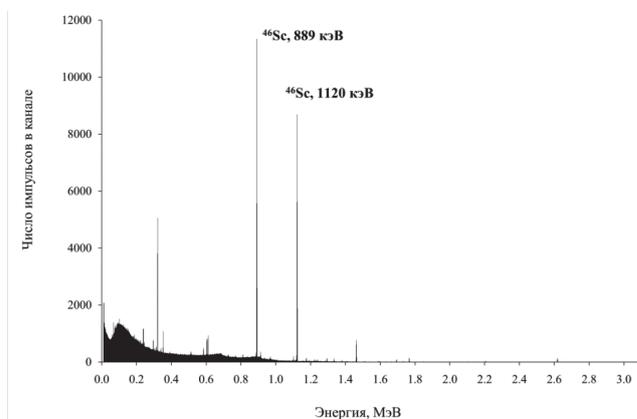
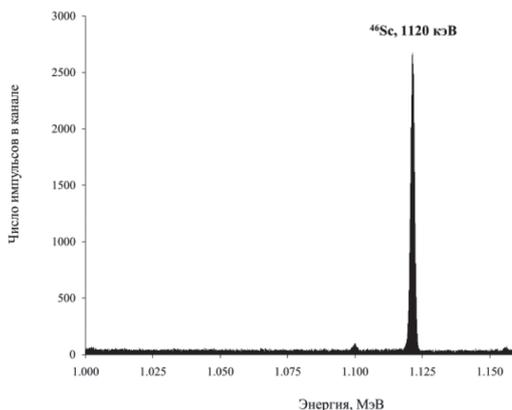


Рис. 10. Спектр гамма-квантов ^{46}Sc после выдержки 2 мес

Fig. 10. The gamma-ray spectrum of ^{46}Sc after 2 months of aging

акция $^{54}\text{Fe}(n, \alpha)^{51}\text{Cr}$ на примеси железа в составе сплава VT_{1-0} (рис. 12) [10].

Мощность дозы от каркаса источника через 65 сут выдержки составила 3,72 мЗв/ч. При проведении измерений источник был помещен в полипропиленовую пробирку объемом 5 мл и располагался на расстоянии 1 см от датчика дозиметра. Фон в помещении составил ~0,2 мЗв/ч.

Как следует из представленных данных, в полученном нами экспериментальном 3D-каркасе источника наибольшую активность среди радионуклидов имеет ^{47}Sc . В литературе ^{47}Sc рассматривается как многообещающий кандидат для брахитерапии. Он обладает привлекательными ядерно-физическими свойствами, поскольку является β -излучателем, распадающимся до основного состояния (27 %) ^{47}Ti ($E_{\beta\text{max}} = 600$ кэВ) и до

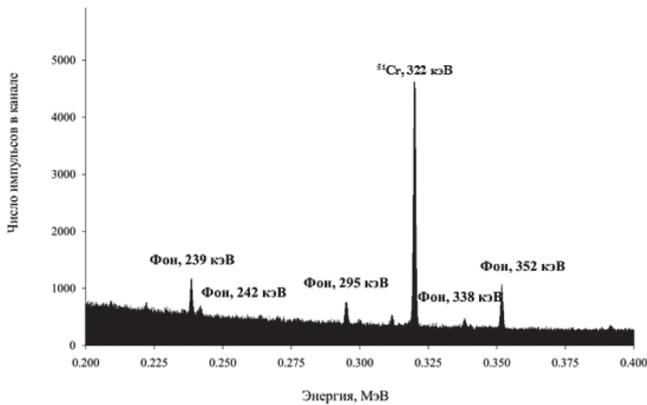


Рис. 11. Спектр гамма-квантов ^{51}Cr после выдержки 2 мес
Fig. 11. The gamma-ray spectrum of ^{51}Cr after 2 months of aging

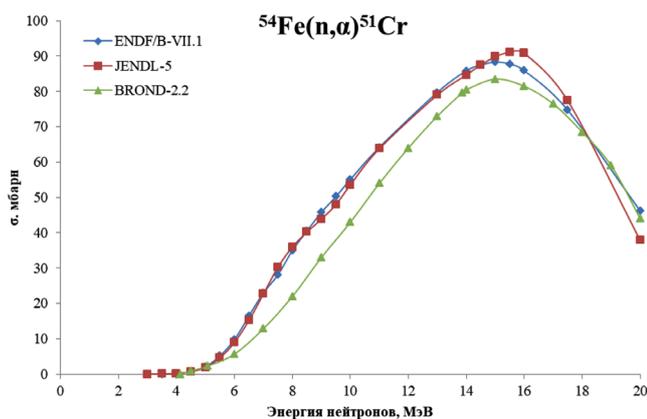


Рис. 12. Сечение пороговой реакции $^{54}\text{Fe}(n, \alpha)^{51}\text{Cr}$
Fig. 12. Cross-section of the threshold reaction $^{54}\text{Fe}(n, \alpha)^{51}\text{Cr}$

возбужденного состояния ^{47}Tl ($E_{\beta_{\text{max}}} = 439$ кэВ) с периодом полураспада 3,4 сут [11]. ^{47}Sc имеет γ -излучение с энергией 159 кэВ (68 %), которое оптимально для визуализации.

За последние два десятилетия внедряются в клиническую практику радионуклиды для диагностической радионуклидной визуализации и терапии, так называемые тераностические пары. Наиболее изученными в настоящее время являются соединения на основе ^{68}Ga в качестве диагностических радиофармацевтических лекарственных препаратов, и к ним подбираются терапевтические аналоги на основе бета-излучателей, таких как ^{177}Lu и ^{90}Y . Радионуклиды скандия идеально вписываются в концепцию тераностической пары: ^{43}Sc или ^{44}Sc могут применяться в качестве диагностических позитронных излучателей, а ^{47}Sc – терапевтический бета-излучатель. Кроме того, у ^{47}Sc присутствует низкоэнергетический гамма-спектр, что позволяет проводить ОФЭКТ/КТ или планарную сцинтиграфию, и получать картину распределения препарата в организме [12, 13]. Радионуклиды скандия в последнее время вызвали значительный интерес, считается что они способны заменить пару $^{68}\text{Ga} - ^{177}\text{Lu}$. В частности, ^{47}Sc хорошо совместим с макроциклическими молекулами, применяющимися при производстве РФИ на основе ^{68}Ga и ^{177}Lu . Терапевтический потенциал ^{47}Sc постоянно изучается, однако в связи с несколькими альтернативными технологическими схемами (возможно циклотронное производство, при помощи ядерного реактора или линейного ускорителя электронов) в настоящее время пока не создан унифицированный протокол контроля качества получаемого радионуклида [14, 15].

цированный протокол контроля качества получаемого радионуклида [14, 15].

Другие радионуклиды скандия – ^{46}Sc и ^{48}Sc – имеют достаточно жесткое гамма-излучение и могут представлять определенную проблему при формировании дозовой нагрузки для пациента при использовании источника для брахитерапии на основе титана природного изотопного состава [16]. Устранить эту проблему или значительно снизить можно за счет использования в составе источника обогащенного изотопа титана ^{47}Tl . Этот изотоп вполне доступен на коммерческой основе. Комбинат «Электрохимприбор» поставляет титан-47 с обогащением более 95 %. Таким образом, изготовление источника для брахитерапии из обогащенного титана позволит обеспечить количества ^{47}Sc , достаточные для терапии, обеспечение радиохимической чистоты источника сможет минимизировать дозовые нагрузки при проведении брахитерапии.

Производство имплантатов с использованием аддитивных технологий имеет несколько преимуществ по сравнению с традиционными методами изготовления:

- аддитивное производство позволяет создавать более сложные формы и структуры, которые трудно или невозможно изготовить традиционными методами, что дает возможность создавать более точные и индивидуальные имплантаты, адаптированные к конкретным потребностям пациента.
- аддитивное производство может обеспечивать высокую точность и качество изготовления имплантатов, что уменьшает вероятность ошибок и повышает успех операции. Кроме того, имеется возможность создавать имплантаты с использованием более прочных материалов, таких как титановые сплавы, что способствует улучшению их долговечности и стойкости к нагрузкам.

Титановые сплавы имеют уникальные свойства. Коррозионная стойкость, легкость, прочность, биосовместимость, возможность формования делают титановые сплавы идеальным материалом для использования в медицине, особенно для создания имплантатов, которые должны быть легкими, прочными и долговечными.

Одно из главных преимуществ аддитивного производства – это возможность создания индивидуальных имплантатов для каждого пациента. Пациент может получить имплантат, который идеально подходит его анатомическим особенностям, что обеспечивает лучшую поддержку и долговечность имплантата. Кроме того, аддитивное производство обеспечивает высокую точность изготовления имплантатов, что значительно снижает вероятность ошибок в процессе операции.

Заключение

В представленном исследовании были разработаны экспериментальные модели аппликаторов, которые изготавливаются из материала, обладающего биосовместимостью и биоинертностью медицинских титановых сплавов, активированных в нейтронном потоке реактора. Технология 3D-печати обеспечивает изготовление индивидуального аппликатора необходимого размера, и доставку в область опухоли источников произвольной формы для персонализированной терапии онкологических заболеваний. Имплантаты, более адаптированные к анатомии и точной геометрии опухоли каждого пациента, могут повысить точность лечения, позволяя лучше адаптировать профили доз к контурам раковых тканей. Кроме того, персонализированные источники могут быть использованы для кратковременного или продолжительного воздействия в области объемных поражений и

полостей, возникающих, в том числе, после хирургического удаления новообразований малого таза, головы и шеи, в целях облучения dormantных опухолевых клеток и, тем самым, профилактики местных и системных рецидивов заболевания.

Приведены результаты разработки технологии изготовления и использования источников излучения для персонализированной брахитерапии на основе сплавов титана, активированных в нейтронном потоке исследовательского ядерного реактора. С помощью метода 3D-печати изготовлены образцы источников из сплава ВТ₁₋₀. Приведены результаты измерения состава излу-

чения источников и их дозиметрические характеристики. Показано, что в облученном каркасе источника наибольшую активность имеет радионуклид скандия ⁴⁷Sc. Терапевтический потенциал ⁴⁷Sc крайне перспективен, также данный изотоп хорошо совместим с макроциклическими молекулами, применяющимися при производстве РФЛП на основе ⁶⁸Ga и ¹⁷⁷Lu, что делает возможным внедрение ⁴⁷Sc в реальную клиническую практику радионуклидной терапии. Таким образом, описанная методика позволяет получать индивидуальные 3D-модели аппликаторов или имплантов, а также нарабатывать активности препарата, достаточные для терапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Berger D., Van Dyk S., Beaulieu L., Major T., Kron T. Modern Tools for Modern Brachytherapy. *Clin. Oncol. (R Coll Radiol)*. 2023;35;8:e453-e468.
- Белоусов А.В., Лыкова Е.Н. Введение в брахитерапию: Учебное пособие. М., 2019. [Belousov A.V., Lykova E.N. Introduction to Brachytherapy. Textbook. Moscow Publ., 2019 (In Russ.)].
- Chargari C., Deutsch E., Blanchard P., Gouy S., Martelli H., Guerin F., Dumas I., Bossi A., Morice P., Viswanathan A.N., et al. Brachytherapy: An Overview for Clinicians. *CA Cancer J. Clin.* 2019;69;5:386-401.
- Hannoun-Levi J.M. Brachytherapy for Prostate Cancer: Present and Future. *Cancer Radiother.* 2017;21;6-7:469-72.
- Коллеров М.Ю., Спектор В.С., Мамонов А.М., Скворцова С.В., Гусев Д.В., Гуртовая Г.В. Проблемы и перспективы применения титановых сплавов в медицине // Титан. Научно-технический журнал. 2015. № 2. С. 42-53. Kollerov M.U., Spektor V.S., Mamonov A.M., Skvortsova S.V., Gusev D.V., Gurtovaya G.V. Problems and Prospects of Using Titanium Alloys in Medicine. *Journal Titanium*. 2015;2:42-53 (In Russ.).
- Liang Y., Wang Z., Zhang H., Gao Z., Zhao J., Sui A., Liu Z., Wang J. Three-Dimensional-Printed Individual Template-Guided ¹²⁵I Seed Implantation for the Cervical Lymph Node Metastasis: A Dosimetric and Security Study. *J Cancer Res. Ther.* 2018;14:1:30-35.
- Kang W., Zhang H., Liang Y., Chen E., Zhao J., Gao Z., Wang J. Comparison of Three-Dimensional-Printed Template-Guided and Traditional Implantation of ¹²⁵I Seeds for Gynecological Tumors: A Dosimetric and Efficacy Study. *J. Cancer Res. Ther.* 2021;17;3:688-94.
- Рязанцев Е.П., Насонов В.А., Егоренков П.М., Яковлев В.В., Яшин А.Ф., Кузнецов И.А., Рожнов В.Н. Современное состояние и перспективы использования реактора ИР-8 РНЦ «КИ» // Материалы международной научно-технической конференции «Исследовательские реакторы в XXI веке». Москва, ГУП НИКИЭТ, 20-23 июня 2006. М. 2006.
- Ryazantsev E.P., Nasonov V.A., Egorenkov P.M., Yakovlev V.V., Yashin A.F., Kuznetsov I.A., Rozhnov V.N. Current State and Prospects of Using the IR-8 Reactor of the RNC «KI». Proceedings of the International Scientific and Technical Conference Research reactors in the 21st century. Moscow, GUP NIKIET, June 20-23, 2006. Moscow Publ., 2006 (In Russ.).
- Streptov A.N., Panin Y.N., Parshin P.P. Monochromatic Neutron Flux at Experimental Facilities of the IR-8 Reactor. *Physics of Atomic Nuclei*. 2022;85;8:1294-1298.
- Evaluated Nuclear Data File (ENDF). 2023. URL: <https://www-nds.iaea.org/exfor/endl.htm>.
- Loveless C.S., Blanco J.R., Diehl G.L., 3rd, Elbahrawi R.T., Carzaniga T.S., Braccini S., Lapi S.E. Cyclotron Production and Separation of Scandium Radionuclides from Natural Titanium Metal and Titanium Dioxide Targets. *J Nucl Med*. 2021;62;1:131-6.
- Kilian K., Pyszynska K. Scandium Radioisotopes-Toward New Targets and Imaging Modalities. *Molecules*. 2023;28;22.
- Meier J.P., Zhang H.J., Freifelder R., Bhuiyan M., Selman P., Mendez M., Kankanamalage P.H.A., Brossard T., Pusateri A., Tsai H.M., et al. Accelerator-Based Production of Scandium Radioisotopes for Applications in Prostate Cancer: Toward Building a Pipeline for Rapid Development of Novel Theranostics. *Molecules*. 2023;28;16.
- Mikolajczak R., Huclier-Markai S., Alliot C., Haddad F., Szikra D., Forgacs V., Garnuszek P. Production of Scandium Radionuclides for Theranostic Applications: Towards Standardization of Quality Requirements. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2021;6;1:19.
- Jalilian A.R., Engle J.W., Osso J.A. Cyclotron Production of Non-conventional Theranostic Radionuclides and Radiopharmaceuticals. *Curr. Radiopharm.* 2021;14;4:304-5.
- Dellepiane G., Casolaro P., Mateu I., Scamporrì P., Voeten N., Braccini S. ⁴⁷Sc and ⁴⁶Sc Cross-Section Measurement for an Optimized ⁴⁷Sc Production with an 18 MeV Medical PET Cyclotron. *Appl Radiat Isot.* 2022;189:110428.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.11.2023. Принята к публикации: 27.12.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.11.2023. Accepted for publication: 27.12.2023.