

САПФИРОВЫЕ ИГЛОВЫЕ КАПИЛЛЯРЫ ДЛЯ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ РАКОВЫХ ОПУХОЛЕЙ

Шикунова И.А.¹, Волков В.В.², Курлов В.Н.¹, Лощенов В.Б.²

¹Институт физики твердого тела РАН, Черноголовка Московской области,

²Центр естественно-научных исследований, Институт общей физики РАН, Москва
irina_sh@dio.ru

Разработана технология получения сапфировых капилляров, на основе которых будет создан ряд новых волоконнооптических световодов для облучения подкожных и глубоколежащих образований.

Проведены наблюдения объемных фотоэффектов с применением сапфировых игловых капилляров в качестве контактных облучателей в режимах облучения фотодинамической терапии, гипертермии, фотокоагуляции и фотоабляции. Сапфировые игловые облучатели чрезвычайно стойки к термохимическим воздействиям (20 Вт непрерывного излучения) и могут работать при любых применяемых режимах облучения в контакте с биологической тканью без охлаждения, выдерживают многократную стерилизацию с сохранением геометрии острия. На основе сапфировых капилляров в комбинации с различными световодами возможно создание облучателей для различных типов и локализаций опухолей, так, выращены сапфировые капилляры для внутритканевого облучения простаты с позиционирующим оборудованием для брахитерапии под контролем ультразвука. На основе сапфировых капилляров разработан новый класс устройств доставки лазерного излучения с необходимой для ожидаемого эффекта геометрией луча, с возможностью проведения разных типов воздействия одним облучателем, адаптированные к известному стандартному набору инструментов.

Лазерное излучение используется во внутритканевой фотодинамической терапии (ФДТ) [1] и внутритканевой лазерной термотерапии [2] злокачественных опухолей, что позволяет во многих случаях заменить хирургическое вмешательство. Проводится коагуляция лазерным излучением злокачественных образований в печени, простате, мозге, подробно изучен механизм термопроцессов в биоткани в условиях *in vitro* и *in vivo* при активном кровотоке или вблизи крупных сосудов [3, 4].

Для доставки лазерного излучения во внутритканевых методах облучения обычно применяются световоды из кварцевого оптоволокна. Такой световод имеет кварцевую или полимерную насадку на облучающем конце (диффузор), и применяется с катетером, который используется для внедрения в ткань хрупкого облучателя. Использование до настоящего времени кварцевых волокон и кварцевых диффузоров при интерстициальной лазерной терапии наталкивается на серьезные ограничения по подводимой мощности излучения и дозы облучения, связанные с высокой вероятностью выхода их строя облучателя из-за взаимодействия кварца или полимера с продуктами фототермического разложения биоткани. С кварцевыми облучателями велика вероятность локальных перегревов, что может привести к образованию зон карбонизации. За исключением фотоабляции, при облучении запланированного объема крайне нежелательна карбонизация тканей, так как образующиеся тромбы непрозрачны и уменьшают область эффективного облучения. Увеличение подводимой мощности для облучения запланированного объема ускоряет процесс разрушения поверхности волокна и диффузора в химически агрессивной среде и приводит к нарушению качества и геометрии лазерного пучка. В режиме фотокоагуляции, который характеризуется повышением температуры до 60°C требуется охлаждение кварцевого световода, а фотоабляция (испарение ткани) короткими мощными импульсами возможна лишь неконтактным методом также с охлаждаемым световодом [5, 6]. Вспомогательные устройства для внедрения световода и охлаждающая система увеличивает диаметр системы доставки света, а значит травматичность и «инвазивность» процедуры. В качестве других недостатков

кварцевых волокон можно выделить невозможность стерилизации и многократного использования.

Для решения этих проблем нами разработан новый класс контактных облучателей на основе кварцевых волокон, помещенных в сапфировые игловые капилляры, способных работать в широком диапазоне мощностей лазерного излучения с возможностью осуществления разных типов воздействия одним облучателем в течение операции.

Сапфир обладает высокими термостойкостью, твердостью, прочностью, теплопроводностью, коррозионной стойкостью, химической инертностью к крови и тканям человека (в том числе и электролитической пассивностью), имеет пропускание в широком диапазоне длин волн [7], что позволяет эффективно использовать его в различных областях медицины [8].

Сапфировые капилляры, запаянные с одной стороны, выращивались непосредственно из расплава с использованием формообразователя. Решалась довольно сложная техническая задача формирования и поддержания геометрии капиллярного канала в процессе выращивания, которая сводилась не только к оптимизации скоростей выращивания и температурных режимов в зоне кристаллизации, но и к использованию новых подходов к конструкции формообразующих устройств и системе контроля за состоянием фронта кристаллизации. Для минимального диаметра канала 0,5 мм, исходя из требований к прочности, внешний радиус составляет 1,2 мм. Полученная длина 200-300 мм (рис. 1) позволяет использовать их для облучения тканей простаты на позиционирующем оборудовании для брахитерапии под контролем ультразвука.

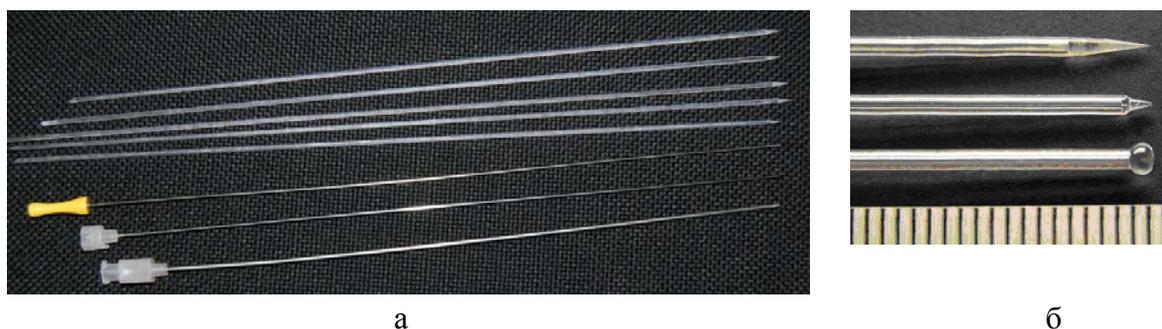


Рис.1 Сапфировые игловые капилляры (внешний диаметр 1,2 мм, внутренний диаметр 0,5 мм) для интерстициальной фотодинамической терапии: а) сверху - сапфировые капилляры длиной 210 мм, внизу - стандартные металлические иглы для брахитерапии; б) различные варианты геометрии торца капилляров (торец верхнего капилляра получен механической обработкой, торцы среднего и нижнего капилляров получены в процессе выращивания).

Сапфировые капилляры были испытаны на взаимодействие с эритроцитарной массой с использованием лазера мощностью 2,5 Вт (БИОСПЕК). Исследование показало, что при полном погружении кристаллической насадки в эритроцитарную массу, ее поверхность не подвергается каким-либо изменениям вплоть до дозы облучения в 2,3 кДж при наличии коагуляции и испарении жидкой компоненты.

Наряду с высокой химической стойкостью сапфировых защитных капилляров можно управлять распределением лазерного излучения в ткани в зависимости от геометрии наконечника. Торцевая часть капилляра в зависимости от задачи может быть выполнена разной формы как в процессе выращивания (шарик, заострение) так и механическим путем, рис. 1б. На сапфире, благодаря его высокой твердости, можно получать острие с радиусом закругления на порядок меньше, чем у металла, при этом острие является стабильным в течение многократных рабочих циклов. Сапфировая игла перераспределяет пучок,

выходящий из торца волокна так, что излучение вперед, в большинстве случаев нежелательное, сильно ослабляется, а остальное излучение распределяется равномерно во всем объеме, рис. 2. Специально созданными диффузными рассеивателями можно решить проблемы распределения световых потоков и тепловых полей внутри биологических тканей различных органов человека при облучении их интенсивным непрерывным лазерным излучением, а также установить пороговые значения постоянных потоков и локальных флуктуаций световых и тепловых полей, приводящих к необратимым изменениям в биотканях.

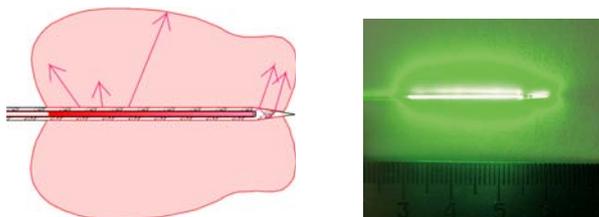


Рис. 2. Схема облучателя с сапфировым игловым капилляром и пучок, формируемый таким облучателем.

Были проведены эксперименты по наблюдению смены процессов ФДТ – гипертермия – коагуляция – карбонизация в одном процессе. С использованием кварцевого световода, помещенного в сапфировый игловой капилляр, облучался

образец печени до достижения глубокой коагуляции. Иглу вводили параллельно поверхности на расстоянии около 3 мм, рис. 3а. Мощность лазера повышалась с полуватта до 8,3 Вт (замечена карбонизация) с шагом 300 мВт. После каждого 15 сек сеанса облучения фиксировали распределение температуры на срезе ИК-камерой. Параметры пропускания капилляра и его поверхностные и структурные характеристики не изменились. В тоже время кварцевые облучатели без охлаждения могут осуществлять режим коагуляции лишь при мощности 5-6 Вт не более 14 минут [9].

Использование сапфировых облучателей позволяет более точно определять требуемые параметры облучения и стабилизировать динамику пространственного фототермического распределения в течение всей процедуры. При использовании сапфировых облучателей в режиме ФДТ и гипертермии практически исключена вероятность образования очагов перегрева (из-за эффективного перераспределения тепла сапфиром), а также ухудшение качества пучка из-за «старения» материала облучателя. Для сапфирового иглового капилляра с диффузором 25 мм были определены параметры облучения при котором биологическая ткань прогревается не более 39°C – т.е. термические изменения в ней отсутствуют. Этот режим требуется в ФДТ, где в классической схеме механизм повреждения раковых клеток является чисто фотохимическим. Экспериментально была подобрана мощность лазера, при которой для ткани с введенным облучателем (диффузор полностью погружен) наступает фототермическое равновесие при максимальной температуре в ткани 39°C. Была измерена интегральная мощность излучения от диффузора и облучатель введен в другой кусок печени. Далее была записана динамика разогрева ткани. При мощности лазера 1,2 Вт, плотность мощности излучения на диффузоре составила 350 мВт/см², доза облучения в 100 Дж/см² была выдана за 5 минут, за 25 минут – 500 Дж/см², и тот момент совпал с действительным установившемся фототермическом равновесии при максимуме нагрева на 39⁰С.

В следующей серии экспериментов мы повысили мощность лазерного излучения, начиная с 6 Вт – предельной мощности для кварцевых облучателей, облучение образцов биоткани (говяжьей печени) проводили на 8, 10 и 20 Вт без использования системы охлаждения.



Рис.4. Эксперимент по облучению (пилотный лазер видимого диапазона) и вид области термического повреждения (8 Вт непрерывного излучения с длиной волны 810 нм в течение 14 минут) с зоной коагуляции

Отсутствие деградации сапфировых игловых капилляров во всех экспериментах подтверждает их применимость в качестве облучателей в различных методах фотохимического и фототермического воздействия.

Выводы

Разработан новый класс устройств: универсальный рассеиватель для проведения внутритканевой лазерной терапии на основе сапфировых игловых капилляров и волоконных световодов

Сапфировые облучатели позволяют усовершенствовать методы оптической терапии и хирургии подкожных опухолей и опухолей внутренних органов, разработать более эффективные системы доставки лазерного излучения, получать воспроизводимые световые и тепловые поля в разных биологических тканях при использовании этих систем, повысить неинвазивность и эффективность медицинского вмешательства.

1. Loschenov V.B., Konov V.I., Prokhorov A.M. [Photodynamic Therapy and Fluorescence Diagnostics](#)// Laser Physics. 2000, V. 10. No. 6. P. 1188–1207.
2. McKenzie AL. Physics of thermal processes in laser-tissue interaction. Phys Med Biol 1990; 35:1175–209
3. Mensel B., Weigel Ch., Hosten N., Laser-induced thermotherapy// Recent results in cancer research, 2006, V.167. P. 69-75
4. Verney J. F., Mohammed Y., Ludwig A., Giese K. Implementation of a practical model for light and heat distribution using laser-induced thermotherapy near to a large vessel// Phys. Med. Biol., 2003. V. 48. P. 3595-3610.
5. Germer C.T., Albrecht D., Isbert C., Ritz J., Roggan A., Buhr H.J. Diffusing fibre tip for the minimally invasive treatment of liver tumors by interstitial laser coagulation (ILC): an experimental ex vivo study// Laser Med. Sci. 1999, V.14. P. 32-39.
6. Roggan A., Albrecht D., Berlien H.P. Application equipment for intraoperative and percutaneous laser-induced interstitial thermotherapy (LITT). Bellingham: SPIE Press, 1995, P. 224-248.
7. V.N. Kurlov “Sapphire: Properties, Growth and Applications.” – Encyclopedia of Materials: Science and Technology. Pergamon. Elsevier Science Ltd., 2001, pp. 8259-8265.
8. Шикунова И.А., Курлов В.Н., Классен Н.В. «Использование профилированных кристаллов сапфира в медицине», обзор - Материаловедение, 2007, № 10, сс. 43-55.
9. Germer C.T., Albrecht D., Isbert C., Ritz J., Roggan A., Buhr H.J. Diffusing fibre tip for the minimally invasive treatment of liver tumors by interstitial laser coagulation (ILC): an experimental ex vivo study// Laser Med. Sci. 1999, V.14. P. 32-39.

10. Roggan A., Albrecht D., Berlien H.P. Application equipment for intraoperative and percutaneous laser-induced interstitial thermotherapy (LITT). Bellingham: SPIE Press, 1995, P. 224-248.

SAPPHIRE NEEDLE CAPILLARIES FOR LASER THERAPY OF CANCER TUMORS

Shikunova I.A.¹, Volkov V.V.², Kurlov V.N.¹, Loschenov V.B.²

¹The Institute of Solid State Physics RAS, Chernogolovka, Moscow region

²Center of Natural Research, General Physics Institute RAS, Moscow
yady@mail.ru

We have recently started with growth technology of sapphire needle capillaries to employ them in a number of new laser waveguide devices for interstitial irradiation.

Observations of volume photoeffects with the use of sapphire needle capillaries as contact applicators in irradiating modes of photodynamic therapy, hyperthermy, photocoagulation and photoablation have been made. Sapphire needle capillary applicators are extremely stable to thermochemical influences (20W of continuous mode of irradiation) and can be used in any necessary irradiation modes contacting with biological tissue without any cooling of an irradiator, keeping the point geometry after many sterilizations. It is able to create applicators for different types and localizations of tumors on the base of sapphire capillaries in a combination with different fibre irradiators, like lengthy sapphire capillaries for interstitial irradiation of prostate with positioning by brachytherapy devices under ultrasound control.

On the base of sapphire capillaries it was developed a new class of laser irradiation applicators with the beam geometry needed for the prospective effect, with the opportunity of different irradiation modes during an operation, adapted to a known standard set of instruments.