

Рак — страшная болезнь, уверенно занимающая второе место по смертности. Конечно, можно надеяться, что когда-нибудь генная инженерия победит рак, но люди-то умирают сейчас. Три года тому назад в нашем институте возникло понимание того, что мы тоже можем внести свой вклад в решение этой проблемы. Так что визит в ИЯФ двух сотрудников из Обнинского Медицинского Радиологического Центра РАМН был совсем не случаен. В декабре прошлого года нас посетили член-корр. РАМН Юрий Станиславович Мардынский, руководитель отдела лучевой терапии, и к.м.н. Алексей Сергеевич Сысоев, который пролечил около 400 человек под нейтронным пучком. 9 декабря Юрий Станиславович выступил на институтском семинаре с сообщением: «Нейтронная терапия злокачественных опухолей». Содержание семинара и имеющееся понимание позволяют осветить в предлагаемой публикации эту проблему достаточно полно. Особенно, учитывая то обстоятельство, что эта тема актуальна для многих.

Нейтронная терапия привлекает все возрастающее внимание благодаря высокой биологической эффективности нейтронов в лечении злокачественных новообразований. В настоящее время она реализуется в 2-х вариантах: проводятся клинические испытания терапии быстрыми нейтронами и развиваются методы нейтронозахватной терапии.

Терапия быстрыми нейтронами

При терапии быстрыми нейтронами основной терапевтический эффект достигается за счет протонов отдачи и более тяжелых ядер отдачи. С 1938 по 1943 год были впервые применены нейтроны для лечения и получены блестящие результаты — опухоль в большинстве случаев исчезала. Однако вскоре от такой методики пришлось отказаться,

так как итог оказался печальный — большинство облученных больных погибло от различных язв и общих лучевых осложнений. И все потому, что не было опыта и знаний о биологическом действии нейтронов. По мере накопления знаний возрождался

успешно проведен 400 больным злокачественными новообразованиями головы, шеи, молочной железы, остеогенными саркомами.

В Томске на циклотроне НИИ ядерной физики сотрудниками Научно-исследовательского института онкологии успешно проведена терапия быстрыми нейтронами (со средней энергией 6,3 МэВ) более 700 пациентам со злокачественными новообразованиями.

В 1999 году был открыт Центр нейтронной терапии в российском ядерном центре Снежинск.

Генерация 14 МэВ-ных нейтронов осуществляется сбросом 200 кэВ 8 мА дейтериевого пучка на тритий-титановую охлаждаемую мишень. Система коллиматоров-отражателей формирует на расстоянии 70 см от мишени, в месте расположения пациента, широкий спектр нейтронов со средней энергией 10 МэВ. Облучению подвергаются пациенты после прохождения или гамма-терапии, или химиотерапии. Доза 2,4 Гр достигается равными порциями за 8 сеансов, каждый из которых продолжается в течение 20-40 минут в зависимости от качества мишени. К настоящему времени проведено лечение 80 больных злокачественными новообразованиями головы, щитовидной железы и лимфатических узлов области шеи, которое показало его большую эффективность по сравнению с использованием только гамматерапии или химиотерапии.

В декабре 2000 года в Снежинске на рабочем совещании при участии представителей администрации Президента, Министерства атомной энергии и местных властей принято решение о сооружении 30 МэВ-ного циклотрона для нейтронной терапии и наработки короткоживущих изотопов.

Три года назад на заседании Президиума Российской академии ме-

С. Таскаев

Нейтронная терапия злокачественных опухолей в России

ся интерес к нейтронной терапии. В настоящее время уже двадцать пять центров в разных странах ведут исследования по нейтронной терапии, и уже более 20 тысяч больных прошли такое лечение.

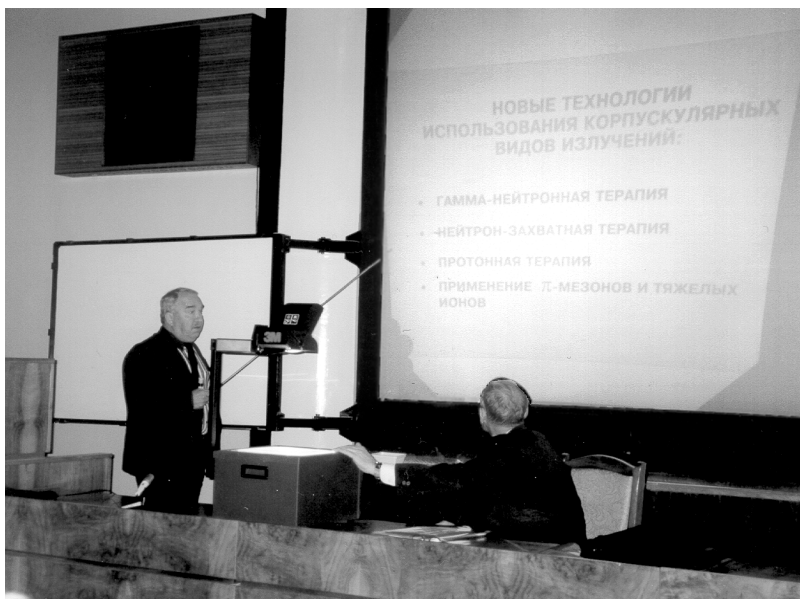
В России в 3-х научных центрах — Обнинске, Томске и Снежинске — ведутся клинические испытания терапии быстрыми нейтронами. В каждом из этих центров для генерации нейтронов реализуются различные подходы.

В Обнинске Калужской области исследования по терапии быстрыми нейтронами проводятся в рамках сотрудничества двух научных центров — Физико-энергетического института и Медицинского радиологического Научного Центра РАМН. Терапия осуществляется на горизонтальном пучке реактора мощностью 6 МВт с натриевым теплоносителем. Система коллиматоров-отражателей формирует достаточно широкий спектр нейтронов со средней энергией порядка 0,8 МэВ. Размер пучка достигает 10 см. Плотность потока быстрых нейтронов составляет 3×10^8 см⁻²с⁻¹. Типичная длительность экспозиции составляет 10-20 минут. Выполненные работы показали значительную перспективность использования пучка быстрых нейтронов в лечении запущенных радиорезистентных форм опухолей. Начиная с 1985 г. курс сочетанной γ -нейтронной терапии уже

дицинских наук был рассмотрен накопленный опыт использования нейтронного и сочетанного гамма-нейтронного воздействия в лучевой терапии онкологических больных и принята межведомственная программа «Создание прогрессивных методов лечения больных злокачественными новообразованиями с использованием нейтронной и нейтронозахватной лучевой терапии на базе реакторов и ускорителей». Программа включает в себя такие пункты, как: 1) создание специализированного медицинского ускорителя для нейтронной и нейтронозахватной терапии в условиях клиники (имеется в виду предложенный нами проект, описываемый ниже); 2) разработка технологий получения препаратов для нейтронозахватной терапии; 3) создание лечебных медицинских блоков для нейтронной и нейтронозахватной терапии на реакторе Обнинского Физико-химического института и на реакторе Томского НИИ ядерной физики.

Ю. С. Мардынский в своем выступлении на семинаре в нашем институте подчеркнул следующие преимущества нейтронной терапии. Во-первых, нейтронное излучение чувствительно как для делящейся клетки, так и для клетки, находящейся в состоянии покоя, в то время как при некоторых циклах развития клетки нечувствительны к радиационно-фотонному излучению, которое применяется в современной медицине. Во-вторых, малая зависимость от насыщения клеток опухоли кислородом. Как известно, когда клетка делится и растет, у нее ухудшается питание кислородом и она находится в состоянии гипоксии. Юрий Станиславович привел данные за десять лет исследований в Обнинске, которые показывают, что наилучшие результаты использования нейтронной терапии достигнуты при лечении опухолей головы, шеи, рака легких (76% пятилетней выживаемости против 19% при традиционной терапии).

Бор-нейтронозахватная терапия



Семинар в ИЯФ проводят член-корр. РАМН Ю. С. Мардынский (слева) и к.м.н. А. С. Сысов. Фото В. Баева.

Концепция нейтронозахватной терапии рака была предложена в 1936 году, спустя четыре года после открытия нейтрона. Её физический принцип прост и элегантен. В результате поглощения теплового нейтрона стабильным изотопом ^{10}B происходит ядерная реакция, и образующиеся энергетичные α -частица и ион ^7Li быстро тормозятся на длине ~ 10 микрон и выделяют энергию $\sim 2,3$ МэВ в пределах именно той клетки, которая содержала ядро бора, что приводит к её поражению. Таким образом, если обеспечить более высокую концентрацию ^{10}B в раковой клетке по сравнению со здоровой, то бор-нейтронозахватная терапия позволит осуществить избирательное поражение клеток злокачественных опухолей. При облучении нейтронами помимо ядерных реакций, связанных с поглощением нейтронов ядрами бора, возможны их упругое рассеяние и ядерные реакции $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ и $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$, приводящие к появлению ядер отдачи и γ -квантов. Хотя сечения взаимодействия нейтронов с водородом и азотом на несколько порядков меньше сечения поглощения нейтрона изотопом ^{10}B , но водород и азот присутствуют в такой большой концентрации, что это дополнительное неизбирательное «фоновое» облуче-

ние протонами отдачи и γ -квантами вносит значительный вклад в поглощенную дозу. Для того, чтобы уменьшить влияние этого «фоновое» облучения, необходимо обеспечить достаточно высокую концентрацию бора в клетках раковой опухоли.

В 1951 году было впервые продемонстрировано, что определенные соединения с бором позволяют получить более высокую концентрацию бора в клетках раковой опухоли по сравнению со здоровой. В течение 1950-60 гг. в Brookhaven National Laboratory и Massachusetts Institute of Technology были проведены первые клинические испытания. К сожалению, эти испытания не продемонстрировали терапевтическую эффективность данного метода. Причина заключалась в низкой концентрации бора, из-за чего «фоновое» облучение протонами отдачи и γ -квантами было достаточно велико. Новый этап в развитии концепции нейтронозахватной терапии начался с синтеза соединений, содержащих изотоп ^{10}B фармпрепаратов, которые после введения в кровь пациента создают концентрацию изотопа ^{10}B в опухолевой ткани до 40 мкг/г, что в 3,5 раза больше, чем в здоровой ткани. Это обеспечива-

Окончание на стр.4

Окончание. Начало на стр.2.

ет возможность избирательного поражения раковой опухоли.

Юрий Станиславович подчеркнул, что целесообразность развития наукоемкой и дорогостоящей технологии нейтронозахватной терапии обусловлена тем, что она ориентирована на лечение таких видов злокачественных опухолей, как глиобластомы мозга или метастазы меланомы, которые практически не поддаются никаким другим методам. Так, использование бор-нейтронозахватной терапии при лечении опухолей мозга позволило достигнуть 55 % 5-ти летней выживаемости против 1-2% при обычной лучевой терапии.

Поскольку самым мощным источником нейтронов на Земле является ядерный реактор, пучки реакторных нейтронов широко используются для терапии рака. Необходимый спектр нейтронов формируется специальными фильтрами. Однако экологические проблемы, связанные с эксплуатацией реакторов, а также неизбежная приближенность онкологических центров к ядерным реакторам приводят к интенсивному обсуждению вопроса разработки и создания нейтронного источника на основе компактного и недорогого ускорителя, которым можно было бы оснастить практически каждую онкологическую клинику.

В 1998 году сотрудниками нашего института и Физико-энергетического института (Обнинск) был предложен физический проект источника нейтронов, основанного на ускорителе, для проведения нейтронозахватной терапии и терапии быстрыми нейтронами в условиях клиники. Пучок отрицательных ионов водорода инжектируется в электростатический ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией.

После перезарядки отрицательного иона водорода в протон в перезарядной мишени на выходе из тандема формируется протонный пучок, ускоренный до удвоенного напряжения высоковольтного электрода. В качестве источника высокого напря-

В октябре 1999 года проект был поддержан Международным научно-техническим центром и в настоящее время находится в стадии реализации в кооперации с Обнинским Физико-энергетическим институтом, Обнинским Медицинским радиологическим научным центром и Снежинским Всероссийским научно-исследовательским институтом технической физики. У нас в институте для выполнения этого проекта объединили усилия лаборатории 1-1, 12, 9-7 и пред-

ставители нескольких других лабораторий. Регулярно с утра по понедельникам за круглым столом проводятся семинары. На деньги МНТЦ закуплены оборудование и материалы. Ведутся работы в подразделениях и начался монтаж установки в выделенном дирекцией защищенном зале 18-го здания. Мы пытаемся установить тесные деловые контакты с нашими медиками, и по этой причине на семинаре Ю.С.

М а р - дынского присутствовали врачи из Новосибирского областного онкологического центра. Надеемся к середине 2002 г. провести запланированные эксперименты, создать прототип источника нейтронов и подготовить технический проект. Участвующие организации в состоянии в течение последующих 2-3 лет создать предлагаемый ускорительный комплекс для эксплуатации в клинике.

В завершении своего семинара Юрий Станиславович сравнил нейтронозахватную терапию с журавлем в небе, а терапию быстрыми нейтронами с синицей в руках, и произнес: «Я увидел у вас ускоритель (имеется в виду тандем на 1 МэВ) и был потрясен: нужно немедленно делать источник нейтронов». Его призыв — дайте медикам инструмент, и чем быстрее, тем лучше. И пусть вначале он будет не такой элегантный, как для нейтронозахватной

С. Таскаев

Нейтронная терапия злокачественных опухолей в России

жения, питающего тандем, используется секционированный выпрямитель промышленного ускорителя ЭЛВ-8. В результате реакции ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ при сбросе интенсивного протонного пучка на литиевую мишень генерируется поток

нейтронов. Наиболее привлекательный режим реализуется у порога реакции при энергии протонов 1,9 МэВ, когда благодаря кинематической коллимации пучок нейтронов имеет хорошую направленность вперед и необходимый для БНЗТ спектр со средней энергией ~30 кэВ. Другой «стандартный» режим работы обеспечивается при энергии протонов 2,5 МэВ. В этом случае максимум спектра нейтронов смещается до энергии 790 кэВ, необходимой для терапии быстрыми нейтронами, а для БНЗТ нейтронный пучок может формироваться с помощью замедлителей и коллиматоров. Создание ускорителя с интенсивностью протонного пучка 40 мА позволяет уменьшить время экспозиции необходимой терапевтической дозы 20 Гр до десятка минут.

«Нужно немедленно делать источник нейтронов. Дайте медикам инструмент, и чем быстрее, тем лучше!».