

С. Таскаев

Нейтронная терапия злокачественных опухолей в России

Рак — страшная болезнь, уверенно занимающая второе место по смертности. Конечно, можно надеяться, что когда-нибудь геновая инженерия победит рак, но люди-то умирают сейчас. 3 года тому назад в недрах института было осознано, что институт может внести свой вклад в решение этой проблемы. Так что приезд к нам 2 сотрудников из Обнинского Медицинского Радиологического Центра РАМН совсем не случаен. Нас посетили член-корр. РАМН Юрий Станиславович Мардынский, заведующий отделом радиационной терапии, и к.м.н. Алексей Сергеевич Сысоев, который пролечил более 300 человек под нейтронным пучком. 9 декабря Юрий Станиславович выступил на институтском семинаре с сообщением: "Нейтронная терапия злокачественных опухолей".

Эта тема интересна и актуально для многих. Содержание семинара и имеющееся понимание позволяет осветить проблему нейтронной терапии.

Нейтронная терапия привлекает все возрастающее внимание благодаря высокой биологической эффективности нейтронов в лечении злокачественных новообразований. В настоящее время нейтронная терапия 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. Применимость нейтронов для лечения злокачественных образований и их преимущества были осознаны сразу же после открытия нейтрона. 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, т.к. итог оказался печальный — большинство облученных больных погибло от различных язв и общих лучевых осложнений. Поэтому интерес к нейтронной терапии на долгое время был утрачен. И только после того, как были получены хорошие результаты при использовании нейтронной терапии не как самостоятельного средства, а в сочетании с γ -терапией, вновь возрос интерес к нейтронной терапии. С 1985 года уже более двадцати центров в разных странах ведут исследования по нейтронной терапии и уже около 20 тысяч больных в мире прошли такое лечение.

В России клинические испытания терапии быстрыми нейтронами ведутся в 3-х научных центрах: Обнинск, Томск и Снежинск. В каждом из этих центров для генерации нейтронов реализуются различные подходы.

В Обнинске исследования по терапии быстрыми нейтронами проводятся в рамках сотрудничества двух научных центров: Физико-энергетический институт и Медицинский радиологический Научный Центр РАМН. Терапия осуществляется на горизонтальном пучке реактора мощность 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 $3 \cdot 10^8 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$. 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 гамма-нейтронной терапии уже успешно проведен более 350 больным злокачественными новообразованиями головы, шеи, молочной железы, остеогенными саркомами.

В Томске на циклотроне Научно-исследовательского института 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 тритиевую 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 γ - 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 ее большую эффективность по сравнению с использованием только γ - или химиотерапии.

Недавно, в декабре 2000 года, на рабочем совещании в Снежинске с участием представителей администрации президента, Министерства атомной энергетики и местных властей было принято решение о сооружении за 3 года 30 МэВ-ного циклотрона для расширения Снежинского Центра нейтронной терапии и наработки короткоживущих изотопов с целью проведения позитрон-эмиссионной томографии.

В 1998 году на заседании Президиума Российской Академии Медицинских 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 нейтрон-захватной лучевой терапии на базе реакторов и ускорителей». Программа включает в себя такие основные пункты, как:

- i) Создание специализированного медицинского ускорителя для нейтронной и нейтрон-захватной терапии в условиях клиники (подразумевается наше предложение);
- ii) Разработка технологий получения препаратов для нейтрон-захватной терапии;
- iii) Создание лечебных медицинских блоков для нейтронной и нейтронзахватной терапии на реакторе ВВРц Обнинского Физико-химического института и на реакторе Томского Научно-исследовательского института ядерной физики,

Ю. С. Мардынский в своем выступлении на семинаре подчеркнул следующие преимущества нейтронной терапии. 1) Нейтронное излучение чувствительно как для делящейся клетки, так и для клетки, находящейся в состоянии покоя, в то время при некоторых циклах развития клетки нечувствительны к радиационно-фотонному излучению, которое применяется в современной медицине. 2) 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 % 5-ти летней выживаемости против 19 % традиционной терапии).

Бор нейтронозахватная терапия

Концепция нейтронозахватной терапии рака была предложена в 1936 году, спустя 4 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. Т.о., 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" облучение протонами отдачи и γ -квантами вносит значительный вклад в поглощенную дозу. Для того, чтобы

уменьшить влияние этого "фонового" 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 клеткой. 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 препаратов, 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 обеспечивает 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.



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

В 1998 году сотрудниками Института ядерной физики и Физико-энергетического института (Обнинск) предложен физический проект основанного на ускорителе источника нейтронов для проведения нейтронозахватной терапии и терапии быстрыми нейтронами в

условиях клиники [B. F. Bayanov, et al. *Nuclear Instr. and Methods in Physics Research A* 413/2-3 (1998) 397-426]. Пучок отрицательных ионов водорода инжектируется в электростатический ускоритель-тандем с вакуумной изоляцией и 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 напряжения, 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 работы реализуется при энергии протонов 1,883÷1,890 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 20÷40 мА позволяет уменьшить время экспозиции необходимой терапевтической дозы 20 Гр до десятка минут.

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 представители 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. Пытаемся установить тесные деловые контакты с нашими медиками, и по этой причине на семинаре Ю. С. Мардынскогo присутствовали врачи из Новосибирского областного онкологического центра. Надеемся к середине 2002 г. провести запланированные эксперименты, создать прототип источника нейтронов и подготовить технический проект.

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 ввиду 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 терапии, а более простой — для терапии быстрыми нейтронами.

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