



УДК 615.849.12

НЕЙТРОНЫ И ОНКОЛОГИЯ

*Э.Л. Купленников, *А.Н. Довбня, *С.С. Кандыбей,
*А.И. Тутубалин, **В.В. Красильников

*Национальный научный центр «ХФТИ»,
ул. Академическая, 1, Харьков, 61108, Украина, e-mail: kupl@kipt.kharkov.ua

**Белгородский Государственный Университет,
ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия, e-mail: kras@bsu.edu.ru

Аннотация. Обзор посвящен анализу и обобщению результатов исследований, проводимых в течение нескольких десятков лет в промышленно-развитых странах, по применению тепловых, эпитепловых и быстрых нейтронов для нейтронсоударной, фотоннейтронной и нейтронзахватной терапии злокачественных новообразований. Представлены основные, используемые и проектируемые для лечения рака нейтроннопроизводящие установки, описаны оптимальные параметры терапевтических пучков, рассмотрены методики применения в клинической онкологии нейтронов различного энергетического диапазона, приведены результаты и эффективность лечения. Основное внимание уделено возможности практического использования накопленного опыта по применению нейтронных пучков для терапии доброкачественных и злокачественных опухолей.

Ключевые слова: источники нейтронов, нейтронная терапия, ядерная реакция, радионуклид, гамма-излучение.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия во всем мире постоянно увеличивается число онкологических больных, а смертность от рака занимает одно из первых мест среди причин преждевременного ухода из жизни. О масштабах заболевания можно судить на следующих примерах [1]. Ежегодно во всем мире фиксируется ~ 11 млн. новых случаев заболевания раком. И это только в странах, в которых уровень медицинского обслуживания находится на достаточно высоком уровне и возможно провести хотя бы приблизительные оценки. На Украине в 2008 году зарегистрировано 152935 случаев злокачественных новообразований. При этом только 51.2% из них имели первую и вторую стадии заболевания. 82519 человек умерло от рака в том же году. 35.1% людей, у которых был поставлен такой же диагноз в 2007 году, не прожили и года. Уровень летальности до года и 5-летней выживаемости больных в Украине при сравнении с аналогичными показателями в США хуже в 1.5 раза, а по некоторым заболеваниям в 2-2.5 раза. В России [2] до 400 тысяч человек ежегодно заболевают онкологическими заболеваниями. Только от рака мозга каждый год умирают до 30 тысяч пациентов. Контингент больных с тяжелыми радиорезистентными формами злокачественных новообразований достигает 30%, что составляет 40-50 тысяч человек в год. Такие запущенные формы плохо поддаются традиционным методам лечения (хирургия, радиотерапия (РТ), химиотерапия)



[3,4]. Основной вклад в долю пролеченных онкологических больных вносят хирургическое вмешательство $\sim 49\%$ и радиологическое лечение $\sim 40\%$, а вклад химиотерапии составляет $\sim 11\%$ [4].

В настоящее время лечение злокачественных новообразований методом РТ, т.е. воздействием на опухоль различным типом излучения (рентгеновским и γ -излучением, β -частицами, электронами, протонами, нейтронами) получило широкое распространение практически во всех развитых странах. Заметно реже и только в соответствии со спецификой для радиотерапии используются мезоны, α -частицы, ионы с высоким зарядом (углерод, кислород и пр.). Современные технологии с применением РТ считаются одними из наиболее эффективных и востребованных способов лечения онкологических заболеваний.

История применения лучевой терапии началась в 1896 года, когда рентгеновские лучи были применены для лечения кожных заболеваний, а несколько позже проведены попытки их использования и для терапии злокачественных опухолей [5]. На сегодняшний день рентгеновское излучение, γ -излучение искусственных радиоактивных изотопов, а также жесткое тормозное излучение ускорителей электронов с энергией от 4 до 20 МэВ являются одними из основных методов диагностики и лечения различных заболеваний. Это и понятно, ведь γ -кванты могут проникать в ткани на любую глубину и даже проходить через все тело. Кроме того, гамма-пучки хорошо коллимируются и обладают относительно малой радиотоксичностью. Последнее обстоятельство позволяет применять большие дозы облучения, что гарантирует надежность результатов, уменьшает время обработки пациента.

Активно развивается новое, перспективное направление – стереотаксическая радиохirurgия [6]. Для проведения процедуры используется стационарная радиохирургическая установка Гамма-нож и радиохирургический робот Кибер-нож. С помощью Гамма-ножа в нужную точку подается мощная доза излучения, образующаяся за счет подачи небольших доз разных полей и пересечения лучей в одной точке. Это обеспечивает концентрацию в ней энергии, необходимой для уничтожения новообразования. С помощью γ -лучей можно обвести раковую опухоль, аккуратно выделив ее из здоровых тканей. Гамма-нож предназначен исключительно для лечения заболеваний головы, шеи, мозга. Кибер-нож использует фотоны высоких энергий и позволяет проводить радиохirurgию на больших опухолях в разных областях тела. Система состоит из линейного ускорителя электронов (ЛУЭ), обеспечивающего перемещение и наведение γ -пучка на опухоль с субмиллиметровой точностью.

Фотонная терапия (ФТ) проводится не только путем облучения опухоли внешними источниками, но и излучателями, внедренными непосредственно в биологическую ткань. Это так называемая «Брахитерапия» — высокотехнологичная операция, в которой на раковые клетки воздействуют закрытыми радиоактивными имплантатами в виде жестких конструкций – игл, шариков, цилиндрических капсул, пластин, стержней и т.д. В настоящее время около 3000 онкологических центров мира проводят ежегодно более 50000 процедур облучения опухолей с помощью гранулированных имплантируемых источников γ -излучения [7].

В клинической терапии используются и электроны. Для этой цели, как правило,



применяют ЛУЭ с энергией $E_e = 4 - 45$ МэВ [5]. При облучении электронами малой энергии поверхностно расположенных опухолей интегральная доза чрезвычайно низка из-за резко ограниченной глубины проникновения электронов. При проведении глубокой лучевой терапии ($E_e \leq 30$ МэВ) интегральная доза быстро растет. Это связано с тем, что доза позади очага снижается недостаточно круто, а в результате рассеяния происходит облучение окружающих здоровых тканей. Электронное излучение имеет преимущество, по сравнению с рентгеновскими лучами при расположении опухоли на глубине не более 6 см под поверхностью кожи.

Одним из перспективных направлений лечения новообразований является лучевая терапия протонами и тяжелыми ионами [5,6]. В отличие от других видов излучения, пучки протонов обеспечивают уникальное распределение дозы по глубине. Ее максимум сосредоточен в конце пробега, т.е. в патологическом очаге, а доза на поверхности тела и по пути к опухоли минимальна. Отсутствие радиационной нагрузки за облучаемым очагом (по ходу пучка) и высокий краевой градиент дозы позволяют активировать новообразования, расположенные практически вплотную к критическим радиочувствительным органам и структурам, исключая их облучение. Эффективность лечения протонной терапией при немезазирующих опухолях достигает почти 100%. Терапия тяжелыми ионами - это новое слово в лечении рака. Экспериментальные исследования последних лет показали [6], что облучение различных злокачественных новообразований ускоренными ионами углерода-12, часто является более эффективным средством лечения, чем терапия протонами.

Хорошо зарекомендовала себя дистанционная нейтронная терапия на пучках быстрых нейтронов с энергией $E_n = 10$ кэВ. Это, так называемая нейтронсоударная терапия (НСТ). Результаты лечения онкологических больных быстрыми нейтронами с энергией до 50 МэВ частично представлены в работах [8-11]. Многолетний успешный опыт клинического применения фотоннейтронной или гамма-нейтронной терапии (ГНТ), т.е. сочетание нейтронной и обычной фотонной терапии, показал ее более высокую на 15-40% эффективность по сравнению с общепринятыми методами [3]. ГНТ использует, главным образом, нейтронные каналы ядерных реакторов, в пучках которых всегда присутствует γ -компонент. Как правило, вклад нейтронов в суммарную очаговую дозу не превышает 20-30%. При таких условиях кожа и здоровые ткани повреждаются не более, чем при одном только фотонном воздействии. Особое внимание в настоящее время уделяется развитию и совершенствованию технологии нейтронзахватной лучевой терапии (НЗТ) [12-16]. Она разработана для избирательного воздействия излучения на опухоль. НЗТ — метод, при котором мощный источник излучения создается непосредственно в нужном месте тела пациента. При глубоких залеганиях опухоли наиболее перспективным средством лечения являются эпитепловые нейтроны с энергией 0.5 эВ — 10 кэВ, взаимодействующие с бор-содержащими радиофармпрепаратами (РФП), предварительно введенными в опухоль. Это так называемая бор-нейтронзахватная терапия (БНЗТ). Изменяя энергию нейтронов, можно обеспечить максимум энерговыделения в месте расположения злокачественного новообразования. Применение технологии БНЗТ дает терапевтический эффект (отношение полезной дозы в опухоли к величине вредной дозы в окружающей ткани) вплоть до 5-6 [16], т.е. в некоторых случаях больше,



чем при протонной терапии. Параллельно развивается и гадолиний-нейтронзахватная терапия (ГНЗТ). В этом случае тепловые нейтроны взаимодействуют с биоматериалом, содержащим гадолиний.

Для некоторых видов раковых опухолей, в особенности медленно растущих или находящихся на поздних стадиях, гамма-излучение, протоны и электроны оказываются малоэффективны, и нейтронная терапия в сочетании с хирургическими методами является единственно возможным способом эффективного лечения. Облучение злокачественных новообразований в условиях открытой операционной раны и максимальной защиты окружающих органов и тканей позволяет подводить во время оперативного вмешательства высокие однократные дозы ионизирующего излучения непосредственно на опухоль или на область ее ложа. За счет точного облучения больного органа сводится к минимуму возможность лучевых осложнений, что особенно важно при лечении глубоко расположенных опухолей, например рака органов брюшной полости и забрюшинного пространства [4,13].

Целью настоящего обзора является обобщение систематических исследований, проводимых во многих странах планеты, по применению пучков тепловых, эпитепловых и быстрых нейтронов в ядерной медицине для лечения доброкачественных и злокачественных новообразований. Авторы не ставили своей задачей перечислить и описать все существующие установки, использующие нейтроны для терапии рака. Основное внимание уделено возможности практического использования накопленного опыта для клинической онкологии.

1. ИСТОЧНИКИ НЕЙТРОНОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ

Основная масса установок, использующих потоки нейтронов в различных целях, в том числе и для ядерной медицины, сосредоточена на исследовательских ядерных реакторах (ИЯР), работающих как в непрерывном, так и импульсном режимах. Согласно данным Международной Базы Данных МАГАТЭ на 2010 год в мире таких реакторов насчитывалось 234 [17]. Большинство из них относятся к типу стационарных реакторов с потоком нейтронов $\leq 10^{14}$ н·см⁻²·с⁻¹. Несмотря на достаточно большое количество ИЯР лишь малая часть из них использовалась и используется для лечения онкологических заболеваний. В настоящее время для нейтронной терапии проектируется целый ряд компактных реакторных установок нового поколения [15,18]), модернизируются действующие. Они призваны заменить устаревшие ядерные реакторы на более совершенные, что усилит возможности онкологических центров в борьбе с недугом. В то же время, число ИЯР непрерывно сокращается [17] и будущее интенсивных нейтронных источников связывается с использованием ускорителей.

Широкое применение в ядерной медицине получили простые и изохронные циклотроны. Ускорительные комплексы с энергией протонов или дейтронов 10-80 МэВ давно используются для получения быстрых нейтронов, которые с успехом применяют для проведения клинической терапии в онкологических центрах [8-11]. В настоящее время современные циклотроны способны производить не только быстрые нейтроны для НСТ и ГНТ, но и генерировать эпитепловые нейтроны для БНЗТ с плотностью потока $\geq 10^9$ н·см⁻²·с⁻¹ [15,19]. В немалой степени популярности циклотронов для ядерной медицины



способствовало то обстоятельство, что они не требуют больших капиталовложений для монтажа, возведения биологической защиты и эксплуатации. Установки могут сооружаться непосредственно на территории крупных медицинских комплексов или вблизи от них.

Интенсивные источники нейтронов могут быть получены с помощью фотоядерных реакций. В этом случае ускоренные электроны инжектируются в мишень, где их энергия преобразуется в тормозное γ -излучение. В результате взаимодействия γ -квантов с ядрами мишени, генерируются нейтроны в широком энергетическом диапазоне. Для получения терапевтических нейтронов в нужном энергетическом диапазоне можно использовать различные замедлители. Холодные нейтроны получают с помощью низкотемпературных модераторов (в основном это жидкий водород или дейтерий) [20]. Экспериментально найдено, что генерация нейтронов наиболее эффективна при энергии $E_e \sim 100 - 200$ МэВ. Для интервала $16 < E_e < 200$ МэВ выход нейтронов из толстого образца урана естественного изотопного состава составит $Y_{n/e} = 6.3 \cdot 10^{-4} \cdot E_e - 7.5 \cdot 10^{-3}$ [21]. К примеру, ЛУЭ с $E_e = 25$ МэВ и средним током 500 мкА (мощность 12.5 кВт) на естественном уране может производить $\sim 2.6 \cdot 10^{13}$ н/с.

В настоящее время заметные усилия прилагаются для разработки, создания и эксплуатации мощных источников нейтронов, работающих на основе линейных ускорителей ионов низких энергий, так называемых нейтронных генераторов (НГ). Один из первых НГ эпитепловых нейтронов BAGINS был создан в Англии [22] на базе ускорителя протонов. Используя реакцию ${}^7\text{Li}(p,n)$, получена интенсивность $3.7 \cdot 10^{12}$ н/с. Фирма AccSys Technology [23] (США) изготавливает линейные ускорители протонов и дейтронов серии LANSARTM. ${}^9\text{Be}$ конвертор обеспечивает выход нейтронов $\sim 6 \cdot 10^{11}$ н/с. Плотность потока тепловых нейтронов $\sim 1.9 \cdot 10^9$ н·см⁻²·с⁻¹. Китай [24] ведет работы по созданию базового варианта ускорителя дейтронов с планируемым выходом $4 \cdot 10^{12}$ н/с. Фирма «IRELEC» (Франция) [25] производит источники быстрых нейтронов с потоком $5 \cdot 10^{12}$ н/с. В России НГ, использующие $\text{T}(d,n){}^4\text{He}$ реакцию, изготавливают в Санкт-Петербурге [25]. Один из них NY12-2 дает нейтроны с энергией 14 МэВ и потоком $\sim 2 \cdot 10^{12}$ н/с. В Москве [25] создан НГ (НСАД). В реакции $\text{T}(d,n){}^4\text{He}$ образуются нейтроны с плотностью потока $2 \cdot 10^{11}$ н·см⁻²·с⁻¹ при полном выходе $5 \cdot 10^{12}$ н/с. В Снежинске [3] для клинической онкологии используется генератор НГ-12И. Выход нейтронов НГ-12И составляет $\sim 5.3 \cdot 10^{12}$ н/с. Источник эпитепловых нейтронов создан [26] в Новосибирске (Россия) на базе электростатического ускорителя. Отметим также, нейтронный генератор DIMNP (Италия), работающий на основе реакции $2\text{H}(t,n){}^4\text{He}$ и источники эпитепловых нейтронов, которые создаются на базе ускорителей протонов с литиевой мишенью в Японии (HIRRAC), России КГ-2.5 [27] и т. д. Ускорительная концепция НЗТ рассмотрена в обзоре [15,28].

Высокий выход нейтронов $2.34 \cdot 10^{12}$ н/(г·с) со средней энергией 2.14 МэВ и низкое тепловыделение изотопного источника ${}^{252}\text{Cf}$ [29] делают его эффективным средством при терапии первичных и рецидивных злокачественных новообразований. Лечебное воздействие ${}^{252}\text{Cf}$, в ряде случаев превосходит хирургический и другие методы терапии. Источник используется в контактной и интритканевой НТ. В случае интритканевой терапии он размещается в мельчайших капсулах или компактных штырьковых



(диаметр 1,2 мм, длина 30, 20, 10 мм и менее; интенсивность 106-107 н/с) или гибких носителях, которые внедряется непосредственно в патологический очаг.

2. ДЕЙСТВИЕ НЕЙТРОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА БИОЛОГИЧЕСКУЮ ТКАНЬ

Биологический эффект различных видов излучений зависит не только от поглощенной дозы, но и от микроскопического распределения дозы в облучаемой ткани, которая обычно характеризуется величиной линейной передачи энергии (ЛПЭ). Данная характеристика представляет собой среднюю энергию, потерянную заряженной частицей на единичной длине пробега, и выражается в единицах кэВ/мкм. Это понятие распространяется и на пучки нейтральных частиц. При этом рассматриваются вторичные ионизирующие частицы, образовавшиеся в результате взаимодействия фотонов или нейтронов с облучаемой биологической тканью. Чем больше значение ЛПЭ, тем выше величина разрушающего действия данного типа излучения. С ростом энергии частиц увеличивается длина свободного пробега, а, следовательно, и глубина проникновения в ткань. Для РТ злокачественных новообразований выбирают пучки частиц или радионуклиды с оптимальными для этих целей ядерно-физическими параметрами. К числу наиболее значимых свойств относят высокую ЛПЭ при ограниченной длине пробега. Излучение с большой величиной ЛПЭ, как правило, приводит к прямой смерти клетки. Количественно это описывается в терминах относительной биологической эффективности (ОБЭ) излучения, которая определяется как отношение дозы стандартного излучения (обычно ^{60}Co), необходимого для получения конкретного биологического эффекта, к величине дозы данного излучения, которая производит тот же эффект. К примеру, ОБЭ нейтронов для терапии лежит в интервале $2 \div 5$ [30]. Интересно, что нейтроны с энергией 0.3-0.5 МэВ, т.е. близкой к средней энергии спектра деления, имеют максимальный коэффициент ОБЭ.

Особенностью нейтронных пучков является существенная зависимость ОБЭ, а, следовательно, и необходимой дозы облучения, от спектра нейтронов, который, в свою очередь, зависит от способа получения и параметров первичного пучка частиц. Учитывая сильную зависимость эффект-доза как для раковых, так и для здоровых клеток ткани, поглощенная доза в соответствующих точках облучаемых участков (органов) должна быть выдержана с высокой точностью. Требуется не только точное определение суммарной поглощенной дозы, но и распределение этой дозы по глубине новообразования.

Гамма-излучение приводит к радиационным повреждениям в основном путем образования свободных радикалов, которые легко вступают в химические реакции, повреждая клетки и угнетая их жизнедеятельность. Особенностью взаимодействия γ -квантов, как впрочем и нейтронов, с патологическим очагом является то, что при облучении кровообращение в опухоли резко ухудшается и появляется большое количество гипоксических (бедных кислородом) клеток. Эти клетки оказываются резистентными к облучению и, таким образом, конечный результат зависит от концентрации кислорода в опухоли. Поэтому, одно из основных преимуществ использования пучков частиц с высокой величиной ЛПЭ заключается в малом значении кислородного отношения (КО).



Оно определяется как отношение дозы, требуемой для получения определенного биологического эффекта в условиях недостатка кислорода, к величине дозы, которая дает тот же результат в условиях кислородного насыщения. Величина отношения составляет 2.4 для фотонов, что означает высокую сопротивляемость гипоксических клеток к облучению γ -квантами. В то же время, для нейтронов эта величина равна 1.4, т.е. эффект действия нейтронов гораздо меньше зависит от содержания кислорода в клетках опухоли, и обусловлен, главным образом, гибелью клетки. Рис. 1 иллюстрирует разницу в величине ОБЭ для фотонного и нейтронного пучков в условиях аноксии (недостаток кислорода) и кислородного насыщения [8]. Величины ОБЭ и КО даны для уровня выживаемости 0.02.

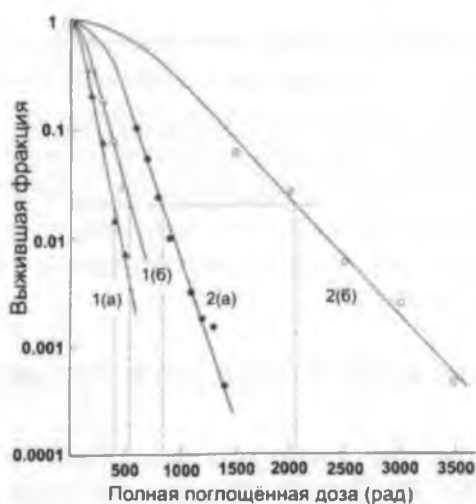


Рис. 1. Выживание клеток, облученных быстрыми нейтронами (1) и источником ^{60}Co (2) в условиях кислородного насыщения (а) и аноксии (б).

Дальнейшее преимущество нейтронов следует из более высокой доли невосстанавливаемых дефектов ДНК. Оно заключается в меньшей зависимости клеточной смерти в различных фазах развития. Клетки наиболее чувствительны к облучению в митотической фазе клеточного цикла (деление), но относительно устойчивы в S-фазе (синтез ДНК). Поскольку медленно растущие опухоли содержат большее количество клеток в S-фазе в любой момент времени, эти опухоли резистентны к облучению традиционными фотонными пучками. Вариации в чувствительности клетки к облучению быстрыми нейтронами в различных стадиях клеточного цикла примерно в 4 раза меньше, чем аналогичная величина для фотонов. Из этого следует, что новообразования с большими гипоксическими участками, которые слабо насыщаются кислородом, а также медленно растущие опухоли являются подходящими кандидатами для нейтронной терапии [30].

При терапии быстрыми нейтронами основной терапевтический эффект достигается за счет протонов отдачи и более тяжелых ядер отдачи. Протоны, альфа-частицы и ядра отдачи, обладающие высокой ионизирующей способностью, производят значительное число двойных разрывов спиралей ДНК. Такой тип радиационного дефекта считается невосстанавливаемым и летальным для молекулы ДНК. Известно, что число двойных



разрывов спиралей ДНК при нейтронном облучении в 1.5 раза превышает аналогичную величину при фотонном облучении равной дозой [31].

Экспериментальные исследования показали, что эффективность лучевого воздействия на раковые клетки возрастает в условиях гипертермии [5]. Суть метода заключается в нагреве опухоли в процессе облучения до температуры 42° и даже несколько выше, поскольку существует определенная зависимость между температурой нагрева новообразования и ее реакцией на лучевое воздействие. Подведение энергии в ткань осуществляется микроволновыми, ультразвуковыми и радиочастотными приборами. Например, в случае рака поджелудочной железы частота полной и частичной регрессии очага при температуре 42° и выше составила $\sim 60\%$, а при температуре ниже 42° – только $\sim 22\%$ [5].

Для уничтожения раковых клеток злокачественного очага необходима достаточно большая доза радиации, которая губительна для здоровой биологической ткани (допустимая доза 12.5 Гр [14]). Это приводит к необходимости использования методики фракционирования, т.е. облучение проводится ежедневно с получением дозы порядка 1.8-2 Гр, 5 раз в неделю до достижения суммарной дозы (обычно в пределах 60-70 Гр [5]). Положительный эффект обусловлен тем, что здоровые клетки при получении относительно небольшой дозы около 2 Гр успевают регенерироваться между облучениями гораздо быстрее, чем раковые клетки.

3. БЫСТРЫЕ НЕЙТРОНЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ

Установки для терапии на быстрых нейтронах чаще всего создаются на циклотронах, включая и сверхпроводящие [32]. Пучки нейтронов генерируются в результате взаимодействия ускоренных протонов или дейтронов с энергией 10-80 МэВ с бериллиевой мишенью. В зависимости от вида первичного пучка источник от циклотрона обеспечивает как квазимоноэнергетические, так и нейтроны непрерывного спектра. Спектры нейтронов, получаемых на таких установках, а также зависимость выхода от энергии дейтронов и протонов приведены на рис. 2 и 3 [33-34].

Средняя энергия нейтронов, вылетающих под углом 0° , достаточно высока и растет с увеличением энергии бомбардирующих частиц. В случае дейтронного пучка, низкоэнергетический «хвост» в спектре отсутствует, что существенно упрощает расчет доз облучения. Недостатком установок, использующих циклотронные пучки, является неоднородность нейтронного потока в его поперечном сечении, что связано с угловой зависимостью сечений нейтронопроизводящих реакций ${}^9\text{Be}(p,n)$ и ${}^9\text{Be}(d,n)$. Это приводит к необходимости применять сложную систему формирования нейтронного пучка для обеспечения равномерного распределения поглощенной дозы в патологическом очаге.

На сегодняшний день использование быстрых нейтронов для борьбы с радиорезистентными формами злокачественных опухолей получило поддержку в 28 специализированных центрах мира [3]. Анализ существующих статистических данных показывает [35], что к 2001 г на различных установках быстрых нейтронов прошли курс лечения ~ 40000 больных. Для сравнения за тот же период времени терапию протонами осуществили ~ 67100 пациентов.

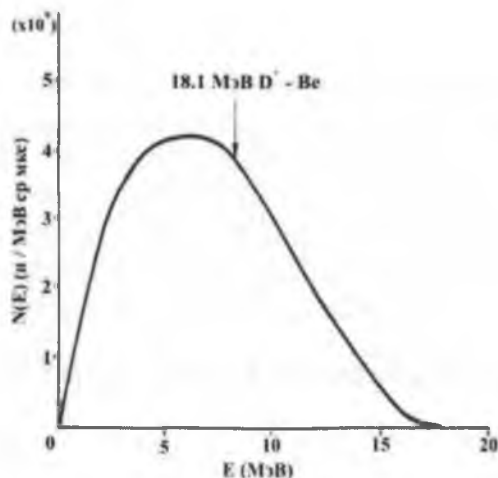
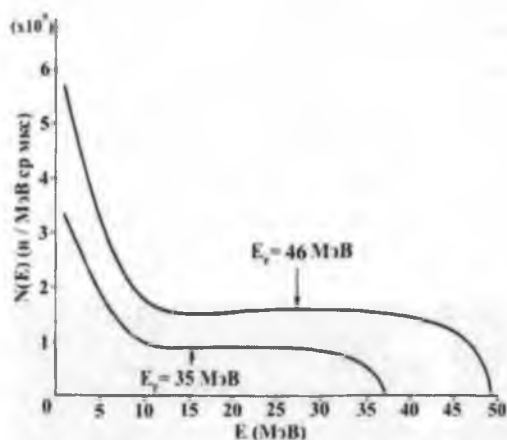


Рис. 2. Спектры нейтронов под углом 00 из толстой ⁹Ве-мишени, бомбардируемой дейтронами.



3. Спектры нейтронов под углом 0° из толстой ⁹Ве- мишени, бомбардируемой протонами с энергиями 35 и 46 Мэ.

К сожалению, после нескольких десятилетий клинической практики следует отметить, что только отдельные виды злокачественных опухолей эффективно поддаются лечению методами НСТ. Наилучшие результаты получены при лечении рака слюнных желез. Клинические исследования демонстрируют статистически заметное улучшение в локально-региональном контроле (56% для нейтронов против 17% для γ -квантов), однако без существенного увеличения общей статистики выживаемости [36]. Последнее, обычно, объясняется тем, что к нейтронной терапии прибегают обычно при запущенных стадиях болезни, а смертность – наличием отдаленных метастазов. Подобная статистика наблюдается и для некоторых других локализаций опухолей.

В табл. 1 и 2 из [8] приведены наиболее крупные центры, где проводилась терапия быстрыми нейтронами и некоторые параметры установок. Цифры в скобках означают энергию протонов или дейтронов в МэВ, E_{aver} – средняя энергия нейтронов.



Таблица 1

Источники быстрых нейтронов низких энергий

Место	Страна	Источник	E_{aver} , МэВ
Обнинск	Россия	Реактор	0.8
Гарчинг	Германия	Реактор	1.8
Челябинск	Россия	d(0.5)+Be	14.3
Томск	Россия	d(14)+Be	5.9
Минск	Беларусь	d(14)+Be	5.9
Эссен	Германия	d(14.3)+Be	6.0

Таблица 2

Источники быстрых нейтронов высоких энергий

Место	Страна	Источник
Орлеан	Франция	p(34)+Be
Пекин	Китай	p(35)+Be
Детройт	США	d(50)+Be
Сиэтл	США	d(50)+Be
Сеул	Южная Корея	d(50)+Be
Ницца	Франция	p(60)+Be
Лаувин	Бельгия	p(65)+Be
Батавия	США	p(66)+Be
Фэйр	Южная Африка	p(66)+Be

Постоянный поиск эффективных методов лечения онкологических заболеваний привел к заметному прогрессу в разработке, создании и внедрении компактных, относительно недорогих источников нейтронов, высокотехнологичного оборудования, компьютерных технологий и т.д. Так, например, современные медицинские установки — изоцентрические, т.е. пучок может выводиться под любым углом к горизонтальной плоскости. Компьютерный томограф предварительно анализирует опухоль, «рисует» ее профиль, оценивает состояние и определяет дозировку пучка для каждого участка. Установки снабжены системой компьютерного контроля дозового поля во время облучения и соответствия облучения заранее заданным параметрам. Терапевтический стол, на котором размещается пациент, автоматически устанавливается практически в любое нужное положение и сохраняет его в течение заданного интервала времени.

Поскольку лучевая терапия, использующая любой вид ионизирующих источников, оказывает как полезное, так и вредное воздействие на организм (аналогичная проблема существует и при медикаментозном лечении). Для уменьшения негативного влияния излучения на здоровую биологическую ткань или жизненно важные органы пациента, применяют различные устройства, изменяющие форму поля облучения [5]. Наиболее конкурентноспособными из них являются многопластинчатые (многостержневые)



коллиматоры. Полностью автоматизированные, управляемые компьютером устройства, позволяют формировать проходное отверстие для излучения и довольно точно отображать поперечное сечение опухоли. Они позволяют в определенной мере преодолеть один из основных недостатков существующей РТ – отсутствие достаточной избирательности воздействия излучения на злокачественные очаги особенно в тех случаях, когда опухоль имеет сложную или множественную форму. Такое оборудование изготавливается специализированными фирмами многих стран, в том числе и в России [37]. На рис. 4 показан общий вид одного из таких коллиматоров (слева) и его возможность обеспечивать радиационное поле сложной конфигурации (справа) [37].

4. ИЗЛУЧЕНИЕ РЕАКТОРОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ

Параллельно с развитием установок для нейтронной терапии, работающих на базе ускорителей протонов и дейтронов, развивалась и совершенствовалась технология лечения различных новообразований на выведенных нейтронных пучках специализированных ядерных реакторов. Многолетние клинические испытания, проведенные в радиологических центрах разных стран, показали, что нейтроны ядерных реакторов (со средней энергией около 1 МэВ), могут рассматриваться как надежные источники излучения для дистанционной НСТ и ГНТ. Недостатком реакторных нейтронов является малая глубина проникновения в биологическую ткань, т.е. они не способны воздействовать на глубокозалегающие опухоли. Максимум поглощенной дозы приходится на поверхностный слой ткани толщиной ≤ 20 мм. Это заметно ограничивает область применения реакторных нейтронов в терапии онкологических больных, поскольку существует риск получения пациентом поверхностных радиационных ожогов.



Рис. 4. Многопластинчатый коллиматор.

Отметим, что при проведении лучевой терапии на реакторах, пучок частиц выводят в процедурный бокс с помощью сложной коллимационной системы. Она состоит из: а) модификатора спектра, сдвигающего быстрые нейтроны в нужную область энергий; б) коллиматора, собирающего рассеянные в модификаторе или воздухе нейтроны и направляющего их в канал вывода пучка; в) нейтронных и γ -фильтров, поглощающих тепловые нейтроны и γ -излучение. Система позволяет формировать поле облучения по энергии, соотношению компонентов поглощенной дозы нейтронов и γ -излучения, геометрическому сечению. Сведения о составе и параметрах некоторых коллимационных систем можно найти в работах [14,15,18].



4.1. Быстрые нейтроны реактора для гамма-нейтронной терапии

В клинической практике процедура ГНТ может осуществляться пучком нейтронов реактора, в котором всегда имеется примесь γ -квантов. В качестве примера практического использования пучка реакторных нейтронов для терапии опухолей взят, уже выведенный из эксплуатации, ядерный реактор БР-10 (Обнинск, Россия) [2], система коллиматоров и фильтров которого формировала достаточно широкий спектр нейтронов со средней энергией порядка 0.8 МэВ. В табл. 3 даны параметры пучка нейтронов горизонтального терапевтического канала реактора БР-10. Видно, что плотность потока быстрых нейтронов, мощность дозы и размеры пучка существенным образом зависят от расстояния от центра активной зоны реактора.

Таблица 3

Характеристики терапевтического пучка реактора БР-10

Расстояние от центра активной зоны, м	Плотность потока, $\text{н}\cdot\text{см}^{-2}\cdot\text{с}^{-1}$	Мощность дозы нейтронов, сГр/мин	Мощность дозы γ -излучения, сГр/мин	Диаметр пучка, см
Выход канала, 3.0	$3.00\cdot 10^9$	380 ± 30	17 ± 3	5.0
Место пациента, 10.0	$0.22\cdot 10^9$	28 ± 2	3 ± 1	13.0

Начиная с 1985 г., курс комбинированной ГНТ на реакторе БР-10 успешно прошли более 500 больных со злокачественными опухолями гортани, полости рта, молочной железы, остеогенными саркомами и т.д. Значительную долю больных составляли лица, уже получившие тот или иной вид терапии, оказавшийся неэффективным. Процесс лучевого лечения строился на комбинированном использовании гамма-излучения и нейтронов, как правило, при 20-30% вкладе нейтронов в суммарную очаговую дозу. Типичная длительность экспозиции – 10-20 минут. Результаты лечения показали, что пятилетняя выживаемость пациентов с раком гортани, при использовании комбинированной ГНТ повышается с 66.7% до 89.5% по сравнению с традиционной фотонной терапией. Для опухолей молочной железы эти цифры составляют 43.9% и 65.2%, соответственно. Положительный эффект достигался не только за счет лучевого воздействия, но и за счет перехода опухоли в операбельную форму с последующим хирургическим вмешательством.



4.2. Пучки нейтронов и γ -излучения для раздельной фотоннонейтронной терапии

В случае раздельной ГНТ доброкачественная или злокачественная опухоль сначала активируется каким-либо γ -излучателем (как правило тормозным пучком γ -квантов ускорителя электронов), а затем пучком терапевтических нейтронов на другой установке. Для примера рассмотрим результаты ГНТ в Уральском центре нейтронной терапии (Россия) [3], где с 1997 г. начаты исследования по нейтронной тематике. В качестве источника быстрых нейтронов использовался $T(d,n)^4He$ генератор НГ-12 с потоком $1.5 \cdot 10^{12}$ н/с. С 2003 по 2005 годы проведена модернизация комплекса, в результате которой на выходе ускоряющей трубки увеличено напряжение с 200 до 250 кВ и ток с 1 до 30 мА. При этом интенсивность потока нейтронов возросла в 3.5 раза, а пропускная способность увеличилась до 250-300 человек в год. Указанный источник генерирует нейтроны со средней энергией 10-12 МэВ. Средняя энергия в свободном пространстве 10.5 МэВ, на глубине 5 см тканезквивалентного фантома – 7.8 МэВ. Доля γ -излучения в суммарную дозу для воздуха 4-8%. Неоднородность распределения доз рабочей части пучков (по сечению пучков) не превышает 20%. Расстояние от источника до облучаемой поверхности 105 см. Внедрен оригинальный набор из 16 коллиматоров, обеспечивающих реализацию практически всех возможных схем нейтронного компонента. Ослабление нейтронного пучка биологической защитой бокса для облучения составляет 500-1500.

Курс ГНТ начинался с этапа облучения фотонами на гамма-терапевтических аппаратах «Рокус-М», «Агат-Р» или медицинских ЛУЭ «Philips SL-15», «Philips SL-20». В конце первого этапа расщепленного курса, либо после 10-14 дневного перерыва начиналась нейтронная терапия. Облучение проводится в режиме мультифракционирования с разовой дозой облучения 0.3 Гр два раза в день, с интервалом между фракциями не менее 3 часов. Суммарная доза 2.4 Гр достигалась равными порциями за 8 сеансов (по относительной биологической эффективности соответствует 14.4 Гр γ -излучения). Время сеанса облучения 15-20 минут. Вклад нейтронов в суммарную дозу составлял \sim 18-25%. После окончания курса нейтронного облучения (в зависимости от полученного результата) может быть продолжена фотонная терапия, либо при отсутствии реакции со стороны опухоли проведено радикальное оперативное вмешательство.

За время с 1997 по 2007 гг. курс ФНТ в центре прошли 589 больных с местнораспространенными злокачественными новообразованиями области головы и шеи 3-4 стадии заболевания. Возраст больных колебался в пределах 9-79 лет. Результаты лечения у 270 пациентов, получивших лечение до модернизации комплекса, следующие. Однолетняя выживаемость больных, прошедших курс ФНТ, составила 95%, трехлетняя – 86%, пятилетняя – 78%. Безрецидивная выживаемость оказалась равной – 88, 58 и 48% соответственно. Рецидивы заболевания в большинстве случаев возникали в первые два года после окончания лечения. Заметно хуже оказались результаты терапии аналогичных больных по традиционным методикам. Наглядное представление об общей и безрецидивной выживаемости пациентов за период от 1 до 5 лет при ФНТ и ФТ дано на рис. 5 [3]. Из рисунка видно, что более высокая эффективность лечения достигается методом ФНТ. В 2005-2007 гг. ФНТ прошли 283 пациента. Однолетняя общая



выживаемость в этой группе составила 98%.

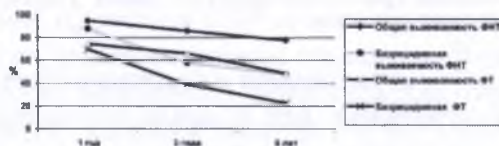


Рис. 5. Общая и рецидивная выживаемость при фотоннейтронной и фотонной терапии [3].

Результатом работы центра стало заметное увеличение перечня болезней, с которыми пациенты направляются в центр. В частности, ФНТ проходят больные с опухолями верхней трети пищевода, раком молочной железы, саркомами и метастазами в ребрах. В дальнейшем планируется экстраполировать данную методику для лечения злокачественных новообразований предстательной железы, опухолей наружных половых органов, солитарных метастазов в печени, рецидивов рака прямой кишки и т.д.

5. НЕЙТРОНЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ

Концепция НЗТ была предложена в 1936 году Гордоном Ло Чером [38]. Она основана на фундаментальном различии между нормальными и раковыми клетками – повышенной скорости роста и деления последних. Это означает, что раковые клетки поглощают значительно большее количество веществ, необходимых для репликации клеток. Таким образом, соединения, представляющие собой клеточные «строительные блоки» (главным образом предшественники нуклеиновых кислот, а также аминокислоты и пептиды или их аналоги) будут поглощаться преимущественно раковыми клетками. Это открывает возможность селективной доставки в опухоль малых количеств определенных элементов, например, сильных поглотителей нейтронов. Наиболее вероятными химическими элементами, которые следует доставить в раковые клетки, считаются ^{157}Gd и ^{10}B из-за чрезвычайно высокого сечения поглощения тепловых нейтронов (254000 ± 815) барн для ^{157}Gd и (3837 ± 9) барн для ядра ^{10}B [39] и возникающего в результате реакции вторичного излучения и частиц, разрушающих эти клетки.

В реакции захвата нейтрона ядром ^{157}Gd [12,15] образуются электроны внутренней конверсии, рентгеновское и жесткое фотонное излучение, а также Оже электроны. Энергия ядерной реакции 7.94 МэВ. Пробег вторичного излучения, за исключением фотонов, в биологической ткани, составляет ≤ 50 мкм от точки реакции, т.е. практически локализуется в той области ткани, где находятся ядра ^{157}Gd . Данный процесс приводит к смерти опухолевых клеток. На начальном этапе исследований высокая токсичность свободных, т.е. не связанных в комплексы неорганических солей гадолиния, препятствовала их использованию в терапевтических целях. Новый интерес к концепции ГНЗТ возник вначале 1990-х с введением в практику Gd-содержащих препаратов для магниторезонансной контрастной диагностики [40]. Параллельно аналогичные исследования проводились в различных радиологических научных центрах, где удалось синтезировать ряд перспективных фармпрепаратов на основе ^{157}Gd . В настоящее время возможность радиобиологического применения различных Gd-содержащих соединений интенсивно изучается.



Несмотря на определенные успехи ГНЗТ, в реальной клинической онкологии практически единственным рабочим химическим инструментом для НЗТ пока остаются два соединения на основе изотопа ^{10}B [40]. Это гидроксифенилаланин (ВРА) и меркаптоклозо-додекаборат натрия (BSH). Соединения относятся ко второму поколению БНЗТ препаратов.

В случае взаимодействия нейтрона со стабильным изотопом ^{10}B идут реакции:



Сечения этих процессов существенным образом зависят от энергии падающих нейтронов. Поэтому, для достижения максимального выхода вторичных частиц необходимо гарантировано иметь тепловые нейтроны. Вероятность, при которой ядро лития образуется в возбужденном (основном) состоянии, составляет 94% (6%). Возбуждение снимается испусканием γ -квантов с энергией 477.6 кэВ. Образующиеся при этом α -частица (ЛПЭ ~ 100 кэВ/мкм) и ядро отдачи ^7Li тормозятся на длине ~ 9 и ~ 5 мкм соответственно. Поскольку размер клетки ~ 10 мкм, то энергии ядерной реакции в основном выделяется в пределах той клетки, которая содержала ядра бора, поглотившие нейтрон. Это и приводит к ее гибели. Чем выше концентрация ядер ^{10}B в раковой клетке по сравнению со здоровой, тем выше избирательное поражение клеток злокачественных новообразований.

Путь внедрения БНЗТ для лечения доброкачественных и злокачественных новообразований оказался не простым. В 1951 году было впервые показано, что определенные соединения бора позволяют получить более высокую концентрацию ^{10}B в клетках раковой опухоли по сравнению со здоровой клеткой. В течении 1950-х и в начале 1960-х гг. в Брукхевене и Массачусетсе (США) на специально построенных медицинских реакторах проведены первые клинические испытания технологии БНЗТ [13,14]. Эти исследования продемонстрировали нецелесообразность применения данного метода для лечения и поэтому были прекращены. Причина, как выяснилось впоследствии, заключалась в низкой концентрации бора в клетках опухоли.

Несмотря на неудачу, интенсивные поиски новых соединений для БНЗТ продолжались и вскоре были достигнуты заметные успехи в синтезе эффективных радиофармпрепаратов (РФП), содержащих изотоп ^{10}B . Полученные соединения создавали концентрацию искомого изотопа в опухолевой ткани до 40 мкг/г, что в 3,5 раза больше, чем в здоровой ткани. Такая концентрация позволяла сделать вклад фонового облучения приемлемо малым и обеспечить возможность избирательного поражения раковой опухоли. В 1994 году лечения пациентов с глиобластомой мозга на реакторах в Брукхевене и Массачусетсе возобновились. В 1997 году клинические испытания начались в Голландии, в 1999 году – в Финляндии. В дальнейшем, к этим работам подключились в Англии, Австралии, Аргентине, Италии, Германии, Швеции, России [13-15].

Первоначально БНЗТ тесно ассоциировалась с лечением опухолей головного мозга. Однако результаты, полученные за последние 10-15 лет в различных медицинских центрах, открыли новые возможности применения метода [4]. Это, в частности, касается



лечения злокачественной меланомы – высоколетального заболевания, резистентного к существующим методам лечения. От этой болезни только в США умирает свыше 4000 пациентов в год. Использование БНЗТ для ее лечения дает эффект на уровне 80-90% при пятилетней выживаемости. Таким образом, технология БНЗТ является перспективным методом лечения многих других заболеваний, таких как рак толстой и прямой кишки, простаты, молочной железы, легких, полости рта, щитовидной железы и прочих недугов. Возможно также и неонкологическое применение – лечение ревматического артрита и других заболеваний.

5.1. Практическая реализация бор-нейтронзахватной терапии

Методика БНЗТ состоит в том, что соответствующие РФП, введенные в организм пациента, разносятся током крови по телу и (в силу биологических особенностей живой ткани) концентрация ^{10}B оказывается в несколько раз выше в пораженных тканях или органах, чем в здоровых. Это обеспечивает возможность избирательного поражения раковой опухоли. Таким образом, в отличие от традиционной лучевой терапии, лечение злокачественных образований БНЗТ осуществляется, прежде всего, за счет взаимодействия нейтрона с соответствующим изотопом, сконцентрированным в опухоли, а не простым нацеливанием пучка.

Для успешного применения БНЗТ, прежде всего, следует учитывать взаимодействие тепловых нейтронов с химическими элементами, составляющими тело человека. В основном это водород, кислород, углерод и азот. В частности, ядерные реакции $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ и $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$ приводят к появлению ядер отдачи и γ -квантов. Хотя сечение 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 «фоновое» облучение протонами отдачи и γ -квантами вносит значительный вклад в поглощенную дозу. Этот фактор необходимо рассматривать при определении дозы радиации, поглощенной здоровыми тканями. Для того, чтобы уменьшить влияние «фонового» облучения, необходимо обеспечить максимально возможную концентрацию бора в клетках раковой опухоли. Сечение захвата тепловых нейтронов основными элементами, составляющих ткани человека и масса изотопа в ткани приведены в табл. 4 [40].

Положительным фактором тепловых нейтронов является то, что нейтроны такой энергии не приводят к тяжелым радиационным повреждениям окружающих тканей за счет протонов отдачи, образующихся при их взаимодействии с атомами водорода. В то же время слабая проникающая способность тепловых нейтронов ограничивает возможность их применения, позволяя обрабатывать опухоли с глубиной залегания не более 2 см. Для обработки новообразований с большей глубиной залегания используют эпитепловые нейтроны. Чем выше их средняя энергия, тем больше глубина проникновения.

Взаимодействие нейтронов с биологической тканью неизбежно приводит к радиационному поражению здоровых клеток в процессе торможения и захвата нейтронов при их прохождении от поверхности тела до опухоли. Уже на глубине 10 см поток эпитепловых нейтронов уменьшается почти в 10 раз относительно первичного пучка, а тепловые нейтроны полностью экранированы.



Таблица 4

Масса изотопа в ткани человека и сечение захвата тепловых нейтронов

Изотоп	Сечение захвата, барн	Масса изотопа в ткани человека, %
¹ H	0.333	10.00
¹² C	0.0035	18.00
¹⁴ N	1.83	3.00
¹⁶ O	0.00019	65.00
²³ Na	0.43	0.11
²⁴ Mg	0.0053	0.04
³¹ P	0.18	1.16
³² S	0.53	0.20
³⁵ Cl	32.68	0.16
³⁹ K	2.1	0.20
⁴⁰ Ca	0.4	2.01
⁵⁶ F	2.57	0.01

На глубине 7 см доза, поглощенная в здоровой ткани, составляет более 30% дозы в опухоли, на глубине ~10 см они сравниваются, т.е. здоровые клетки разрушаются столь же интенсивно, как и раковые. Таким образом, реальное воздействие внешних пучков эпитепловых нейтронов при терапии онкологических заболеваний ограничено слоями биологической ткани < 10 см [12]. Для эффективного лечения злокачественных новообразований требуется, чтобы источник эпитепловых нейтронов генерировал за сеанс облучения порядка 10^{12} - 10^{13} н/см². При этом минимальное время облучения пациента достигается при плотности потока нейтронов $\geq 10^9$ н·см⁻²·с⁻¹. Плотность $5 \cdot 10^8$ н·см⁻²·с⁻¹ также приемлема, но приводит к заметному увеличению времени облучения [14]. Цитируемые величины плотности потока нейтронов в существенной степени ограничивают круг ядерных реакторов, пригодных для использования в БНЗТ. Еще одной особенностью традиционной НЗТ является наличие в терапевтическом пучке нейтронов сопутствующего фона γ -квантов и быстрых нейтронов, усугубляющих радиационную нагрузку на здоровые ткани. Применяемые меры по подавлению сопутствующего фона: использование касательных горизонтальных каналов реакторов, фокусировка нейтронного пучка, фильтрация фоновых γ -квантов и быстрых нейтронов позволяют только минимизировать сопутствующие дозовые нагрузки, но не устраняют полностью этот вредный побочный эффект.

Актуальность задачи БНЗТ обусловила интенсивные исследовательские работы в этом направлении. Над разработкой и внедрением в практику НЗТ работают в 47 странах мира [15]. Целесообразность развития наукоемкой и дорогостоящей технологии связана с тем, что она ориентирована на лечение таких видов злокачественных опухолей, как например, глиобластомы мозга, анапластические астроцитомы или метастазы меланомы, которые практически не поддаются никаким другим методам. При этом ставка



делалась на эпитепловые нейтроны, которые, замедляясь до тепловых энергий в тканях черепа и мозга, обеспечивали максимум терапевтической дозы в опухоли. Новыми потенциальными областями применения БНЗТ являются также лечение рака шеи, печени, а также неопухолевых заболеваний локализованной природы, таких как ревматоидные артриты и пр.

Самые впечатляющие результаты лечения злокачественных новообразований получили [4] итальянец Пинелли и японец Хатанака. В Италии разработали технологию лечения рака печени: ее вырезают у больного пациента, облучают в реакторе и реимплантируют обратно. Таким способом, в частности, успешно пролечили больного с 14 метастазами в печени, хотя подобный диагноз — это смертный приговор без права отсрочки. Профессор Хатанака проводил экспериментальное лечение безнадежных больных с опухолями мозга 3-4 стадии. Он вскрывал им черепа, удалял порядка 70% опухоли, насыщал оставшуюся часть боросодержащим препаратом и облучал хирургическое поле пучком очень медленных нейтронов с энергией ниже комнатной температуры и добивался практически полного излечения.



Рис. 6. Избирательное поражение опухоли при БНЗТ.

Наглядную картину избирательного поражения раковых клеток мозга можно видеть на рис. 6. На рис. 7 дано распределение потоков тепловых и эпитепловых нейтронов по глубине в тканезквивалентном фантоме головы человека [12]. Видно, что эпитепловые нейтроны, входя в ткань, создают радиационное поле с максимумом теплового потока на глубине 2-3 см, которое затем экспоненциально падает. Глубину проникновения можно увеличить, поднимая среднюю энергию эпитепловых нейтронов.

Многие специализированные ядерные реакторы, имеющие пучки нейтронов высокого качества и соответствующее оборудование для проведения БНЗТ, применялись и



используются в настоящее время для лечения пациентов со злокачественными опухолями [13-15]. В табл. 5 из [15] перечислены ядерные реакторы, проводившие лечение злокачественных опухолей методом НЗТ, и количество пролеченных пациентов к 2005 году.



Рис. 7. Сравнение распределения потока тепловых и эпитепловых нейтронов по глубине в фантоме.

Таблица 5

Реакторы, проводившие курс НЗТ

Реактор, город, страна	Дата, период	Количество пациентов
HTR, Мусаши, Япония; JRR, KUR, Киото, Япония	С 1968	>500 к настоящему моменту
HFR, Петтен, Нидерланды	1997-2005	26
LVR-15, Ржеж, Чешская Республика	2001-2005	5
BMRR, Брукхейвен, США	1994-1999	33
MITR-II, M67 MIT, США	1996-1999	20
MITR-II, FCB MIT, США	2001-2005	5
AB, Студсвик, Швеция	2001-2005	30
Fir1, Хельсинки, Финляндия	1999-2005	21

Одна из лучших зарубежных установок для нейтронной терапии – FCB MIT [13,41] находится в Массачусетсе (США), где создан национальный центр по исследованию и разработке методов БНЗТ. Здесь имеются выведенные пучки тепловых и эпитепловых нейтронов с плотностью потока $5 \cdot 10^9 \text{ н} \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ и $(3,2 \div 4,6) \cdot 10^9 \text{ н} \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ соответственно. Диаметр облучаемой площади $8 \div 16 \text{ см}$.

Многие страны активно разрабатывают современные реакторные установки медицинского назначения. В частности, создается реактор IRT-2000 (Болгария) [15]. В России существует программа реконструкции экспериментального оборудования ГЭК №7 реактора ИР-8 и ИРТ-2500 [15]. Каналы для лечения онкологических больных закладываются на новой проектируемой установке «Рута», рассматривается возможность



использования для НЗТ тяжеловодного реактора ТВР-50 [15,18]. Завершен проект малогабаритной реакторной установки «МАРС», [18], которая предназначена для лечения онкологических больных в госпитально-стационарном режиме. В настоящем состоянии проектной проработки предполагается обеспечить вывод двух пучков для проведения НЗТ и ГНТ. На базе реактора ВВРц [2] проведены расчеты характеристик пучков нейтронов горизонтального канала ГК-1 реактора ВВРц и «Ниши Экспериментальных Устройств (НЭУ)». Разработан проект высокотехнологичного медицинского комплекса для НТ и НЗТ с пропускной способностью не менее 200 пациентов в год. Считается, что параметры пучков нейтронов реактора «МАРС» и НЭУ ВВРц не уступают лучшим мировым аналогам. В качестве примера приведем характеристики нейтронов, генерируемых НЭУ ВВРц [2]:

- для дистанционной лучевой терапии:
 - а) широкий энергетический спектр, близкий к спектру деления, со средней энергией ~ 1 МэВ;
 - б) плотность потока быстрых нейтронов с энергией > 0.5 МэВ $\sim 3 \cdot 5 \cdot 10^8$ н·см⁻²·с⁻¹;
 - в) γ -составляющая дозы не превысит 15%;
- для НЗТ поверхностно расположенных опухолей:
 - а) плотность потока тепловых нейтронов $> 5 \cdot 10^9$ н·см⁻²·с⁻¹;
 - б) вклад быстрых нейтронов < 106 н·см⁻²·с⁻¹;
 - в) вклад γ -составляющей в дозу не выше 5-10%;
- для НЗТ глубокорасположенных опухолей:
 - а) плотность потока эпитепловых нейтронов с энергией от 10 кэВ до 0,1 МэВ $\sim 5 \cdot 10^9$ н·см⁻²·с⁻¹ (флюенс тепловых нейтронов в опухолевой ткани 10^{12} н·см⁻²);
 - б) γ -составляющая дозы не более 10%;
 - в) плотность потока быстрых нейтронов < 108 н·см⁻²·с⁻¹.

5.2. Характеристики нейтронных пучков для нейтронзахватной терапии

В результате многолетних усилий исследователей многих стран выработаны определенные требования к радиационным характеристикам поля излучения нейтронов, степень выполнения которых характеризует качество данного пучка по отношению к НЗТ. Конкретные значения радиационных характеристик рассматривают как критерии качества (КК), позволяющие сравнивать и ранжировать различные пучки. КК делятся на первичные и вторичные. Первичные КК в литературе называют критерии «в фантоме». Они характеризуют воздействие излучений на орган или ткань. Вторичные КК - критерии «в воздухе». Они относятся собственно к излучению пучка, предназначенного для НЗТ.

Основными параметрами, которые признаны мировым сообществом эталонными, традиционно считаются критерии, предложенные более 30 лет назад [42] сотрудниками Массачусетского технологического института (MIT, США). Это [43]:



- «Предельная глубина выигрыша» AD (“advantage depth”) – глубина «х» в ткани, на которой доза в опухоли становится равной максимальной дозе в ткани. Величина AD характеризует глубину, на которой пучок оказывает эффективное терапевтическое действие на клетки опухоли;
- «Выигрыш» AR (“advantage ratio”) – отношение дозы в опухоли к дозе в здоровой ткани, проинтегрированное по глубине от поверхности до AD. AR характеризует способность данного терапевтического пучка обеспечить максимальную дозу облучения опухоли при минимальной дозе облучения здоровых тканей;
- ADDR (“advantage depth dose rate”) – мощность дозы в опухоли на предельной глубине «выигрыша» $D_{tumor}(AD)$. ADDR характеризует требуемую дозу облучения опухоли в приемлемое с точки зрения терапии время.

В табл. 6 [43] представлены величины первичных КК для нейтронных пучков некоторых реакторов, ориентированных на БНЗТ. Приведенные значения получены для одинаковых концентраций ^{10}B в опухоли и ткани, принятых обычно при сопоставлении характеристик пучков (65 и 18 мкг/г соответственно).

Таблица 6

КК «в фантоме» и соответствующие характеристики пучков

Реактор	FCB MIT США	Espoo Фин.	HFR Гол.	ТАПИРО Италия	МАРС Россия	НЭУ ВВРц Россия
AD, см	9.3	9.0	9.7	9.7	7.9-8.8	8.9
AR	6.0	5.8	5.4	5.2	5.2-5.5	5.5
ADDR, сГр/мин	172	45	19	25	33-35	76

Из табл. 6 видно, что характеристики «в фантоме» для действующих и проектируемых установок близки к эталонным. Большое значение ADDR для FCB MIT обусловлено относительно большой мощностью этого реактора (данные представлены для 6 МВт) и применением конвертора тепловых нейтронов.

Тепловые нейтроны имеют большую величину AR из-за относительной низкой величины дозы фонового облучения. Высокоэнергетические нейтроны имеют малую величину AR и AD, поскольку радиационная доза от быстрых нейтронов на поверхности тела становится сравнима с терапевтической дозой от ^{10}B . Пучки эпитепловых нейтронов представляют собой оптимальный выбор, обладая относительно высокими значениями AR и AD.

В отличие от первичных КК, однозначно определяемых и легко сопоставимых, вторичные КК достаточно вариабельны и по номенклатуре, и по величинам составляющих функционалов. Тем не менее, на выходе пучка в качестве вторичных КК принимают следующие достаточно общепринятые величины [43]:

Φ_{tot} – плотность полного потока нейтронов;

Φ_{epi} – плотность потока эпитепловых нейтронов в требуемом энергетическом интервале;



Φ_{therm} – плотность теплового потока;

J_{epi}/Φ_{epi} – отношение аксиального тока эпитепловых нейтронов к плотности эпитеплового потока;

D_{fast}/Φ_{epi} – относительная величина дозы быстрых нейтронов;

D_{γ}/Φ_{epi} – относительная величина дозы гамма-излучения.

Сопоставление некоторых существующих (первые 4 и последняя колонка) и проектируемых (5-7 колонки) пучков по вторичным КК [43] приведено в табл. 7. Среди представленных проектируемых пучков для НЗТ можно использовать только пучки медицинского реактора «Марс» и «НЭУ ВВРц». Что же касается реактора ТВР-50 и горизонтального канала ГК-1 реактора ВВРц, то их пучки ориентированы на применение в НСТ.

Таблица 7

Характеристики пучков некоторых существующих и проектируемых реакторов

Реактор	FCB MIT США	Espoo Фин.	HFR Гол.	ТАПИРО Италия	МАРС Россия	ТВР-50 Россия	НЭУ ВВРц Россия	ГК-1 ВВРц Россия
$\Phi_{epi},$ 10^9 $см^{-2}с^{-1}$	4.2	1.1	0.33	0.8	0.9-1.5	2.9	2.4	5.0
$D_{\gamma}/\Phi_{epi},$ 10^{-11} $сГр \times см^2$	1.3	0.5	10	4.1	1.5-5.4		0.46	
$D_{fast}/\Phi_{epi},$ 10^{-11} $сГр \times см^2$	4.3	2.0	8.6	3.9	12-33		5.7	
D_{fast}/Φ_{epi}	0.84			0.69	0.75-0.77	0.96	0.70	0.97

6. НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ УСТАНОВОК ДЛЯ НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ

В 2011 г. в России состоялся физический пуск экспериментального генератора нейтронов для дистанционной нейтронной и НЗТ [44]. Оборудование не имеет аналогов не только в России, но и в мире. Компактный генератор, в отличие от традиционных крупногабаритных, имеет размеры 1 м в длину и 40 см в ширину. Главное преимущество установки то, что она может находиться практически в любой клинике лучевой терапии. Следующий этап реализации проекта стартует уже через год, когда на базе доработанного в ходе медико-биологических испытаний НГ начнется конструирование медицинской установки, а также подготовка к выпуску опытного образца, который станет серийным прототипом.

Одним из перспективных методов, отвечающих требованиям увеличения эффекта радиационного воздействия и пространственно-временной оптимизации терапии, может



в недалеком будущем стать НЗТ очень холодными и ультрахолодными нейтронами с кинетической энергией ниже 10^{-4} и 10^{-7} эВ соответственно [12]. Уникальная особенность таких нейтронов – способность испытывать полное отражение от поверхности конденсированного вещества при любом угле падения и перемещаться по гибким нейтроноводам-катетерам. Отсутствие в пучке γ -излучения и быстрых нейтронов открывает новые возможности лечения злокачественных образований. Уже сейчас плотности потока ультрахолодных нейтронов, близких к уровню потоков традиционной НЗТ, ожидаются на реакторе FRM-II (ФРГ) $\sim 2 \cdot 10^7$ н·см $^{-2}$ ·с $^{-1}$. Еще большую плотность $\sim 10^8$ н·см $^{-2}$ ·с $^{-1}$ планируют получить на европейском ускорителе заряженных частиц ESS [12]. Несмотря на оптимистические прогнозы, для внедрения метода в клиническую практику НЗТ необходимы детальные расчетно-экспериментальные исследования степени проникновения нейтронов в биологическую ткань, дозы вторичного излучения, возникающие при их взаимодействии с элементами, входящими в ее состав. Кроме того, должна совершенствоваться и технология доставки таких нейтронов к очагу облучения.

В последнее время обсуждается возможность создания специализированных установок с подкритическими сборками (ПКС), которые управляются ускорителями частиц с нейтронопроизводящими мишенями. Интерес онкологов к ПКС связан с тем, что они могут стать эффективным средством для НСТ и НЗТ. Разработки таких систем ведутся во многих странах (Европейский союз, США, Япония, Россия, Китай, Индия и т.д.) [16,45]. В частности, в работе [16] предложен проект установки для проведения НТ и НЗТ, основанный на «подсветке» ПКС заряженными частицами. Выделены две наиболее перспективные «поджигающие» реакции: ${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$ и реакция «скалывания», в которой протоны с энергией 230 МэВ взаимодействуют с мишенью из обедненного урана (0.2% по ${}^{235}\text{U}$). В случае предполагаемого режима работы ПКС ~ 500 час/год, накопленная активность продуктов деления мала, что обеспечивает радиационную безопасность персонала и населения при всех мыслимых авариях, вплоть до подрыва активной зоны.

Концептуальный проект ПКС разработан Аргонской Национальной лабораторией (США) совместно с Национальным научным центром «ХФТИ» (Украина) [45]. Импульсное (среднее) значение потока нейтронов $\sim 10^{16}$ н·см $^{-2}$ ·с $^{-1}$ ($\sim 2.4 \cdot 10^{13}$ н·см $^{-2}$ ·с $^{-1}$). Максимальная величина подкритичности $k_{\text{эфф}} = 0.98$ в любых условиях эксплуатации исключает возможность цепной реакции. Предполагается оснастить ПКС источником холодных и ультрахолодных нейтронов, а также зеркальными нейтронводами для их транспортировки. На ПКС планируется не только нарабатывать более 50 видов радионуклидов медицинского назначения, но и проводить лечение онкологических больных методами нейтронной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия область ядерной медицины, использующая нейтроны для терапии, активно развивается. Эта высокотехнологичная методика ориентирована на лечение таких видов злокачественных новообразований, которые практически не поддаются никаким другим методам терапии. Поэтому важнейшей задачей, имеющей огромное медико-социальное значение, является:



- разработка и введение в эксплуатацию компактных источников терапевтических нейтронов малой мощности, которые могут быть размещены в любой онкологической клинике;
- получение стабильных пучков тепловых, эпитепловых и быстрых нейтронов различной геометрической конфигурации, достаточной интенсивности и малым вкладом других видов излучений;
- создание на базе интенсивных источников нейтронов медицинских комплексов, оснащенных современным оборудованием;
- внедрение современных систем компьютерного построения трехмерной модели опухоли, прилежащих органов и структур с целью определения границ злокачественных новообразований, а также методик расчета наиболее эффективных полей и доз излучения;
- создание высокопроизводительных систем автоматизированного контроля дозового поля во время облучения и соответствия облучения заранее заданным параметрам;
- разработка теоретических моделей и экспериментальных методик, способных прогнозировать реакцию опухолей и организма конкретного пациента на облучение и тем самым индивидуализировать лечение;
- организация серийного выпуска дозообразующих фармацевтических соединений нового поколения, характеризующихся высокой функциональной эффективностью, клинической и радиационной безопасностью.

Литература

1. Каденко И.Н., Асламова Л.И., Безшейко О.А. и др. Лучевая терапия — вчера, сегодня, завтра. [http:// www.klinikum-kiew.com.ua/technologies.phtml](http://www.klinikum-kiew.com.ua/technologies.phtml); Гук И.С., Кононенко С.Г., Пеев Ф.А. О возможности производства медицинского изотопа ^{99m}Tc в Украине // Вестник Харьковского университета. Серия: «Ядра, частицы, поля». — 2010. — №916. Вып.3/47. — С.117-126.
2. Цыб А.Ф., Уляненко С.Е., Мардынский Ю.С. Нейтроны в лечении злокачественных образований / Обнинск: БИСТ,2003. — 112 с.
3. Важенин А.В., Рыкованов Г.Н., Мокичев Г.В. и др. Отдаленные результаты сочетанной фотоннейтронной терапии злокачественных опухолей головы и шеи в Уральском центре нейтронной терапии // Сибирский онкологический журнал. — 2007. — №4(24). — С.44-49.
4. Соухами Р., Тобайс Р. Рак и его лечение / Пер. с англ. — М.: БИНОМ, 2009. — 437 с.
5. Бекман И.Н. Ядерная медицина / Курс лекций. Лекция 7. Лучевая терапия / <http://profbeckman.narod.ru/MED7.htm>
6. Лучевая терапия в Германии. http://www.medical-express.ru/med/kinds-deseases/oncology/radiation_therapy
7. Баранов В.Ю. Изотопы II / М.: Физматлит, 2005. — 727 с.
8. Dan T.L. Jones. Fast neutron therapy. <http://www.canberra.edu.au/IRPS/archives/vol15no2/mempap.html>
9. Catterall M., Bewley D. Fast Neutrons in the Treatment of Cancer / London: Academic Press, 1979.



10. Быстрые нейтроны в онкологии / Под редакцией профессора Л.И. Мусабаевой / Томск: Издательство НТЛ, 2000. – 188 с.
11. Wagner F.N., Koester L., Auberger Th. et al. Fast Neutrons for the treatment of souerficial carcinoma // J. Nucl. Sci. Eng. – 1992. – 110. – P.32-37.
12. Арзуманов С.С., Бондаренко Л.Н., Загрядский В.А. и др. Нейтронзахватная терапия ультрахолодными нейтронами // Атомная энергия. – 2010. – 109;1. – С.19-28.
13. Rolf F. Barth, Jeffrey A. Coderre, et al. Boron Neutron Capture Therapy of Cancer: Current Status and Future Prospects // Clin. Cancer Res. – 2005. – 11(11). – P.3987-4002.
14. Current Status of Neutron Capture Therapy / Vienna: IAEA-TECDOC-1223, 2001. – 302 p.
15. Борисов Г.И. Теоретические и экспериментальные физические методы нейтронзахватной терапии // Физика элементарных частиц и атомного ядра. – 2011. – 42;5. – С.1371-1479.
16. Кураченко Ю.А., Казанский Ю.А., Матусевич Е.С. Подкритические системы для нейтронзахватной терапии // Известия вузов. Ядерная энергетика. – 2008. – №3. – С.47-56.
17. Проскуряков С.Ф., Семеновская И.В., Ужанова В.В. Установки нейтронной радиографии на исследовательских реакторах // Атомная техника за рубежом. – 2011. – №1. – С.16-24.
18. Кураченко Ю.А., Казанский Ю.А., Левченко А.В., Матусевич Е.С. Вывод нейтронных пучков и защита медицинского реактора «Марс» // Известия вузов. Ядерная энергетика. – 2006. – №4. – С.36-48.
19. Mori Y., Muto M. Neutron-Source with FFAG-ERIT // Advances in neutron Capture Therapy. – 2006. – P.360-363; Tahara Y., Abe S., Akiyama Y. et al. A BNCT Neutron Generator using a 30 MeV Proton Beam // Advances in Neutron Capture Therapy. – 2006. – P.327-330.
20. Проскуряков С.Ф., Семеновская И.В., Ужванова В.В. Источники холодных нейтронов на исследовательских реакторах мира // Атомная техника за рубежом. – 2011. – №4. – С.17-32.
21. Скотт Кэмп. Ядерное распространение на основе ускорителей заряженных частиц // Science and global Security. – 2005. – 13. – P.183-207.
22. Culbertson C.N., Green S., Mason A.J. et al. In-phantom characterization studies at the Birmingham Accelerator-Generated epithermal Neutron Source (BAGINS) BNCT facility // Applied Radiation and Isotopes. – 2004. –61. – P.733-738.
23. Hamm R.W, Hamm M.E. How to create a business out of manufacturing linacs // Proc. of EPAC 2006. Edinburgh. Scotland, 2006. – P.1911-1915.
24. Zhang C., Guo Z.Y., Schempp A. et al. Design of a high-current RFQ for neutron production // Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. A521. – 2004. – P.326-331.
25. Skorkin V., Akulinichev S., Andreev A. The high-current deuteron accelerator for the neutron therapy // Proceedings of RuPac-2010, Protvino. – Pussia, 2010. – P.399-401.
26. Кузнецов А.С., Малышкин Г.Н., Макаров А.Н. и др. Первые эксперименты по регистрации нейтронов на ускорительном источнике для бор-нейтронзахватной терапии // Письма в ЖТФ. – 2009. – 53;8. – С.1-6.
27. Корякин С.Н. Разработка фармакокинетической модели индивидуального планирования нейтронзахватной терапии с использованием меченых борсодержащих соединений / Диссертация кандидата биологических наук / Обнинск, 2004. – 130 с.
28. Таскаев С.Ю. Ускорительная концепция нейтронзахватной терапии. 1. Ускорители (обзор) / Препринт ИЯФ 2011-15, Новосибирск, 2011. 19 с.
29. Passive Nondestructive Assay of Nuclear Materials / Edited by D.Reilly, N.Enslein, H.Smith and S. Kreiner, 1991.
30. Gueulette J., Menzel H.G., Pihet P., Wambersie A. Specification of radiation quality in fast neutron therapy: Microdosimetric and radiobiological approach in Fast neutrons and high-LET particles in cancer therapy / R. Engenhart-Cabillic and A. Wambersie, Eds., 1 ed. / Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1998, v. 150. – P.31-53.



31. Cosset J.M., Maher M., Habrand J.L. New particles in radiotherapy: an introduction // *Radiat. Environ. Biophys.* – 1995. – 34. – P.37-39.
32. Maughan R.L., Powers W.E., Blosser H.G. A superconducting cyclotron for neutron radiation therapy // *Med. Phys.* – 1994. – 21. – P.779-785.
33. Lone M.A., Bigham C.B., Fraser J.S. et al. Thick Target Neutron Yields and Spectral Distributions from $^7\text{Li}(dp,n)$ and $^9\text{Be}(dp,n)$ reactions // *Nucl. Instr. and Meth.* – 1977. – 143. – P.331-344.
34. Watermann F.M. et al. Neutron spectra // *Med. Phys.* – 1979. – 6. – P.160-161.
35. Themba Laboratory for Accelerator Based Sciences. <http://www.tlabs.ac.za/medneutronvsproton.htm>
36. Laramore G.E., Krall J.M., Griffin T.W. et al. Neutron versus proton irradiation for unresectable salivary gland tumors: Final report of an RTOG-MRC Randomized clinical trial // *Int. Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics.* – 1993. – 2. – P.235-240.
37. Budtov A.A., Vorogushin M.F., Shishov V.A., Капаев S.V. "ELLUS-6M" Linear Electron Accelerator for Radiotherapy / *Proceedings of RuPac-2010, Protvino, Pussia.* 2010. – P.1-12.
38. Locher G.L. Biological Effects and Therapeutic Possibilities of Neutrons // *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther.* – 1936. – 36. – P.1.
39. Беланова Т.С., Игнатюк А.В., Пашенко А.Б., Пляскин В.И. Радиационный захват нейтронов / М.: Энергоатомиздат, 1986. – 248 с.
40. Сиваев И.Б., Брегадзе В.И. Бор-нейтронзахватная терапия рака. Химический аспект // *Рос. Хим. Ж.* – 2004. – XLVIII, №4. – С.109-125.
41. Harling O.K., Riley K.J. et al. The Fission Converter-Based Epithelial Neutron Irradiation Facility at the Massachusetts Institute of Technology Reactor // *Nuclear Science and Engineering.* – 2002. – 140. – P.223-240.
42. Zamenhof R.G., Murray B.M., Brownell G.L. et al. Boron Neutron Capture Therapy for the treatment of cerebral gliomas. Theoretical Evaluation of the efficiency of various neutron beams // *Med.Phys.* – 1975. – 2. – P.47-60.
43. Кураченко Ю.А., Казанский Ю.А., Матусевич Е.С. Критерии качества нейтронных пучков для лучевой терапии // *Известия вузов. Ядерная энергетика.* – 2008. – №1. – С.139-149.
44. В Обнинске состоялся физический пуск экспериментального нейтронного генератора для нейтронной и нейтронзахватной терапии. <http://www.atommedcenter.ru/news/127-03032011>
45. Источник нейтронов // http://www.kipt.kharkov.ua/kipt_sites/NeutronSource/ ; Заявление о намерении // Урядовий Курьер. №142 от 30.10.2010 г.

NEUTRONS AND ONCOLOGY

*E.L. Kuplennikov, *A.N. Dovbnya, *S.S. Kandybey,
*A.I. Tutubalin, **V.V. Krasilnikov

*National Science Center «KPTI»,
Akademicheskaya St., 1, Kharkov, 61108, Ukraine, e-mail: kupl@kipt.kharkov.ua

**Belgorod State University,
Pobedy St., 85, 308015, Belgorod, Russia, e-mail: kras@bsu.edu.ru

Abstract. The review is devoted to analysis and generalization of investigations which are connected with on applications of thermal, epithermal and fast neutrons used in photon-neutron, neutron-collision and neutron-capture therapy of malignant tumors having fulfilled during some dozens of years in industrialized states. Basic neutron-generating devices used and projected to cure cancer are represented and also parameters of therapeutic beams are described. Besides, there are under consideration techniques of different energy neutrons in clinical oncology and results and treatment efficiency are given. Basic attention is focused onto possibility to use practically some lessons learned of applying neutron beams to therapy of benign and malignant tumors.

Key words: neutron sources, neutron therapy, nuclear reaction, radionuclide, gamma-radiation.