

НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ - ДВАДЦАТЬ ЛЕТ

Л.И. Мусабаева, В.А. Лисин

НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН

В 2004 г. отмечается двадцатипятилетие со дня образования Научно-исследовательского института онкологии. В рамках названного юбилея следует отметить и другое немаловажное событие - исполняется 20 лет применения лучевой терапии быстрыми нейтронами со средней энергией 6,3 МэВ у онкологических больных на циклотроне У-120 НИИ ядерной физики Томского политехнического университета.

Следует вспомнить историю этого важного научного направления. В 1979 г. на открытии института в числе многих почетных гостей присутствовал директор Всесоюзного онкологического научного центра академик Н.Н. Блохин, который познакомился с НИИ ядерной физики, НИИ интроскопии, входящими в состав.

Томского политехнического университета и расположенными в непосредственной близости от клиник института онкологии. Наличие в НИИ ядерной физики отечественного циклотрона У—120 решило судьбу научного направления — нейтронной терапии, тем более, что в Советском Союзе данный метод лучевой терапии ранее не применялся.

История применения быстрых нейтронов для лечения злокачественных новообразований достаточно поучительна. Вскоре после открытия нейтрона американский ученый R. Stone предпринял попытку применить быстрые нейтроны для лечения онкологических больных. В серии работ, опубликованных в 1940-1948 гг., показана принципиальная возможность деструкции раковой опухоли под воздействием быстрых нейтронов, о чём свидетельствовал опыт лечения 18 больных, которые впоследствии пережили 5-летний срок наблюдения. Однако излечение сопровождалось наличием у больных лучевых повреждений кожи, подкожной клетчатки и других нормальных тканей, что послужило основанием для выводов о недопустимости применения нейтронной терапии в онкологии.

Прошло более 20 лет после указанных событий. К этому времени были выявлены важные достоинства быстрых нейтронов (плотноионизирующего излучения) по сравнению с редкоионизирующими видами излучений. В Англии в 1970-х гг. радиолог M. Catterall и физик D. Bewley в Хаммерсмите на циклотроне с энергией быстрых нейтронов 8 МэВ проводят клинические испытания, итогом которых явилась первая в мире книга о применении быстрых нейтронов в онкологии. С этого времени на технических циклотронах и генераторах нейтронного излучения создаются в различных странах мира центры нейтронной терапии, из которых около 20 действуют в настоящее время.

Работы по созданию терапевтического канала быстрых нейтронов в НИИ ядерной физики совместно с НИИ онкологии начались в 1980 г. под руководством директоров А.Н. Дидеяко, А.И. Потапова, Б.Н. Зырянова. Непосредственно работами по созданию терапевтического канала быстрых нейтронов руководил зав. циклотронной лабораторией А.И. Комов. Большой вклад в создание терапевтического канала быстрых нейтронов в Томске и проведение предклинических радиобиологических исследований внёс бывший руководитель лаборатории радиобиологии НИИ онкологии профессор В.Н. Летов. В декабре 1983 г. после серии дозиметрических и радиобиологических испытаний пучка быстрых нейтронов 6,3 МэВ был проведен первый сеанс нейтронной терапии онкологической больной. Однако регулярные сеансы нейтронной терапии начались с января 1984 г., поэтому в 2004 г. отмечается двадцать лет с момента начала проведения в институте лучевой терапии быстрыми нейтронами. На первом этапе из-за отсутствия собственного опыта лечения быстрыми нейтронами наблюдался повышенный уровень лучевых реакций нормальных тканей, несмотря на то, что был изучен весь

мировой опыт нейтронной терапии. Ознакомительная поездка в ГДР, где к тому времени уже несколько лет применяли нейтронную терапию на советском циклотроне У-120, принесла определенную пользу. В ГДР циклотрон был расположен на расстоянии 250 км от клиник, что создавало определенные трудности, и после нескольких лет клинических испытаний работы на циклотроне там были свернуты.

В Томске непосредственная близость циклотронной лаборатории Института ядерной физики ТПУ к клиникам Института онкологии сыграла исключительно важную роль. Руководство циклотронной лаборатории с момента начала работы терапевтического канала выделило для облучения онкологических больных два дня в неделю, лечение проводилось регулярно за исключением двух летних месяцев, когда работники циклотронной лаборатории находятся в отпуске. Стабильность и регулярность работы циклотрона У-120 имели большое значение для разработки схем и режимов нейтронной терапии.

Дозиметрические и радиобиологические исследования

Для обеспечения нейтронной терапии на циклотроне У-120 был разработан метод дозиметрии на основе гомогенных и гетерогенных ионизационных камер. С помощью разработанного метода дозиметрии выполнены исследования характеристик терапевтического пучка быстрых нейтронов в воздухе, изучены закономерности распределения поглощенной дозы нейтронов в тканеэквивалентной среде. На основе использования радиобиологического подхода впервые получена зависимость ОБЭ нейтронов от дозы, которая необходима для корректного расчета допустимых доз облучения. Впервые для нейтронной терапии была в деталях разработана модель ВДФ (время - доза - фракционирование), применение которой позволило снизить число лучевых осложнений и обеспечить сочетание различных режимов облучения гамма-терапии с нейтронной терапией.

При дозиметрическом планировании нейтронной терапии был найден способ введения поправок на гетерогенность облучаемых тканей, поскольку в исследованиях установлено, что жи-

ровая, костная и легочная ткань существенно изменяют характер распределения поглощенной дозы нейтронов в теле пациента. Разработан метод расчета полей нейтронного излучения с помощью эмпирических выражений, найденных на основе экспериментальных исследований [1].

На основе результатов, полученных при изучении закономерностей распределения дозы нейтронов в однородной и гетерогенной биологической ткани, при изучении зависимости ОБЭ нейтронов от дозы, при усовершенствовании модели ВДФ для нейтронной терапии разработана и создана компьютерная программа для дозиметрического и радиобиологического планирования нейтронной и гамма-нейтронной терапии злокачественных опухолей. Параллельно осуществлялось техническое решение различных проблем, связанных с защитой критических органов на терапевтическом канале быстрых нейтронов.

Для облучения больных с опухолями области головы и шеи был создан набор коллиматоров с различными размерами полей облучения, с вставками для защиты глазного яблока, клиновидными фильтрами для создания оптимальных условий распределения поглощенной дозы. Большое внимание уделялось проблеме качества проведения предоперационного курса быстрыми нейтронами 6,3 МэВ при облучении больных местнораспространенными формами рака молочной железы [1, 3].

Клинические исследования эффективности нейтронной терапии

Становление нейтронной терапии в НИИ онкологии проходило по определенным этапам. Если первое десятилетие характеризовалось организационными и техническими работами, проведением дозиметрических, радиобиологических исследований; пучка быстрых нейтронов средней энергией 6,3 МэВ, пробными клиническими испытаниями, то во втором десятилетии разрабатывались новые способы нейтронной и смешанной нейтронно-фотонной терапии для лечения злокачественных новообразований различных локализаций, проводился поиск оптимальных схем и режимов фракцио-

нирования дозы быстрых нейтронов при комбинированных и самостоятельных методах лучевого лечения. Была создана комплексная программа по предупреждению и лечению острых лучевых реакций и отдаленных повреждений нормальных тканей и жизненно важных критических органов. Для профилактики и лечения лучевых повреждений кожи при нейтронной терапии были разработаны новые способы лечения с применением излучения лазера на парах меди. Наконец, накопленный собственный клинический опыт нейтронной терапии онкологических больных с различными локализациями злокачественных новообразований позволил снизить остроту проблемы лучевых реакций и повреждений нормальных тканей при использовании низкоэнергетического пучка быстрых нейтронов, которая стояла перед радиологами на первом этапе [1].

На первых этапах исследования в сферу лечения нейтронной терапией, кроме опухолей области головы и шеи, включали онкологических больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (саркомы мягких тканей, остеогенные саркомы, хондросаркомы) и опухолями легкого. Несмотря на полученный выраженный эффект лечения, из-за технических особенностей терапевтического канала нейтронную терапию данной категории больных в дальнейшем не проводили.

В отделении опухолей области головы и шеи под руководством профессора З.Д. Кицманкжа первыми клиническими моделями для изучения эффективности лучевой терапии на циклотроне У-120 явились больные с местнораспространенными злокачественными новообразованиями. Проводилась клиническая апробация нейтронной терапии и в сочетании с фотонной терапией по радикальной программе, с паллиативной целью. Особенно популяризации научного направления явилось изучение эффективности быстрых нейтронов при комбинированном методе лечения злокачественных новообразований области головы и шеи. Нейтронную или смешанную лучевую терапию применяли как в предоперационном периоде, так и в качестве послеоперационного курса злучения на "ложе" удаленной опухоли.

Показанием для проведения клинической апробации нейтронной терапии в преобладающем

числе случаев явились пациенты с местнораспространенными опухолями, рецидивами после проведения стандартной фотонной терапии или комбинированного лечения или больные с метастазами в лимфатические узлы. По окончании первого этапа клинических испытаний нейтронной терапии у больных опухолями области головы и шеи были сделаны определенные выводы. Оптимальным вариантом для нейтронной терапии явились следующие локализации злокачественных новообразований: опухоли слюнных желез, местнораспространенные формы рака щитовидной железы, полости носа и околоносовых пазух, больные с одиночными метастазами, с рецидивами злокачественных новообразований. Менее эффективным было использование быстрых нейтронов при раке ротоглотки и слизистой оболочки полости рта из-за раннего развития острых лучевых реакций слизистых, что не позволяло довести очаговую дозу до необходимого уровня. Реакция злокачественных новообразований неэпидермоидного строения на нейтронную терапию была выражена в большей степени, как и сообщалось в литературе. Однако метастазы плоскоклеточного рака в лимфоузлы шеи проявляли выраженную реакцию на облучение быстрыми нейтронами 6,3 МэВ. Больные с одиночными метастазами явились клинической моделью, на которой полярографическим методом измерялось напряжение кислорода в опухоли (pO_2) в условиях применения различных режимов нейтронной терапии [2].

Использование полярографии в качестве критерия оценки реакции опухоли при нейтронной терапии в режиме двух фракций в неделю позволило засвидетельствовать наличие интенсивно протекающего процесса реоксигенации в опухоли в первой половине курса облучения с последующим снижением значений pO_2 в конце облучения в результате выраженных склеротических изменений в сосудах. Полученные нами данные свидетельствовали о том, что и при нейтронной терапии реакция опухоли на облучение находится в прямой зависимости от её первоначального объема, чем обусловлен был характер реоксигенации опухоли при облучении. Больные с метастазами различного гистогенеза явились удобной клинической моделью для проведения пробных испытаний и оценки эффективности нового вида лучевой терапии.

В группе больных опухолями головы и шеи, получавших комбинированное лечение с применением нейтронной и смешанной нейтронно-фотонной терапии (77 пациентов), общая пятилетняя выживаемость равнялась $65,2 \pm 7,4\%$ и $57,7 \pm 8,2\%$, показатели безрецидивной выживаемости: $65,2 \pm 7,4\%$, $56,4 \pm 8,2\%$ соответственно. При комбинированном лечении с фотонной терапией (ИЗ пациентов) данные показатели составили: 5-летняя общая выживаемость $44,0 \pm 4,7\%$, безрецидивная $37,2 \pm 4,5\%$. Различия в показателях основных и контрольной группы статистически значимы ($\chi^2=4,5$, $p=0,05$). Таким образом, проводимые исследования подтвердили эффективность нейтронной и смешанной нейтронно-фотонной терапии при комбинированном лечении злокачественных новообразований области головы и шеи по сравнению со стандартными методами лечения. Применение быстрых нейтронов при комбинированном лечении рака гортани показало, что показатели общей и безрецидивной 5-летней выживаемости составили $62,5 \pm 12,5\%$ и $56,3 \pm 12,8\%$, а после фотонной терапии $33,6 \pm 5,7\%$ и $26,4 \pm 5,3\%$, соответственно. Местные рецидивы после комбинированного лечения с нейтронной терапией встречались значительно реже, чем в случае применения комбинированного метода с фотонной терапией.

Показатели пятилетней общей и безрецидивной выживаемости более чем 150 неоперабельных больных с местнораспространенными опухолями в области головы и шеи после нейтронной и смешанной нейтронно-фотонной терапии по радикальной и паллиативной программе составляли от 40 до 37%, что также превышало показатели стандартного метода лечения у подобного контингента больных.

В.А. Новиков с соавт. (2002) [2] наблюдали 11 (24%) из 46 больных с злокачественными новообразованиями полости носа и околоносовых пазух более 10 лет после проведения комбинированного лечения с предоперационной нейтронной и смешанной терапией, тогда как в группе комбинированного лечения с фотонной терапией ни одного больного с такой длительностью наблюдения не было. Кроме того, в 8 случаях применялся предоперационный курс нейтронной терапии, который проводился за

три сеанса, в суммарной дозе 7,2 Гр, что составляло по изоэффекту $\sim 38-40$ Гр фотонэквивалентной дозы. Все больные были успешно оперированы без осложнений. Таким образом, при лечении больных с опухолями полости носа и околоносовых пазух было доказано преимущество комбинированного метода лечения с применением лучевой терапии быстрыми нейтронами.

В настоящее время под руководством профессора Е.Л. Чойнзонава проводятся исследования по изучению эффективности нейтронной терапии при комбинированном лечении больных со злокачественными новообразованиями слюнных желез. Прослежены отдаленные результаты комбинированного и лучевого лечения злокачественных новообразований околоушной слюнной железы. У 20 больных с применением в послеоперационный период нейтронной терапии общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость составили - $52,6 \pm 12,3\%$ и $48 \pm 12\%$, 10-летняя - $37,5 \pm 12,0\%$ и $34,3 \pm 11,9\%$, соответственно. При нейтронной и нейтронно-фотонной терапии неоперабельных больных околоушной слюнной железы общая 5-летняя выживаемость равнялась $31,4 \pm 18\%$.

Началом применения нейтронной терапии при раке молочной железы (РМЖ) в НИИ онкологии можно считать клиническую апробацию у больных с метастазами РМЖ в мягкие ткани, лимфатические узлы. При получении выраженной регрессии метастазов при лучевой терапии быстрыми нейтронами возникла идея применения нейтронной терапии для интенсификации воздействия на первичную опухоль у больных с местнораспространенными формами рака молочной железы. Для реализации этой задачи была успешно решена проблема применяемого режима фракционирования быстрых нейтронов для предоперационного курса. После проведения клинической апробации новый способ комплексного лечения местнораспространенных форм РМЖ с предоперационным курсом нейтронной терапии успешно применяется в клинике института онкологии.

Нейтронная терапия на циклотроне У-120 больным раком молочной железы проводится только на область пораженной молочной железы. Облучение ведется статическим способом

в кресле, которое можно вращать на 360°. При лечении используется набор коллиматоров из борированного полиэтилена с прямоугольными полями различных размеров: от 6х8 см до 10х12 см в зависимости от величины молочной железы. Применяются два встречных или тангенциальных поля облучения. Расстояние источник—поверхность (РИП) составляет 110 см. Для статических прямоугольных полей облучения выбор центра и границ поля осуществляется на основе проекционного изображения, а планирование - на основе одного центрального среза. Анатомо-топометрическая информация переносится на поперечный срез больной. Облучение проводится при фиксированных молочных железах в условиях, идентичных условиям проведения предлучевой подготовки. Дополнительное наличие тубуса из плексигласа облегчает укладку больных и фиксацию молочной железы во время сеанса облучения. Центрация осуществляется с помощью светового пучка и встречного луча лазера. Воспроизведению условий облучения при нейтронной терапии больных раком молочной железы способствует и минимальное число сеансов, разработанный режим предоперационного курса предусматривает только три сеанса терапии быстрыми нейтронами.

У 65 пациенток с местнораспространенными формами рака молочной железы проведено комплексное лечение с нео- и адъювантной химиотерапией, предоперационным курсом нейтронной терапии в СОД 7,2 Гр (-38-40 Гр ФЭД) с операцией через три дня после окончания лучевого лечения и с последующей дистанционной гамма-терапией на зоны регионарного метастазирования. Показано, что в группе больных РМЖ с предоперационным курсом нейтронной терапии местные рецидивы встречаются в 8 раз реже, чем у больных после предоперационного курса стандартной фотонной терапии, что позволило увеличить и длительность безрецидивного периода у этого сложного контингента пациенток. Поздних лучевых изменений кожи > подкожной клетчатки в зоне облучения,

а также лучевых повреждений других нормальных тканей после проведения нейтронной терапии не отмечено. Исследования в этом направлении продолжаются. Таким образом, адекватное радиобиологическое планирование разовой и очаговой дозы предоперационного курса нейтронной терапии, тщательная предлучевая подготовка и усовершенствование технических условий облучения позволили проводить нейтронную терапию на циклотроне U-120 больным местнораспространенными формами рака молочной железы в комплексе с противоопухолевой терапией и оперативным вмешательством, избежать лучевых повреждений нормальных тканей и получить вполне удовлетворительные отдаленные результаты лечения [3].

Двадцатилетний опыт лучевой терапии быстрыми нейтронами в НИИ онкологии показал, что нейтронная терапия эффективна при лечении онкологических больных определенных локализаций с выраженными признаками первичной резистентности к фотонной терапии или приобретённой в результате проведения лучевой терапии редкоионизирующим излучением. В условиях применения пучка быстрых нейтронов средней энергии 6,3 МэВ — это неглубоко расположенные опухоли области головы и шеи, первичные местнораспространенные формы рака молочной железы, местные рецидивы рака молочной железы и других локализаций, метастазы и прочие новообразования, при которых высокая эффективность плотноионизирующего излучения была доказана проводимыми клиническими испытаниями.

Литература

1. Зырянов В.Н., Мусабаева А.И., Летаев В.Н., Лисин Ы.Л. Дистанционная нейтронная терапия. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1991. 300 с.
2. Новиков В.Л., Мусабаева Л.И., Кишманюк З.А., Лисин В.Л. Опухоли полости носа и околоносовых пазух (новые технологии в лечении и реабилитации). Томск: Изд-во НТЛ, 2002. 202 с.
3. Мусабаева Ы.Л., Жогина Ж.А., Слонимская Е.М., Лисин В.Л. Современные методы лучевой терапии рака молочной железы. Томск: Изд-во НТЛ, 2003. 200 с.

Поступила 19.04.04