

А.В. Важенін,
М.В. Васильченко,
А.С. Доможирова,
Г.А. Рикованов,
Е.П. Магда,
Г.В. Мокічев,
З.З. Мунасіпов

ВНДЛ «Радіаційна онкологія
та ангиологія» ПУНЦ РАМН,
Челябінський обласний
онкологічний диспансер
м. Челябінськ, Росія
Федеральний ядерний центр
ім. акад. Забабахіна,
м. Снежинськ, Росія

Досвід клінічного використання Уральського центру нейтронної терапії

The experience of clinical use of Ural Center for Neutron Therapy

В останні десятиліття досягнуті певні позитивні результати в лікуванні хворих на злоякісні новоутвори. Досягнення сучасної онкології великою мірою зумовлені розробкою та удосконаленням методів мультидисциплінарної терапії з використанням хірургічного, променевого та фармакологічного лікування [1, 2].

В економічно розвинених країнах променева терапія (ПТ) використовують майже в 70–75 % онкологічних хворих, у Росії реально її одержують 25–30 % пацієнтів. Це пов'язано не тільки з недостатніми знаннями про показання до ПТ та можливості ад'ювантного, неoad'ювантного й паліативного опромінення, але й з численними матеріально-технічними проблемами забезпечення сучасної ПТ [2–6].

У результаті багаторічних клінічних досліджень провідних спеціалістів радіаційної онкології та медичної фізики встановлено, що існують певні резистентні до фотонного опромінення злоякісні новоутвори, такі як пухлини слинних залоз, саркоми м'яких тканин, рецидивні й метастатичні пухлини, деякі форми новоутворів головного мозку та передміхурової залози [7–10]. Контингент хворих із тяжкими радіорезистентними формами злоякісних пухлин досягає 30 %, що в Російській Федерації складає 40–50 тис. людей на рік (А.Ф. Цыб, 2000).

Для підвищення ефективності лікування таких пацієнтів потрібне застосування щільно-йонізувального випромінювання, насамперед, нейтронів. Використання фотонно-нейтронної терапії поліпшує віддалені результати лікування хворих із радіорезистентними новоутворами на 25–32 %, а в деяких клінічних ситуаціях, після вичерпаних можливостей конвенційної ПТ, дає надію на позитивний ефект.

Накопичений нині клінічний досвід (понад 60 років) застосування нейтронів переконливо демонструє їх переваги в клінічній практиці. Радіобіологічними передумовами використання нейтронів різних енергій є: мала залежність дії від фази клітинного циклу й насичення клітин тканин киснем; низька ймовірність репарації сублетальних ушкоджень; невеликий інтервал радіочутливості різних клітинних штабів; щадний варіант впливу на нормальну кісткову тканину в зоні опромінювання [11–13]. На сьогодні використання нейтронної терапії одержало підтримку в 25 спеціалізованих центрах світу, з них 3 розташовані в Росії (Обнінськ, Томськ, Снежинськ).

Уральський центр нейтронної терапії становить клінічне об'єднання, яке відповідає сучасним вимогам до таких центрів, має унікальне устаткування й реально працює. Це — перший у Росії центр, відкритий у практичній лікувальній установі, який діє на основі конверсії.

При створенні Центру нейтронної терапії зважали на дві основні мети:

забезпечення ефективного методу лікування онкологічних хворих із пухлинами, не чутливими до ПТ, звичайними радіотерапевтичними апаратами й установками, в тому числі лінійними прискорювачами; створення додаткових робочих місць для РФ ЯЦ — ВНДІТФ у плані реальної конверсії.

До складу Уральського центру нейтронної терапії входять Челябінський обласний онкологічний центр (Челябінськ) і Федеральний ядерний центр — ВНДІТФ ім. акад. Забабахіна (Снежинськ — Челябінськ-70), які розташовані на відстані 95 км один від одного.

У вересні 1998 р. було завершено створення унікального, першого в Росії, регіонального цент-

ру нейтронної терапії в плані реалізації програми конверсії. Теоретичне обґрунтування проекту розпочали в 1992 р. з ініціативи начальника відділу НДО-5 ВНДІТФ — РФЯЦ кандидата медичних наук Е.П. Магди та лікаря-радіолога ЧООД кандидата медичних наук А.В. Важеніна. Завдяки підтримці начальника ДУЗО В.Б. Макарова, віце-губернаторів Л. Стоббе і В. Ячменева, а також директорів ВНДІТФ — РФЯЦ Г.В. Рикованова і В.З. Нечая, директора МНДРРІ МОЗ РФ доктора медичних наук професора В.П. Харченка в 1993 р. почалися роботи зі створення устаткування для лікування злоякісних новоутворів методом нейтронної терапії на базі генератора 14 МеВ нейтронів НГ-12И.

У 1995 р. завершені пусконаладжувальні роботи і протягом 1996—1997 рр. проведені дослідження нейтронних полів і радіобіологічні експерименти. Останні роботи проводилися співробітниками Уральського науково-практичного центру радіаційної медицини м. Челябінська. За результатами цих робіт у 1997 р. отриманий дозвіл Секції № 21 Ученої ради при МОЗ РФ (Променева терапія) на клінічні іспити.

Протягом підготовки до створення цього унікального центру проведені значні загальнобудівельні роботи з реконструкції й розширення виробничих площ, змонтований єдиний у Росії нейтронний генератор НГ-12, виділено приміщення для медичних потреб, виведено нейтронний пучок для використання з медичною метою, змонтовано лікувальний стіл і крісла для лікувальних укладок онкологічних хворих. Підготовлений для роботи інженерний персонал, відпрацьована система режимного пропуску хворих і медичних працівників.

Фотонно-нейтронна терапія застосовується в нашій клініці з 1999 р., за цей час були розроблені показання й протипоказання до фотонно-нейтронної терапії, порядок оформлення документації і дозволу на в'їзд у Снежинськ (закрита територія Мінатому РФ), експериментально визначена величина відносної біологічної ефективності (ВБЕ) для використовуваних матеріалів.

Показаннями до поєднаної фотонно-нейтронної терапії є місцевопоширені пухлини голови та шиї, слинних залоз, передміхурової залози, фіброї ліпосаркоми кінцівок і тулуба, гліоми головного мозку. Протипоказаннями є генералізація пухлинного процесу, декомпенсація супровідних захворювань, соматично тяжкий стан хворого.

В цілому для нейтронів характерна висока ВБЕ — найбільша для нейтронів з енергією 0,3—

0,4 МеВ. Інгібування репаративних процесів у тканинах після нейтронного опромінювання призводить до того, що зі зменшенням дози нейтронів за фракцію ВБЕ зростає. Деякі дослідники вважають необхідним визначення ВБЕ для конкретних фракцій нейтронів з метою не допустити перевищення толерантності нормальних тканин. Додаткові переваги нейтронної терапії полягають у тому, що при фракціонованому нейтронному впливі репаративні процеси в пухлині мають меншу вираженість, ніж у шкірі.

Нині ведеться пошук компромісного варіанту між високою терапевтичною ефективністю й прийнятним для кожної конкретної локалізації пухлини розподілом дози нейтронів.

Курс поєднаної фотонно-нейтронної терапії починається з етапу фотонного опромінювання в Челябінському обласному онкологічному центрі з використанням гамма-терапевтичних апаратів РОКУС-М, АГАТ-Р, медичних лінійних прискорювачів електронів «Philips SL-15» і «Philips SL-20». Нейтронна терапія приєднується або наприкінці I етапу розщепленого курсу, або після 10—14-денної перерви. У день госпіталізації пацієнти в супроводі медичного персоналу санітарною машиною доправляються в санаторій «Берізки» м. Снежинська, де вони перебувають протягом періоду лікування (5 днів). Безпосередньо для сеансу нейтронної терапії хворих доправляють на територію Федерального ядерного центру. Етап нейтронного опромінювання проводять у Центрі нейтронної терапії на базі Федерального Ядерного центру (Снежинськ) у режимі мультифракціонування з РОД 0,3 Гр 2 рази на день до СОД 2,4 Гр (ВБЕ відповідає 14,4 ізоГр гамма-випромінення). Внесок нейтронного опромінення в сумарну дозу фотонно-нейтронної терапії складає, таким чином, 15—20 %.

Після закінчення курсу нейтронного опромінювання пацієнтів спостерігають у Челябінському обласному онкологічному центрі.

Джерелом нейтронів з енергією 10—12 МеВ є генератор НГ-12. Потік нейтронів, що дорівнює $1,5 \times 10^{12}$ нейтр./с, одержували при бомбардуванні тритієвої мішені за допомогою складеного коліматора (45 см заліза + 15 см борованого поліетилену + 5 см заліза). Відстань від джерела до опромінюваної поверхні складає 105 см.

Як опорний для нейтронних вимірювань використовували метод нейтроноактиваційних детекторів, а також дозиметри змішаних нейтронних і гамма-випроміненнь ДКС — 05 М на основі мало-

габаритних іонізаційних камер з поліетилену й графіту, методику твердотільних ділильних конверторів і термомюнісцентні дозиметри (для гамма-випромінювання). Чисельні розрахунки дозиметричних характеристик поля нейтронів генератора проводили методом Монте-Карло. Середня енергія нейтронів у вільному просторі дорівнює 10,5 МЕВ, частка гамма-випромінювання складає 4–8 %. Розроблені 2 лікувальні місця — в позиціях пацієнта сидячи й лежачи.

З вересня 1999 р. донині в нашій клініці накопичено досвід лікування 253 пацієнтів із пухлинами голови — шиї, а також головного мозку. Всім пацієнтам проведено радикальне фотонно-нейтронне опромінювання. Серед 253 хворих (65,5 % чол. та 34,5 % жін.) більша частина (70,6 %) була у віці до 60 років. Жителі Челябінська склали 76,8 %, жителі області — 23,2 %. У 58,6 % пацієнтів злоякісна пухлина мала морфологічну структуру плоскоклітинного раку. За локалізацією злоякісного процесу хворі розподілилися таким чином: рак гортані — 80 (31,5 %), порожнини рота — 36 (14,3 %), ротоглотки — 20 (7,9 %) і пухлини головного мозку — 57 (22,7 %). За ступенем поширення злоякісного процесу: з I стадією захворювання — 15,3 % (39 осіб), з II — 29,7 % (75), з III — 23,6 % (60), з IV — 15,3 % (39), а 26,1 % — без стадіювання процесу. Для профілактики й купірування явищ радіоепітеліту в 73,3 % пацієнтів з пухлинами голови — шиї курс нейтронної терапії проводили на фоні терапії розфокусованим лазером. Це дозволило уникнути виражених катаральних радіоепітелітів і виконати заплановану програму лікування в повному обсязі. Ранні променеві реакції були відзначені в 5,7 % випадків (плівковий епітеліт).

При оцінці безпосередніх клінічних результатів виявилось, що в 36,5 % (92 особи) досягнута повна резорбція пухлини, в 90 пацієнтів (35,5 %) — часткова резорбція, в 71 (28 %) — стабілізація процесу. В результаті проведеного поєднаного променевого лікування в 186 (73,4 %) досягнута повна ремісія, в 16 (6,4 %) виявлені ранні рецидиви, в 27 (10,8 %) — невилікованість процесу. У 15,7 % випадків (40) оцінити ефект ПТ не вдалося через те, що пацієнти на з'явилися на контрольний огляд (насамперед — це жителі області). Всі хворі з незадовільними результатами лікування мали місцевопоширений пухлинний процес (III, IV стадії). Терміни спостереження за пацієнтами склали від 3,5 року до 2 міс. Результати лікування аналогічних пацієнтів традиційни-

ми методиками без використання нейтронного компонента виявилися в 1,5 разу гіршими.

Нині ПТ злоякісних пухлин досягла значних успіхів як самостійний вид лікування та в межах комбінованих програм. Разом із тим проблема лікування радіорезистентних до традиційного рідкоіонізуювального випромінювання пухлин залишається актуальною. Використання щільноїонізуювальних випромінень, зокрема швидких нейтронів — один із перспективних шляхів подальшого підвищення ефективності лікування злоякісних новоутворів. Отримані результати дозволяють зробити висновки, що при лікуванні радіорезистентних рецидивних пухлин більш виправданим є використання поєданої фотонно-нейтронної ПТ, і свідчать про доцільність продовження роботи в цьому напрямку.

Література

1. Orton C.G. // Health Physics. — 1995. — Vol. 69, № 5. — P. 662–676.
2. Цыб А.Ф., Денисенко О.Н., Мардынский Ю.С. и др. // Вопр. онкол. — 1997. — Т. 43, № 5. — С. 509–514.
3. Чижевская С.Ю., Мусабаева Л.И., Кицманюк Э.Д. Результаты лучевого лечения больных опухолями головы и шеи по радикальной программе с применением быстрых нейтронов 6,3 МэВ // Сб.: Высокие технологии в онкологии. Матер. V Всерос. съезда онкол. — Казань, 2000. — С. 332–333.
4. Уфимцев А.Г. // Атомная техника за рубежом. — 1998. — № 1. — С. 11–16.
5. Cyclotrons and Their Applications / Ed.J. Cornell. — New York: World Scientific. — 1996. — 858 p.
6. Jongen Y. // CERN Courier. — 1995. — Vol. 35. — P. 7–10.
7. Применение нейтронов в онкологии: Сб. трудов. — Томск, 1998. — 72 с.
8. Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Втюрин Б.И. Использование быстрых нейтронов реактора в сочетанной гамма-нейтронной терапии больных раком органов полости рта и ротоглотки. // Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей: Тез. Докл. — Ростов-на-Дону, 1999. — С. 102–104.
9. Чижевская С.Ю., Мусабаева Л.И., Кицманюк Э.Д. Применение нейтронной терапии при опухолях области головы и шеи. // Там же. — С. 160–162.
10. Hadrons for health // GERN Courier. — 1996. — Vol. 36, № 8. — P. 12–13.
11. Баярмаа Д., Мусабаева Л.И., Лисин В.А. Гамма-нейтронная терапия в комплексном лечении резистентных форм локализованного мелкоклеточного рака легкого // Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей: Тез. докл. — Ростов-на-Дону, 1999. — С.16–17.
12. Зырянов Б.Н., Мусабаева Л.И., Летов В.Н., Лисин В.А. Дистанционная нейтронная терапия. — Томск, 1991.
13. Lennox A.J. Neutron and Proton Therapy FERMILAB-Conf-96. — 1996. — № 11.

Надходження до редакції 21.04.2003.

Прийнято 25.04.2003.

Адреса для листування:
Важенин Андрей Владимирович,
ПНИЛ «Радиационная онкология», Челябинск, Россия