

ПЕРСПЕКТИВЫ И ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕЙТРОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ЯДЕРНЫХ РЕАКТОРОВ В БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

С.Е. Ульяненко

Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск



Представлен краткий анализ современного состояния новой приоритетной медицинской технологии – использование нейтронных пучков ядерных реакторов в лучевой терапии злокачественных новообразований. На основе данных радиобиологических и физико-дозиметрических исследований обоснованы новые методики и получен большой фактический материал, подтверждающих высокую эффективность лечения целого ряда онкологических заболеваний. Показано, что перспективным путем развития лучевой терапии на быстрых нейтронных пучках реакторов является комбинированное действие на опухоль дистанционной нейтронной и нейтронозахватной терапии.

ВВЕДЕНИЕ

Расширение диапазона использования достижений отечественной ядерной физики и техники в медико-биологических целях продолжает оставаться актуальной научно-технической и социальной задачей для медицинской науки и здравоохранения.

Среди методов лучевой терапии злокачественных новообразований использование нейтронного излучения занимает особую нишу. Применение плотнoионизирующих излучений показано в случаях распространенных процессов злокачественного роста, прогностически неблагоприятных, радиорезистентных опухолей [10]. Контингент больных с трудно излечиваемыми новообразованиями, такими как опухоли головы и шеи, молочной железы, остеогенные саркомы и др., составляет до 30% от всех пациентов, нуждающихся в лучевой терапии [9]. Только по России число случаев, показанных для нейтронной терапии, варьирует в пределах 40000 – 50000 человек в год [22].

Мировой опыт использования нейтронного излучения, насчитывающий более 25000 клинических наблюдений [11,12], аккумулировал сведения от первых неудачных шагов до реализации высокоэффективных схем сложных медицинских технологий. На сегодняшний день нейтронная терапия осуществляется более чем в 25 крупнейших мировых центрах; десятки стран вовлечены в работу по созданию необходимых условий для нейтронной и нейтронозахватной терапии [11]. В качестве источников нейтронного излучения в лучевой терапии используются

циклотроны, ускорители, калифорний-252 и ядерные реакторы [21].

ПРЕИМУЩЕСТВА НЕЙТРОННЫХ ПУЧКОВ ЯДЕРНЫХ РЕАКТОРОВ В ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

В МРНЦ РАМН разработана новая технология лечения распространенных радиоустойчивых форм злокачественных опухолей. Она основана на использовании быстрых нейтронов, выводимых из активной зоны ядерного реактора. Более 400 больных с опухолями гортани, носа, молочной железы и других локализаций прошли лечение на терапевтическом канале реактора БР-10 ГНЦ РФ «Физико-энергетический институт». Результаты 3- и 5-летней выживаемости свидетельствуют о высокой эффективности схем лучевой терапии, включающих в себя реакторные нейтроны.

Основными радиобиологическими преимуществами использования нейтронов широкого энергетического спектра ядерных реакторов в лучевой терапии по сравнению с фотонными излучениями являются [7,16]

- слабая зависимость от кислородного эффекта;
- незначительное варьирование радиочувствительности в клеточном цикле;
- менее выраженная способность клеток к репарации суб- и потенциально летальных повреждений;
- высокий коэффициент линейной передачи энергии (ЛПЭ);
- возможность сверхаддитивного взаимодействия с излучениями иного качества;
- реализация биофизических механизмов размена энергии с участием ядер отдачи, что обеспечивает высокий коэффициент относительной биологической эффективности (ОБЭ) нейтронного излучения.

Отмеченные особенности нейтронного излучения открывают широкие перспективы его применения в различных методических сочетаниях в лучевой терапии злокачественных новообразований. При этом необходимо учитывать такую важнейшую характеристику нейтронов как зависимость биологической эффективности воздействия от их энергии [3,13].

ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ НЕЙТРОННЫХ ПУЧКОВ РАЗЛИЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ

Остановимся подробнее на основных, значимых для медико-биологических исследований, параметрах нейтронов различных источников.

1. Циклотроны и нейтронные генераторы. Нейтронные потоки из этих установок - моноэнергетические (от 2 до 100 МэВ), плотности потоков ($10^9 - 10^{13}$ н/см²с) соответствуют требованиям, предъявляемым к медицинским терапевтическим установкам, и позволяют проводить дистанционное облучение в необходимых дозах за приемлемое время. Главным преимуществом нейтронов с высокой энергией является возможность воздействия на глубокорасположенные опухоли – чем выше энергия, тем больше глубина дозы половинного ослабления. В то же время этот плюс во многом нивелируется потерей радиобиологических преимуществ, поскольку ОБЭ уменьшается с увеличением их энергии, а ОБЭ нейтронов с энергией свыше 50 МэВ практически эквивалентна фотонному излучению [2]. К недостаткам этих источников нейтронов следует также отнести высокую стоимость установок и их эксплуатационных издержек, нестабильность условий облучения в зависимости от “выгорания” мишени. В то же время современные приборы такого типа имеют внутри клиническое расположение, позволяют формировать различные поля и обладают возможностью ротационного облучения.

2. Источники нейтронов на основе калифорния-252 применяются для внутрисполостной, внутритканевой и контактной лучевой терапии [8]. Особенности спектра деления ^{252}Cf позволяют говорить о смешанном воздействии редко- и плотноионизирующего излучений. Энергетический спектр ^{252}Cf близок к спектру нейтронов деления ядерного реактора, которые обладают высокими коэффициентами ОБЭ. Локализация нейтронного источника внутри опухоли позволяет формировать поля облучения с учетом минимального повреждения нормальных тканей, окружающих опухоль, при высокоэффективной очаговой дозе. В то же время формирование суммарной поглощенной дозы в опухоли при брахотерапии, в основном, за счет быстрых нейтронов, как правило, приводит к хорошим непосредственным результатам, однако остается высокой вероятность развития отдаленных лучевых повреждений [17]. Следует также учитывать сложности работы с калифорнием-252 (открытый источник излучения), которые заключаются в относительно высокой лучевой нагрузке на радиохирургов и обслуживающий медицинский персонал.

3. Нейтроны ядерных реакторов. Нейтроны спектра деления имеют максимальный коэффициент ОБЭ. При средней энергии нейтронов в выведенном пучке порядка 1 МэВ можно облучать опухоли на глубине до 7 см (доза половинного ослабления 5-6 см), что является приемлемым для терапии целого ряда новообразований.

Для проведения нейтронной и нейтронозахватной терапии важно, что

- пучки ядерных реакторов обладают высокой энергетической и пространственно-временной стабильностью;
- пучки имеют большие геометрические сечения, равномерное распределение потока по сечению и практически параллельное распространение нейтронов;
- высокие плотности потоков позволяют использовать различные фильтры, замедлители и конверторы;
- целый ряд исследовательских реакторов во многих регионах России имеют каналы пригодные для лучевой терапии;
- относительно низки эксплуатационные расходы на проведение терапии.

Существенной характеристикой пучков, выводимых из активной зоны ядерных реакторов, является не только широкий энергетический спектр, но и сопутствующее гамма-излучение. Опыт радиобиологических исследований и клинической практики продемонстрировал целесообразность использования гамма-нейтронных излучений как в режиме фракционирования, так и при сочетанном, одновременном воздействии. Важными особенностями взаимодействия излучений разного качества при формировании радиационного ответа являются последовательность воздействий и вклад в поглощенную дозу каждой из компонент [1,16]. При реализации эффективных схем гамма-нейтронного воздействия удастся получить радиобиологические эффекты сверхаддитивного взаимодействия редко- и плотноионизирующего излучений. Комплексный научный подход, радиобиологическое моделирование, физико-дозиметрические исследования позволили рекомендовать к клиническому применению оптимальные схемы гамма-нейтронной терапии. Преимущества данных схем терапии по сравнению с традиционной лучевой терапией продемонстрированы как по излеченности первичного очага, так и в преодолении рецидивирования и метастазирования опухолей. Поэтому в структуре пациентов нейтронной терапии в настоящее время возрастает доля больных, ранее неэффективно пролеченных. Положительный эффект лечения достигается не только в случае радикального лучевого курса, но и за счет перевода опухоли в операбельную форму. При этом лучевые реакции кожи и нормальных тканей практически не отличаются от лучевых повреждений при традиционной терапии [14].

КОМБИНИРОВАННАЯ ДИСТАНЦИОННАЯ НЕЙТРОННАЯ И НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ НА ПУЧКЕ БЫСТРЫХ НЕЙТРОНОВ

Более сложной медицинской технологией является нейтронозахватная терапия (НЗТ) опухолей, представляющая собой многокомпонентную терапевтическую методику. Целесообразность развития этой наукоемкой и дорогостоящей технологии обусловлено только тем, что она ориентирована на лечение таких видов злокачественных опухолей, которые практически не поддаются никаким другим методам - глиобластомы мозга и метастазы меланомы.

Особенности энергетического спектра нейтронных пучков ядерных реакторов позволяют рассматривать их в качестве наиболее доступных источников тепловых нейтронов для нейтронозахватной терапии. Ее суть состоит во внутриклеточном взаимодействии атомов с высоким удельным сечением захвата с тепловым нейтроном, в результате чего образуются вторичные частицы (например, для ^{10}B - это α -частицы и ^7Li) с высокими ЛПЭ и биологической эффективностью. Важно именно внутриклеточное взаимодействие, поскольку пробег вторичных частиц соизмерен с размерами клетки, и выделяющаяся при этом энергия инактивирует только данную клетку.

В настоящей работе мы не станем анализировать проблемы НЗТ относительно эффективности борсодержащих препаратов, обладающих высокой тропностью к указанным выше видам новообразований. Отметим лишь, что на сегодняшний день только два соединения BSH и p-BFA, обогащенные ^{10}B , нашли применение в клинике [4-6,19].

Основная проблема НЗТ заключается в формировании в зоне расположения опухоли полей тепловых нейтронов с достаточными плотностями потоков для эффективного взаимодействия. Применение тепловых нейтронов (как из каналов высокопоточных реакторов, так и из касательных каналов быстрых реакторов) ограничено их малой проникающей способностью (примерно несколько миллиметров). Поэтому пучки тепловых нейтронов используются либо только для НЗТ поверхностно расположенных опухолей, либо при интраоперационном облучении [15].

Нейтронная терапия с использованием нуклидов с высокими значениями сечения захвата тепловых нейтронов имеет два основных направления: самостоятельная нейтронозахватная терапия (НЗТ) и так называемая «бустовая» терапия, т.е. комбинированная нейтроносоударная терапия (НСТ) плюс НЗТ. В обоих случаях чаще всего используется изотоп бор-10 с сечением захвата тепловых нейтронов в 3864 барн и с локальным выделением энергии 2,3 МэВ (альфа-частицы и ядра отдачи лития). Если по первому направлению необходимо иметь источники эпитепловых или тепловых нейтронов с плотностями потоков $(0,1-1)10^{11}$ н/см², то при «бустовой» терапии требования к их потокам значительно ниже. В этом случае используются тепловые и медленные нейтроны, образующиеся в самой облучаемой ткани при замедлении первичного пучка, и поглощенная доза за счет захвата их ядрами ^{10}B является дополнительной по отношению к поглощенной дозе быстрых нейтронов. Во всех случаях поглощенная доза от нейтронозахватных событий, ее вклад в суммарную дозу и глубинное распределение зависят от энергетического спектра и размера поля первичного пучка нейтронов. Расчеты по глубинному распределению потока тепловых нейтронов и нейтронозахватных событий в водном фантоме объемом 20x20x20 см проводили методом Монте-Карло по программе MMKFK. Раздельное определение поглощенных доз нейтронов и гамма-излучения осуществляли парой ионизационных камер с тканезквивалентными и магниевыми стенками и воздушным наполнением. Поток тепловых нейтронов измеряли

детекторами из золота методом кадмиевой разности. Для определения числа нейтронозахватных событий на ^{10}B использовали высокочувствительный дозиметр FBX с добавкой борной кислоты. Эксперименты проводили на пучках быстрых (Б-3) и тепловых нейтронов (Т4) реактора БР-10 (ГНЦ РФ ФЭИ). Данные приведены к тепловой мощности реактора 8 МВт. Как видно из рис. 1, поглощенная доза быстрых нейтронов (кривая 1) снижается с глубиной. Важная для радиотерапии характеристика пучка - глубина 50% уменьшения поверхностной дозы - составляет 5-6 см. В отличие от этого поглощенная доза гамма-излучения (кривая 2), поток тепловых нейтронов (кривая 4) и число нейтронозахватных событий на ^{10}B (кривая 3) проявляют пологий максимум на глубине 4-5 см. Кривые 3 и 4 мало отличаются, указывая, что основная доза от нейтронозахватных событий на ^{10}B формируется тепловыми нейтронами. Кривая 5 - оцененная мощность дозы за счет продуктов ядерной реакции на ^{10}B - в процентах от дозы быстрых нейтронов. Для стандартной концентрации ^{10}B (30 ppm), обычно рассматриваемой как реально достижимый при проведении НЗТ, она составляет в максимуме распределения (на глубине ~5 см) около 3 сГр/мин или примерно 30% дозы быстрых нейтронов на этой же глубине. Таким образом, если опухоль находится на глубине 4-8 см, то при проведении комбинированной терапии (НСТ+НЗТ) возможно увеличение очаговой дозы почти на 30%, что равносильно повышению фактора терапевтического выигрыша. При этом следует отметить, что увеличение концентрации ^{10}B в опухоли приводит к пропорциональному повышению поглощенной дозы. Данные специально поставленных экспериментов, моделирующих опухоль, располагающуюся на поверхности и на глубине ~1,5 см, количественно согласуются с представленными на рисунке, подтверждая обоснованность проведения «бустовой» терапии на медицинском канале реактора БР-10.

Ученым и специалистам МРНЦ РАМН в тесном контакте с сотрудниками ГНЦ РФ-ФЭИ, ГНЦ РФ-НИФХИ, ОИАТЭ и ряда других учреждений России и зарубежья удалось впервые в стране реализовать в клинической практике методику лучевой терапии, включающей в себя нейтронозахватное усиление. Проведение I и II фаз клинических испытаний

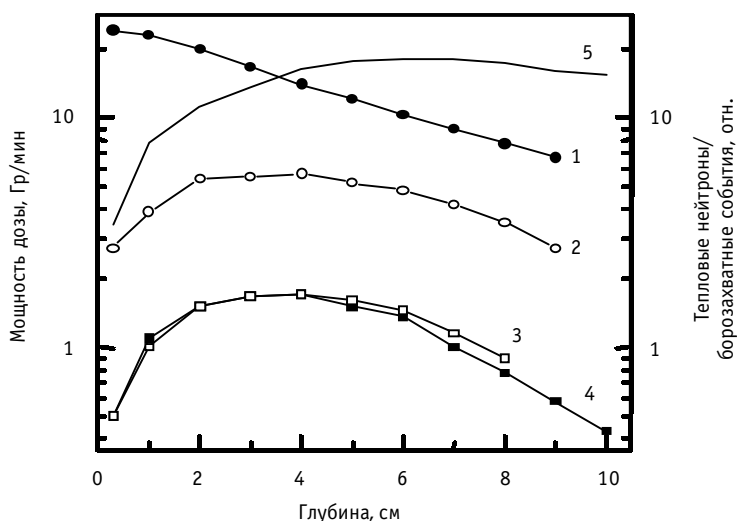


Рис.1. Кривая 1 - поглощенная доза быстрых нейтронов снижается с глубиной; глубина 50% уменьшения дозы - составляет 5-6 см;
 Кривая 2 - поглощенная доза гамма-излучения;
 Кривая 3 - число нейтрон-захватных событий на ^{10}B проявляют пологий максимум на глубине 4-5 см;
 Кривая 4 - поток тепловых нейтронов;
 Кривая 5 (в % дозы быстрых нейтронов) - мощность дозы за счет продуктов ядерной реакции на ^{10}B)

показало самые обнадеживающие результаты. Испытания технологии НСТ+НЗТ в клинике МРНЦ РАМН начали с подбора показаний для такой терапии и оценки накопления ^{10}B в опухолевой ткани у пациентов с метастазами меланомы. В отличие от внутривенного или внутриартериального введения BSH при НЗТ опухолей мозга (дозы ~ 100 мг/кг за 9-12 ч до облучения) в нашем случае на 8 пациентах был отработан способ введения препарата под ложе опухоли в дозе 20 мг/на пациента. Введение осуществляли за 60-120 мин до удаления опухолевого узла. Содержание ^{10}B определяли *in vitro* методом мгновенной спектрометрии на тепловом канале реактора ИР-8 (РОНЦ «Курчатовский институт») в крови, опухолевой ткани, нормальной близлежащей к опухоли ткани и коже. Проведенные подготовительные исследования позволили рассчитать необходимые для терапии дозиметрические поля и определить схемы облучения пациентов.

Текущий этап развития технологии нейтронной и нейтронозахватной терапии находится в стадии, предшествующей широкомасштабному клиническому применению; контингент больных, нуждающихся в таком лечении, только по России оценивается в десятки тысяч пациентов в год. Необходимо создавать новую базу – медицинский комплекс на реакторе ВВРц (ГНЦ РФ-НИФХИ, Обнинский филиал). Уже начата проектно-конструкторская проработка, нужны средства для выполнения этого проекта. В настоящее время есть все шансы создать в Обнинске Центр нейтронной терапии мирового уровня.

При подготовке настоящего материала в той или иной степени были использованы данные, полученные исследователями различных учреждений: МРНЦ РАМН – Ю.С. Мардынским, Г.М. Обатуровым, А.В. Севаньяевым, С.П. Капчигашевым, В.А. Соколовым, Т.С. Цыб, В.И. Потетней, М.Н. Кузнецовой, И.А. Гулидовым, А.С. Сысоевым; ГНЦ РФ-ФЗИ – В.В. Коробейниковым, В.М. Литяевым; М.П. Никулиным, Э.Е. Петровым; ОИАТЭ – Е.С. Матусевичем, Ю.А. Кураченко; РОНЦ – Р.А. Спрышковой, В.А. Братцевым; РОНЦ «Курчатовский институт» – Г.И. Борисовым и др.

Литература

1. Zaidler M., Rossi H. The synergetic effects of different radiations // Radiat. Res. - 1980. - V.83. - P. 732-739.
2. Ngo F.Q.H., Schroy C.B., Jia X.-L. et al. Basic radiobiological investigations of fast neutrons // Radiation Research. - 1991. - V. 128. - P. 94-102.
3. Suzuki S. Survival of Chinese hamster V79 cells after irradiation with a mixture of neutrons and ^{60}Co γ -rays: experimental and theoretical analysis of mixed irradiation // Radiat. Res. - 1993. - V. 133. - P. 327-333.
4. Gregoire V., Begg A.C., Huiskamp R. et al. Selectivity of boron carriers for boron neutron capture therapy: pharmacological studies with borocaptate sodium, L-boronophenylalanine and boric acid in murine tumors // Radiother. Oncol. - 1993 Apr, 27:1. - P. 46-54.
5. Barth R.F., Soloway A.H. Boron neutron capture therapy of primary and metastatic brain tumors // Mol. Chem. Neuropathol. - 1994 Feb, 21:2-3. - P. 139-54.
6. Haritz D., Gabel D., Huiskamp R. Clinical phase-I study of $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ (BSH) in patients with malignant glioma as precondition for boron neutron capture therapy (BNCT) // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1994 Mar, 28:5. - P. 1175-81.
7. Engenhart-Cabillie R. The role fast neutron radiation therapy: an overview: Proc. of the 10th Int. Congress of Radiat. Res. - 1995. - V.2. - P. 927-931.
8. Гулидов И.А., Загребин В.М., Соловьева Л.П., Сысоев А.С. Патоморфоз рака гортани при нейтронной и гамма-нейтронной терапии с использованием быстрых нейтронов реактора // Архив патологии. - 1996. - Т.58. - №. 1. - С. 14-17.
9. DeLuca P.M., Wambersie A., Caswell R.S. Nuclear Data Needed for Fast Neutron and Proton Radiation Therapy // ICRU NEWS. - 1996, June. - P. 14 - 18.
10. Wambersie A., Menzel H.G. Present status, trends and needs in fast neutron therapy // Bull. Cancer Radiother. - 1996. - V.83. - Suppl. 1. - P. 68 - 77.
11. Barth R.F., Soloway A.H., Brugger R.M. Boron neutron capture therapy of brain tumors: past

- history, current status, and future potential // *Cancer. Invest.* - 1996, 14:6. – P. 534-50.
12. *Stelzer K.J., Lindsley K.L., Cho P.S. et al.* Fast neutron radiotherapy: The University of Washington experience and potential use of concomitant boost with boron neutron capture // *Radiation Protection Dosimetry.* – 1997. – V. 70., Nos. 1 – 4. – P.471 – 475.
 13. *Обатуров Г.М., Потетня В.И.* Комбинированное действие излучения разного качества // *Атомная энергия.* - 1998. - Т.84. - Вып.2. - С. 110-122.
 14. *Гулидов И.А, Мардынский Ю.С., Сысоев А.С. и др.* Быстрые нейтроны реактора в лечении злокачественных новообразований // *Вопросы онкологии.* - 1997. - Т. 43. - №.5. - С.515-518.
 15. *Gahbauer R., Gupta N., Blue T. et al.* BNCT: status and dosimetry requirements // *Radiation protection dosimetry.* – 1997.- V. 70, Nos. 1 – 4. – P. 547 – 554.
 16. *Ульяненко С.Е., Кузнецова М.Н.* Некоторые радиобиологические аспекты нейтронного излучения, генерируемого ядерными реакторами: Тезисы докл. на конф./Применение нейтронов в онкологии. - Томск, 1998. - С.19-20.
 17. *Мардынский Ю.С., Втюрин Б.М., Гулидов И.А. и др.* Сочетанная гамма-нейтронная терапия больных первичным раком ротовой полости и ротоглотки/Применение нейтронов в онкологии. - Томск – 1998. - С. 40.
 18. *Обатуров Г.М., Соколов В.А., Ульяненко С.Е., Цыб Т.С.* Актуальные проблемы радиобиологии нейтронов // *Радиационная биология. Радиоэкология.* - 1997. - Т. 37. - Вып. 4. - С.475-481.
 19. *Matsumura A., Shibata Y., Yamamoto T. et al.* A new boronated porphyrin (STA-BX909) for neutron capture therapy: an in vitro survival assay and in vivo tissue uptake study // *Cancer. Lett.* - 1999 Jul, 141:1-2. – P. 203-9
 20. *Edwards A.A.* Neutron RBE values and their relationship to judgements in radiological protection // *J.Radiol.Prot.* – 1999. – V.19, N 2. – P. 93 – 105.
 21. *Coderre J.A., Morris G.M.* The radiation biology of boron neutron capture therapy // *Radiation Research.* – 1999. – V. 151. – P. 1 – 18.

Поступила в редакцию 16.10.2001

УДК 621.039.53:547

Radiation resistance of organic compounds \ V.K. Milinchuk; Editorial board of Journal "Izvestia visshikh uchebnikh zavedeniy, Yadernaya energetika" (Communications of Higher Schools. Nuclear Power Engineering) – Obninsk, 2001. – 9 pages, 3 tables, 2 illustrations. – References, 6 titles

The current state of the studies of radiation resistance of organic compounds is considered. Several aspects of radiation resistance vs the absorbed dose, the dose rate and temperature are described.

УДК 539.1:57.089

Perspectives and Features of Nuclear Reactor Neutron Radiation Using for Biomedical Research \ S.E. Ulianenko; Editorial board of Journal "Izvestia visshikh uchebnikh zavedeniy, Yadernaya energetika" (Communications of Higher Schools. Nuclear Power Engineering) – Obninsk, 2001. – 7 pages, 1 illustration. – References, 21 titles

It is shown the brief analysis of a current status of new priority medical technology – the use of neutron beams at nuclear reactors in teletherapy of malignant tumours. Development and clinical implementation of the new schemes of neutron, gamma-neutron and neutron-capture treatments for radioresistant forms of malignant tumours on the basis of physical, dosimetric and radiobiological studies with nuclear reactors neutron beams. The large clinical material confirming efficiency of neutron therapy was received. A perspective way of development of neutron therapy at nuclear reactors is the combined action on a neutron teletherapy and neutron-capture of therapy.