

Анализ эффективности терапевтической программы с применением быстрых нейтронов с энергией 10,2 МэВ. Оптимизация и перспективы развития методики сочетанной фотонно-нейтронной терапии. Опыт Уральского центра нейтронной терапии

Е.Ю. Кандакова¹, Е.А. Пряхин², А.В. Важенин¹, Г.Н. Рыкованов³, **Э.П. Магда**³,
Г.В. Мокичев³, З.З. Мунасипов³, А.И. Кузнецова¹, И.А. Важенин¹

¹ГБУЗ «Челябинский окружной клинический онкологический диспансер» – Уральская клиническая база ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России;

²ФГБУН «Уральский научно-практический центр радиационной медицины» ФМБА России, Челябинск;

³ФГУП «Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский НИИ технической физики им. акад. Е.И. Забабахина», Снежинск, Челябинская область

Контакты: Елена Юрьевна Кандакова lukinaelena@list.ru

В Уральском центре нейтронной терапии проводится сочетанная фотонно-нейтронная терапия онкологическим больным с использованием гамма-установки ЭЛЛИТ-80 и нейтронного генератора НГ-12И. После модернизации генератора НГ-12И возникла необходимость повторного определения относительной биологической эффективности (ОБЭ) для целей оптимизации лучевого лечения больных. Экспериментально, по критерию выживаемости стволовых кроветворных клеток у мышей линии СВА с использованием экзотеста определена ОБЭ нейтронного излучения после модернизации оборудования, генерируемого установкой НГ-12И, по отношению к гамма-излучению, генерируемому установкой ЭЛЛИТ-80.

В результате проведенного исследования установлено: величина коэффициента ОБЭ излучения установки НГ-12И, определяемая как соотношение равноэффективных доз (в нашем исследовании использовали D0), для острого режима облучения составил 1,53. При фракционированном облучении коэффициент ОБЭ нейтронного облучения составил 3,05. То есть суммарная доза нейтронного облучения, заменяющая в используемой схеме фотонно-нейтронной терапии 20 % гамма-облучения (13 Гр), составляет 4,26 Гр. Данные эксперимента позволили нам сделать вывод о возможной оптимизации ранее представленной схемы нейтронной терапии в сторону увеличения вклада нейтронов в общий курс лучевой терапии у определенной категории пациентов с радиорезистентными опухолями головы и шеи.

Ключевые слова: рак, нейтронная терапия, опухоли головы и шеи, лучевая терапия

Analysis of the efficiency of a therapeutic program using 10.2-MeV fast neutrons. Optimization and prospects of the development of a procedure for combined photon-neutron therapy. The experience of the Ural Center for Neutron Therapy

E. Yu. Kandakova¹, E. A. Pryakhin², A. V. Vazhenin¹, G. N. Rykovanov³, **E. P. Magda**³, G. V. Mokichev³,
Z. Z. Munasipov³, A. I. Kuznetsova¹, I. A. Vazhenin¹

¹Chelyabinsk District Clinical Oncology Dispensary, Ural Clinical Base, Russian X-ray Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia;

²Ural Scientific-and-Practical Center for Radiation Medicine, Federal Biomedical Agency of Russia, Chelyabinsk;

³Russian Federal Nuclear Center, E. I. Zababakhin All-Russian Research Institute of Technical Physics, Snezhinsk, Chelyabinsk Region

The Ural Center for Neutron Therapy performs combined photon-neutron therapy for cancer patients, by applying an ELLIT-80 gamma unit and a NG-12I neutron generator. After modernization of the NG-12I generator, there was a need for redetermination of the relative biological efficiency (RBE) to optimize radiotherapy for the patients. An exotest was used to experimentally estimate RBE according to the survival criteria for stem hematopoietic cells in CBA mice after modernization of the equipment generated by the NG-12I unit with respect to the gamma radiation generated by the ELLIT-80 unit.

The investigation established that the RBE factor of NG-12I unit-induced radiation determined as the ratio of equally effective doses (our study used D0) was 1.53 for an acute radiation regimen. During fractional radiation, the RBE factor of neutron radiation was 3.05. That is to say, the total neutron radiation dose replacing 20 % gamma radiation (13 Gy) in the used photon-neutron therapy regimen is 4.26 Gy. The experimental findings have led us to conclude that the previously described neutron therapy regimen may be optimized, by increasing the contribution of neutrons to the total course of radiotherapy in a definite category of patients with radioresistant tumors of the head and neck.

Key words: cancer, neutron therapy, head and neck tumors, radiotherapy

В соответствии с уникальными конверсионными программами Челябинской области в 1996 г. стартовал один из пилотных проектов – современный высокотехнологичный Уральский центр нейтронной терапии (УЦНТ). В состав УЦНТ входят ГБУЗ «Челябинский окружной клинический онкологический диспансер» и Федеральный ядерный центр ВНИИ технической физики – ВНИИТФ (после 1992 г. – Российский федеральный ядерный центр (РФЯЦ)) им. акад. Е.И. Забабахина (Снежинск-Челябинск-70) [1, 2].

В течение 15 лет в центре успешно проходят клинические испытания, позволившие качественно изменить уровень радиологической помощи и вывести радиологическую службу области на передовые позиции.

Накопленный мировой опыт и наш собственный клинический опыт по применению нейтронов в различных терапевтических программах позволил подняться на качественно новый уровень понимания возможностей и резервов нейтронной терапии в лечении злокачественных опухолей [2, 3].

До сегодняшнего времени нейтронная терапия опухолей различных локализаций остается исключительной передовой технологией в отечественной радиологии. Доказано преимущество как чистой дистанционной нейтронной терапии, так и различных вариантов сочетанной фотонно-нейтронной терапии (СФНТ) с применением редкоизионизирующего излучения при лечении больных со злокачественными опухолями слюнной железы, околоносовых пазух, органов полости рта, распространенных форм рака гортани, глотки, некоторых видов сарком, отдельных форм рака молочной железы, железистого рака предстательной железы, а также рецидивных и неэпителиальных опухолей головы и шеи [3–7].

Анализ эффективности терапевтической программы с применением быстрых нейтронов

В нашем центре СФНТ применяется с сентября 1999 г. К настоящему моменту пролечено 1058 больных с опухолями головы и шеи [3]. Первые непосредственные результаты, полученные в 1999–2003 гг., показали пре-

имущества сочетанной СФНТ по сравнению с гамма-терапией. Полная ремиссия достигнута у 75,7 % больных, только у 2,1 % зафиксирован ранний рецидив и лишь у 7,9 % больных констатирована неизлеченность.

У 93 % пациентов, закончивших лечение, достигнуто клиническое улучшение. Оценка общей эффективности СФНТ при наиболее часто встречающихся локализациях в области головы и шеи показала высокую эффективность данной методики при раке гортани, ротоглотки, слизистой полости рта, языка, пазух носа (табл. 1). Полученные результаты способствовали оптимизации программ лучевого лечения.

Полученные отдаленные обобщенные результаты при анализе эффективности СФНТ у 320 пациентов с местно-распространенным опухолевым процессом области головы и шеи указывают на статистически значимое увеличение общей и безрецидивной выживаемости. При местно-распространенных нерезектабельных опухолях СФНТ может быть методом выбора, как компонент комплексного или комбинированного лечения [2, 4, 5].

В сравнении со стандартной схемой лучевой терапии (ЛТ) при данной методике получены достоверно более высокие показатели эффективности. Общая выживаемость больных раком гортани составила 76 % в основной группе и 66 % в группе контроля ($p < 0,005$). Безрецидивная выживаемость на 30 % выше (65 % против 35 %). При опухолях околоушных слюнных желез 5-летняя безрецидивная выживаемость в основной и контрольной группах составила соответственно 40 и 14 % ($p > 0,05$). При опухолях глотки 5-летняя безрецидивная выживаемость после курса СФНТ выше на 18 ± 3 % ($p = 0,002$), чем при традиционных программах ЛТ. При злокачественных новообразованиях (ЗН) полости рта и языка проведение СФНТ увеличивает 5-летнюю безрецидивную выживаемость на 11 ± 5 % и общую выживаемость на 17 %, в сравнении с фотонной терапией ($p < 0,005$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость при ЗН носоглотки и околоносовых пазух в группе СФНТ составляет 62 %, в контрольной группе – 60 % ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 1. Непосредственные результаты лечения больных с опухолями головы и шеи в исследуемых группах в зависимости от локализации опухоли

| Основная группа | | | Локализация | Контрольная группа | | | p |
|-------------------|------------|-------------|---------------------------------|--------------------|--------------|--------------|---------|
| Регрессия опухоли | | | | Регрессия опухоли | | | |
| < 50 % | > 50 % | 100 % | | 100 % | > 50 % | < 50 % | |
| 11 (7 %) | 19 (13 %) | 119 (80 %) | Гортань | 85 (57 %) | 26 (18 %) | 38 (25 %) | < 0,005 |
| 0 (0 %) | 1 (10 %) | 9 (90 %) | Околоушная слюнная железа | 0 (0 %) | 9 (42,8 %) | 12 (57,2 %) | 0,01 |
| 1 (1,2 %) | 3 (12,5 %) | 20 (83,3 %) | Глотка | 80 (37,5 %) | 82 (38,6 %) | 50 (23,9 %) | 0,002 |
| 2 (13,3 %) | 0 (0 %) | 13 (86,7 %) | Околоносовые пазухи, носоглотка | 88 (83 %) | 11 (10,4 %) | 7 (6,6 %) | > 0,05 |
| 4 (4,4 %) | 9 (13 %) | 61 (82,6 %) | Полость рта | 285 (45,9 %) | 161 (25,9 %) | 175 (29,2 %) | 0,002 |

Накопленный клинический опыт подтвердил несомненную эффективность и безопасность СФНТ при ряде опухолевых локализаций. Различные результаты лечения больных, полученные в процессе анализа материала, свидетельствовали о дифференцированной эффективности нейтронов в отношении различных локализаций, при локальных и местно-распространенных процессах, что согласуется с данными литературы. Применяемая методика мультифракционирования лечения быстрыми нейтронами 10,2 МэВ позволила избежать серьезных лучевых повреждений у больных с опухолями различных локализаций.

Оптимизация методики сочетаний фотонно-нейтронной терапии

Однако оставался нерешенным ряд вопросов. Мы отметили высокую терапевтическую эффективность быстрых нейтронов для определенной опухолевой патологии и связь с распределением дозы нейтронов в зависимости от глубины залегания опухоли. У нас осталось противоречивое мнение об этапности гамма- и нейтронной терапии. Все вышеперечисленное указывало на необходимость продолжения научного поиска в направлении повышения эффективности воздействия нейтронного излучения на злокачественную опухоль, с применением новых радиобиологических схем лечения.

Сформировалась цель исследования: улучшение результатов СФНТ больных с первичными и рецидивными радиорезистентными опухолями головы и шеи путем оптимизации ранее существовавшей терапевтической программы нейтронной терапии посредством увеличения вклада нейтронов и выбора объема облучения в программах нейтронной терапии, СФНТ в комбинированном и лучевом лечении ЗН.

В целях оптимизации СФНТ в 2011 г. мы перешли на новый уровень изучения эффективности быстрых нейтронов при увеличении вклада нейтронного излучения в общий курс ЛТ с 20 до 30–40 %. Учитывая прошедшую в УЦНТ в 2005 г. модернизацию оборудования и запланированное исследование, возникла необходимость повторного биологического эксперимента по определению относительной биологической эффективности (ОБЭ) нейтронного пучка, получаемого на нейтронном генераторе НГ-12И, установленном в УЦНТ.

Целью проведения повторного эксперимента было экспериментальное определение ОБЭ нейтронного излучения, генерируемого установкой НГ-12И, по отношению к гамма-излучению, генерируемому установкой ЭЛЛИТ-80, по критерию выживаемости стволовых кроветворных клеток у мышей линии СВА с использованием экзотеста. ОБЭ — это безразмерная величина, равная отношению доз исследуемого и стандартного излучения (обычно рентгеновского излучения с энергией 180–250 кэВ), вызывающих одинаковый биологический эффект. Значение (величину, коэффициент) ОБЭ вычисляют из отношения сравниваемых доз по формуле:

$$\text{ОБЭ} = D_R/D_x,$$

где D_R — доза рентгеновского излучения, D_x — доза изучаемого излучения [7, 8].

В качестве основных количественных показателей при оценке биологического действия ионизирующих излучений принято использовать клоногенную способность клеток и повреждение хромосомного аппарата. Одной из наиболее удобных моделей является определение выживаемости стволовых кроветворных клеток методом экзо-

Таблица 2. Сравнительная характеристика безрецидивной выживаемости больных исследуемых групп в зависимости от локализации и периода наблюдения

| Основная группа, % | | | | | Локализация | Контрольная группа, % | | | | | P |
|--------------------|----|----|----|----|----------------------------------|-----------------------|----|----|----|----|---------|
| Годы | | | | | | Годы | | | | | |
| 11 | 22 | 33 | 44 | 55 | | 11 | 22 | 33 | 44 | 55 | |
| 88 | 80 | 73 | 68 | 68 | Гортань T1N0–2 | 90 | 90 | 72 | 58 | 52 | < 0,005 |
| 74 | 74 | 68 | 62 | 62 | Гортань T2N1–2 | 62 | 62 | 62 | 52 | 48 | < 0,005 |
| 70 | 70 | 65 | 65 | 65 | Гортань T3–4N0–2 | 64 | 50 | 40 | 38 | 35 | < 0,005 |
| 10 | 90 | 60 | 50 | 40 | Околоушная слюнная железа | 67 | 61 | 38 | 38 | 14 | > 0,05 |
| 45 | 41 | 37 | 20 | 20 | Глотка | 30 | 25 | 16 | 16 | 16 | 0,002 |
| 86 | 72 | 68 | 68 | 62 | Носоглотка и околоносовые пазухи | 82 | 68 | 68 | 65 | 60 | > 0,05 |
| 86 | 68 | 46 | 46 | 42 | Полость рта | 84 | 64 | 31 | 28 | 22 | < 0,005 |

теста (при этом все феномены, выявленные для колониеобразующих клеток в селезенке (КОЕс), принято распространять на всю популяцию стволовых гемопоэтических клеток) [8, 9]. ОБЭ зависит от линейной передачи энергии, а также от дозы и ее распределения во времени. Так, при однократном облучении кривая выживаемости клеток, характеризующая действие рентгеновских лучей, имеет в начальном отрезке большое плечо, которое почти отсутствует на кривой, отражающей результат нейтронного облучения, но у последней несколько более крутой наклон конечного участка. В результате ОБЭ нейтронного излучения оказывается максимальной при меньших дозах (в зоне плеча), уменьшаясь с ростом дозы. Один и тот же эффект может быть достигнут при фракционированном облучении нейтронами в относительно меньших суммарных дозах по сравнению с суммарной дозой фракционированного рентгеновского или гамма-облучения [9, 10].

В качестве биологического объекта в исследовании использовали SPF-мышей линии СВА, выращенных в питомнике Пушкино (аккредитация в системе AAALAC, ISO 90001 : 2000), в возрасте 3 мес. Масса самцов была 24–26 г, самок – 18–20 г. Определение выживаемости стволовых кроветворных клеток проводили с помощью метода экзотеста. Процедуру экзотеста проводили в точном соответствии с модификацией, предложенной А.Е. Переверзевым. Определение КОЕс в костном мозге у экспериментальных животных проводили непосредственно после последней экспозиции, а в группах «облученный контроль» – через сутки после последнего облучения.

В первой серии экспериментов была проведена сравнительная оценка биологической эффективности нейтронного излучения НГ-12И и гамма-излучения установки ЭЛЛИТ-80 в условиях острого однократного облучения. Во 2-й серии экспериментов тестировали ОБЭ нейтронного излучения относительно гамма-излучения в условиях фракционированного воздействия. Выживаемость для острого однократного и фракционированного облучения рассчитывали по показателю концентрация КОЕс в костном мозге у мышей в процентах по отношению к соответствующему контролю. По полученным данным выживаемости КОЕс проводили регрессионный анализ зависимости выживаемости стволовых клеток от дозы. Коэффициент ОБЭ рассчитывали по отношению равно эффективных доз гамма-облучения и нейтронного облучения по критерию выживаемости КОЕс отдельно для однократного и фракционированного режимов воздействия.

При остром воздействии на мышей нейтронным излучением установки НГ-12И наблюдается та же тенденция изменений показателей, однако снижение численности КОЕс и выживаемости этих клеток более выражено, чем в случае с острым гамма-облучением животных.

Таким образом, D_0 для КОЕс костного мозга у мышей СВА при остром гамма-облучении животных на установке ЭЛЛИТ-80 составляет 0,88 Гр, а при остром нейтронном облучении на установке НГ-12И составляет 0,6 Гр.

Экспериментально доказано, что D_0 для КОЕс костного мозга у мышей СВА при фракционированном гамма-облучении животных на установке ЭЛЛИТ-80 составляет 1,99 Гр, а при фракционированном нейтронном облучении на установке НГ-12И составляет 0,65 Гр.

Доза D_0 КОЕс в костном мозге у мышей линии СВА при однократном остром гамма-облучении составила 0,88 Гр, а при фракционированном гамма-облучении – 1,99 Гр, т. е. в 2 раза выше, чем при однократном. Это свидетельствует о процессах пострадиационного восстановления в интервалах времени между фракциями. Об этом же свидетельствует и уменьшение угла наклона прямой, отображающей зависимость «доза – эффект» при фракционированном гамма-облучении относительно линии зависимости «доза – эффект» при остром гамма-облучении (см. рисунок).

Коэффициент относительной биологической эффективности нейтронного излучения установки НГ-12И при остром режиме облучения составил:

$$D_{0(\gamma)}/D_{0(n)} = 0,88 \text{ Гр} / 0,6 \text{ Гр} = 1,53 \text{ (6)}.$$

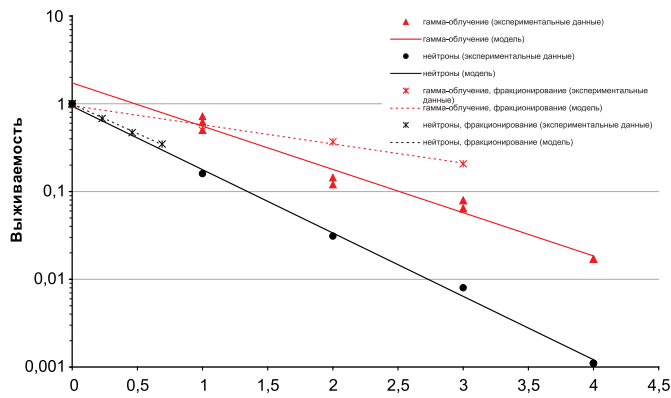
Дозы D_0 КОЕс при остром однократном нейтронном облучении и фракционированном облучении равнялись соответственно 0,6 и 0,65 Гр. То есть при фракционировании нейтронного облучения практически не наблюдается изменения данного показателя. На графике линии зависимости «доза – эффект» при остром и фракционированном нейтронном облучении практически совпадают, что позволяет говорить об отсутствии значимого восстановления в этом случае. Коэффициент ОБЭ нейтронного излучения установки НГ-12И при фракционированном режиме облучения составил:

$$D_{0(\gamma)}/D_{0(n)} = 1,99 \text{ Гр} / 0,64 \text{ Гр} = 3,05.$$

Таким образом, для нейтронного излучения, генерируемого установкой НГ-12И, величина ОБЭ, определяемая как соотношение равно эффективных доз (D_0), для острого режима облучения составляет 1,53; для фракционированного режима облучения – 3,05.

Ранее принятая и тиражируемая схема СФНТ онкологических больных в УЦНТ предусматривает лучевое воздействие в суммарной дозе 65–70 Гр, из которых доля нейтронного облучения составляет 20 %. Это предполагает, что воздействие в суммарной дозе 13 Гр гамма-облучения должно быть заменено на равноэффективное нейтронное облучение.

Экспериментально определено, что коэффициент ОБЭ для фракционированного облучения, с использо-



Зависимость выживаемости КОЕс в костном мозге у мышей линии СВА от дозы при остром и фракционированном облучении

ванием установки НГ-12И, составил 3,05. То есть суммарная доза нейтронного облучения, заменяющая в используемой схеме фотонно-нейтронной терапии 20 % гамма-облучения, будет равна:

$$D_n = 13 \text{ Гр} / 3,05 = 4,26 \text{ Гр}.$$

Таким образом, с учетом рассчитанного в данном исследовании коэффициента ОБЭ соответствующая суммарная доза нейтронного облучения должна составить 4,26 Гр. Поскольку нейтронное облучение злокачественных опухолей в УЦНТ проводится в течение 4 сут по 1 фракции (всего 4 фракции), то доза 1 фракции нейтронного облучения должна составлять 1,07 Гр в сутки.

С учетом рассчитанного в данном исследовании коэффициента ОБЭ у определенной категории пациентов с 2011 г. стала применяться схема 0,5 Гр × 2 раза в день до суммарной очаговой дозы 4,0 Гр (вместо применяемой ранее по 0,3 гр × 2 раза в сутки. Доза нейтронного облучения в сутки составляет 1,0 Гр в новой схеме против 0,6 Гр по ранее принятой методике.

Мы продолжаем накапливать опыт оптимизации лечения с увеличением вклада нейтронов в общий курс ЛТ. На сегодняшний день пролечено 30 пациентов. В когорту больных по проведению данной методики входят пациенты с ЗН, показавшие высокий процент регрессии опухоли при проведении СФНТ по стандартной методике (рак гортани Т2N1–2, Т3–4N0–2, рак околоушной слюнной железы, рак слизистой полости рта, внутрикожные метастазы рака молочной железы в области рубца). При оценке непосредственного эффекта мы не отметили более выраженных ранних лучевых реакций. Продолжа-

ется анализ сравнительной эффективности степени регрессии опухоли в 2 терапевтических программах.

Перспективы

В дальнейшем мы планируем внедрить диалоговую систему дозиметрического планирования, ядро которой составляет программа расчета поглощенной дозы. Одной из таких систем является разработанная в Idaho National Engineering and Environmental Laboratory (INEEL) программа SERA (Simulation Environment for Radiotherapy Applications), которую предстоит адаптировать для планирования лечения в УЦНТ. Программа SERA обеспечивает принципиально новый уровень дозиметрического планирования за счет наиболее адекватного описания всего процесса облучения. Для получения топометрической информации о пациенте используется многослойное сканирование пораженной области при томографическом обследовании и новый метод реконструкции геометрии пациента по результатам сканирования. Эта информация вместе с детальным описанием источника излучения и системы модификации пучка являются исходными данными для расчета методом Монте-Карло распределения поглощенной дозы. Достоверность результатов расчета обеспечивается использованием новейших ядерных данных и детальным моделированием всего процесса распространения излучения в системе «источник + пациент». Программа SERA передана американской стороной по лицензионному соглашению между INEEL и ООО «Стрела» в виде исполняемых кодов вместе с документацией. Программа представляет собой комплекс взаимосвязанных программ-модулей, обеспечивающих весь цикл составления плана лечения пациента.

Заключение

Учитывая полученные ранее отдаленные результаты эффективности СФНТ, обоснована целесообразность индивидуального подхода к увеличению вклада нейтронного излучения в программах нейтронной терапии и СФНТ у пациентов с радиорезистентными опухолями головы и шеи.

При местно-распространенном раке гортани, полости рта, слюнной железы вклад быстрых нейтронов в общий курс ЛТ должен быть не менее 30–40 %.

Применение новой системы дозиметрического планирования поглощенной дозы быстрых нейтронов на установке НГ-12И позволит проводить адекватное, конформное облучение опухоли при воздействии на нее быстрых нейтронов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Важенин А.В. Радиационная онкология. Организация, тактика, пути развития. М.: Изд-во РАМН, 2003. 236 с.

2. Важенин А.В., Рыкованов Г.Н. Уральский центр нейтронной терапии: история создания, методология, результа-

ты работ. М.: Изд-во РАМН, 2008. 144 с.
3. Голдобенко Г.В., Костылев В.А. Актуальные проблемы радиационной онко-

- логии и пути их решения. М., 1994.
4. Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Втюрин Б.М. и др. Быстрые нейтроны реактора в сочетанной гамма-нейтронной терапии больных раком органов полости рта и ротоглотки. Российский онкологический журнал 2000;6:4–7.
5. Куценко С.А. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита. СПб.: Фолиант, 2004.
6. Магда Э.П., Литвин В.И., Кандиев Я.З. и др. Дозиметрические характеристики пучка излучения установки НГ-12. В сб. трудов: Применение нейтронов в онкологии. Томск: НТЛ, 1998. 72 с.
7. Мусабаева Л.И., Лисин В.А. Режим фракционирования дозы при лучевой терапии быстрыми нейтронами 6,3 МэВ злокачественных опухолей различных локализаций. В сб. трудов: Применение нейтронов в онкологии. Томск: НТЛ, 1998. 72 с.
8. Переверзев А.Е. Кроветворные колониобразующие клетки и физические стресс-факторы. Л.: Наука, 1986.
9. Шайн А.А. Онкология. Учебник для студентов медицинских вузов. М.: МИА, 2004. 544 с.
10. Ярмоненко С.П., Коноплянников А.Г., Вайнсон А.А. Клиническая радиобиология. М.: Медицина, 1992.