

Паліативне оперативне втручання, доповнене ПТ, дозволяє, порівняно з ПО (монолікуванням), підвищити 5-річну виживаність з $43,90 \pm 12,53$ до $47,00 \pm 22,06$ % та середню тривалість життя з $3,350 \pm 0,034$ року до $3,66 \pm 0,62$ року, а доповнене променевою та ендолімфатичною хемотерапією з використанням препаратів платини — на $3,88 \pm 0,85$ року.

¹Е.А. Дьоміна, ²В.С. Іванкова

¹Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України,

²Національний інститут раку, Київ

Джерела нейтронів для радіаційної онкології

Neutron sources for radiation oncology

Summary. The authors discuss the peculiarities of biologic effect of fast neutrons from the perspective of overcoming radioresistance of the tumor cells. Retrospective radiobiological and clinical data obtained during treatment of cancer with fast neutrons at Oncology Institute of Academy of Medical Sciences of Ukraine (now National Cancer Institute of Ministry of Health of Ukraine) are reported. It was proven that neutron therapy allows to achieve a positive effect in patients with primary tumors and relapses.

²⁵²Cf neutrons indicated to treatment of the tumors poorly sensitive to gamma-radiation were used. ²⁵²Cf sources were used in combination radiotherapy for cancer of endometrium and uterine cervix. The sources were introduced to the cavity and fornix of the vagina. The treatment was performed by means of alternation of distance and intracavitary radiation therapy. Complete tumor regression was achieved in almost all patients. Radiation reactions were easily controlled during the treatment. Investigation of long-term results of treatment with ²⁵²Cf sources demonstrated that their application allowed to achieve a high and prolonged relapse-free effect.

Key words: radiation oncology, nuclear reactors, anti-tumor effect, neutron irradiation.

Резюме. В статті обговорюються особливості біологічного действия быстрых нейтронов с позиций преодоления радиорезистентности опухолевых клеток. Приводятся ретроспективные радиобиологические и клинические данные, полученные при лечении онкологических больных быстрыми нейтронами в Институте онкологии АМН Украины (сегодня — Национальный институт рака МОЗ Украины). Доказано, что нейтронная терапия дает возможность достичь положительного эффекта у больных с первичными и рецидивными опухолями.

Использовали нейтроны ²⁵²Cf наиболее показанные при терапии опухолей, мало чувствительных к гамма-излучению. В клинике источники ²⁵²Cf применяли при сочетанной лучевой терапии больных раком эндометрия и шейки матки. Источники вводили в полость и своды органа. Лечение проводили путем чередования дистанционной и внутрисполостной лучевой терапии. Практически у всех больных была достигнута регрессия опухоли. Лучевые реакции легко купировались в процессе лечения. При изучении отдаленных результатов лечения онкогинекологических больных, пролеченных источниками ²⁵²Cf, было установлено, что использование их дает возможность достичь достаточно высокого выраженного и продолжительного безрецидивного эффекта.

Ключевые слова: радиационная онкология, ядерные реакторы, противоопухолевое действие, нейтронное облучение.

Ключові слова: радіаційна онкологія, ядерні реактори, протипухлинна дія, нейтронне опромінення.

Підвищення ефективності терапевтичного опромінення злоякісних новоутворів — актуальне завдання експериментальної та клінічної онкології. Самостійне використання

рідкоіонізуючого випромінювання у радіаційній онкології в ряді випадків виявляється нерезультативним через наявність у пухлинах клітин, резистентних до дії іонізуючих випромінень із низькою лінійною втратою енергії [1, 2].

З метою ефективного пригнічення радіорезистентних фракцій клітин пухлин застосовують нейтрони різних енергій [3–8]. Використання їх у радіаційній онкології має низку переваг з огляду на високі параметри енерговиділення цими випромінюваннями у тканинах, просторовий розподіл поглинутої дози, економічний чинник тощо. Використання нейтронних випромінень розвивається двома шляхами. Перший шлях — нейтронозахватна терапія, при якій у пухлини вводиться радіонуклід з високим перетином захоплення теплових нейтронів, а терапевтичне опромінення здійснюється дистанційно тепловими або епітепловими нейтронами. Другий шлях — використання нейтронів високих енергій з дистанційним підведенням пучка нейтронів до пухлини, клітини якої уражуються ядрами віддачі, утвореними нейтронами в тканинах.

Прискорювачі на базі ядерної реакції $d+Be$ — головні джерела швидких нейтронів для радіаційної онкології. Енергія дейтронів перебуває в межах 10–50 МеВ для отримання нейтронів з різними середніми енергіями. Їх енергетичний спектр має характерний «куполподібний» вигляд з максимальним значенням енергії нейтронів, близьким до енергії дейтронів. Середня енергія нейтронів визначається як 0,42 енергії дейтронів. Внесок супутнього гамма-випромінювання дуже малий. Поряд з цим як терапевтичне джерело швидких нейтронів розглядається ядерна реакція $T(d,n)He$, яка може відбуватися при малих енергіях дейтронів, а саме 100–200 КеВ.

Високоінтенсивні стабільні потоки нейтронів з каналів ядерних реакторів забезпечують можливість їх використання та розвитку на основі нейтронспівударної та нейтронозахватної терапії. Використання водневмісного фільтру дозволяє підвищувати середню енергію пучка реакторних нейтронів у 2–3 рази, що забезпечує глибину половинної поглиненої дози до 7–8 см у тканині. Для отримання пучка нейтронів спектра ділення на каналах ядерних реакторів на теплових нейтронах іноді використовують конвертори, які складаються із збагаченого урану та розташовані у зоні охолодження реактора важкою водою. На шляху пучка нейтронів розміщують свинець для усунення супутнього гамма-випромінювання [8].

Борнейтронозахватна терапія включає в себе взаємодію двох складових, кожна з яких окремо не впливає на клітини: теплових та/чи епітеплових нейтронів і туморотропних борвмісних сполук. При проходженні теплових нейтронів крізь тканини, до складу яких включився ¹⁰B (після введення борвмісної сполуки), проходять три реакції захвату теплових нейтронів. Перші дві реакції з воднем і азотом відбуваються як у нормальних, так і злоякісних клітинах і вносять додаткову дозу опромінення. При цьому всі тканини зазнають однакового дозового навантаження. Концентрація бору в пухлині в діапазоні 20–40 мкг ¹⁰B/г тканини або 10^9 н/с·см². При цьому 75–80 % дози будуть зумовлені реакцією ділення ¹⁰B [9]. Оскільки поглинена доза прямо залежить від концентрації ¹⁰B у тканинах та щільності потоку теплових нейтронів, то зменшення значень одного з цих параметрів істотно знижує ефективність даного виду променевої терапії (ПТ). Тому необхідні установки, здатні забезпечити необхідну щільність потоку теплових або/чи епітеплових нейтронів. Такі потоки вдається отримати при сповільненні швидких нейтронів. Джерелами нейтронів з широким спектром енергій у діапазоні від теплових до швидких (до кількох МеВ) є ядерні реактори.

Вважають, що пучок нейтронів, призначений для здійснення борнейтронозахватної терапії, може бути «ідеальним» у випадку, якщо містить невеличку частину теплових нейтронів при високому вмісті епітеплових нейтронів з енергіями в інтервалі 0,4 еВ–10 КеВ [8]. Теплові нейтрони характеризуються низькою проникаючою здатністю, що не дозволяє їм досягати глибоко розташованих пухлин. У зв'язку з цим залежно від глибини залягання новоутвору необхідно коригувати внесок епітеплових нейтронів, тобто змінювати їх енергію [10].

Для одержання теплових та епітеплових нейтронів на шляху нейтронного пучка встановлюють модератори та фільтри. Сповільнення швидких нейтронів здійснюється матеріалами із низькою атомною масою. У наш час для одержання пучків епітеплових нейтронів використовують дослідні реактори із тепловою потужністю 1–10 МВт.

Можливість одержання епітеплових і теплових нейтронів існує в ряді центрів країн США, Швеції, Нідерландів, Південної Кореї, Великої Британії, Японії, України тощо. В світі відомий реактор, створений спеціально для проведення нейтронозахватної терапії, розміщений у США (Брукхвенський медичний дослідний реактор з потужністю 3 МВт та щільністю потоку епітеплових нейтронів $1,8 \cdot 10^9$ н/с·см²).

З метою ефективного опромінення онкологічних хворих у медичних закладах потрібні генератори швидких нейтронів із потоком 10^{12} н/с. Такий генератор може бути побудований на модульному принципі [8]. Його нейтронний блок може включати близько десяти нейтронних модулів, кожний із яких забезпечує потік 10^{11} н/с, достатньо надійний та відносно простий в експлуатації для використання в комплекті медичного генератора. За таких умов треба планувати розміщення модулів відносно хворого та колімації пучків нейтронів.

Терапевтичне опромінення з різних боків і під різними кутами сприяє створенню оптимальних дозових полів у тілі хворого, тим самим знижуючи ймовірність переопромінення та розвитку тяжких променевих ускладнень.

Стосовно джерел на основі радіонукліду каліфорнію ²⁵²Cf слід зауважити, що останній займає унікальне місце серед інших радіонуклідів, що пояснюється випромінюванням потужного потоку нейтронів — $2,3 \cdot 10^{12}$ н/с. Висока небезпечність нейтронів ²⁵²Cf визначає головну проблему при їх використанні — забезпечення надійного захисту медичного, обслуговуючого та технічного персоналу.

Клінічний досвід свідчить, що використання контактної терапії на основі ²⁵²Cf відкриває додаткові можливості для місцевого збільшення протипухлинної дії.

Контактна нейтронна терапія — ефективний метод локального лікування для різних за локалізацією, розмірами і гістологічними варіантами злоякісних новоутворів.

Висока ефективність нейтронної терапії встановлена при лікуванні пухлин, резистентних до фотонного випромінювання. Використання джерел із ²⁵²Cf дозволило досягти вираженого та тривалого ефекту у хворих із рецидивними пухлинами після проведеного раніше лікування, зокрема й хірургічного.

У клініці джерела ²⁵²Cf застосовували при поєднаній ПТ хворих на рак шийки та тіла матки шляхом введення у порожнину матки та склепіння. При цьому було оцінено цитоморфологічні зміни. Висока радіотоксичність ²⁵²Cf зумовила специфічні вимоги до технології виготовлення джерел, їх герметизації та організації робіт в експерименті й клініці. Лікування хворих із застосуванням поєднаної ПТ проводили шляхом чергування дистанційного та внутріпорожнинного опромінювання [7]. Після підведення за-

планованої дози дистанційної ПТ до осередку ушкодження (на шийку, тіло матки, регіонарні лімфатичні вузли), проводили другий етап лікування, що складався з внутріпорожнинного опромінення, яке чергувалося з дистанційною гамма-терапією. Зовнішнє опромінення виконували звуженими полями, щоб обмежити променевий вплив лише на зони регіонарного метастазування. При цьому враховували індивідуальні топографо-анатомічні дані.

Внутріпорожнинне опромінення проводили шляхом ручного введення джерел випромінювання ²⁵²Cf у порожнину матки один раз на тиждень (тривалістю 23–26 годин), всього 6–8 аплікацій. Сумарна доза при раці шийки матки на точку А склала 800–1000 рад нейтронного опромінення й 350–450 рад гамма-випромінювання, на точку В — 150–200 рад нейтронного й 120–150 рад гамма-випромінювання. Сумарна доза на слизову матки й піхви склала 2500–3000 рад від нейтронної й 1000–1200 рад від гамма-складової [11].

У процесі внутріпорожнинного опромінення за допомогою ядерних фотоемальсї контролювали променеві навантаження на суміжні органи хворих — сечовий міхур і пряму кишку. Ми встановили, що максимальна доза на передню стінку прямої кишки за сеанс тривалістю 46 годин складає 0,65 Гр нейтронного опромінення, на задню стінку сечового міхура — 0,73 Гр. Клінічно у всіх хворих, лікованих сферичними джерелами, було досягнуто повної регресії пухлини. Променеві реакції — епітеліти слизової піхви — легко купірувалися в процесі лікування. Спостереження показали, що характер місцевих променевих проявів при еквівалентних дозах нейтронного й гамма-випромінювання за використання нейтронів був істотно слабшим.

При вивченні віддалених результатів лікування онкогінекологічних хворих, пролікованих джерелами ²⁵²Cf, встановлено, що застосування цих джерел дозволяє досягти досить великого вираженого й тривалого безрецидивного ефекту. Високий відсоток виживаності хворих на рак тіла матки, пролікованих джерелами ²⁵²Cf, певною мірою можна пояснити більш слабкою дією нейтронного опромінення на функцію виличкової залози, а отже, на імунну систему в цілому порівняно з рентгенівським випромінюванням [12]. При цьому кількість лімфоїдних елементів тимчасу зменшувалася незначно, що більше за все й сприяло підвищенню ефективності протипухлинної терапії й видужанню хворих.

Таким чином, роботи, проведені в Київському науково-дослідному рентгено-радіологічному та онкологічному інституті дозволили визначити дозиметричні характеристики вітчизняних джерел ²⁵²Cf, призначених для контактної ПТ онкологічних хворих. Встановлено, що при цьому поглинена доза з відстанню зменшується швидше, ніж для джерел з ²²⁶Ra. Це зумовлює відсутність або нечисленність променевих реакцій з боку тканин суміжних органів у хворих, пролікованих джерелами ²⁵²Cf.

Спеціалісти в галузі нейтронної радіобіології та терапії сподіваються, що в Україні отримають розвиток високотехнологічні різновиди терапії онкологічних захворювань пучками нейтронів від ядерних реакторів, прискорювачів і генераторів, з'являться нейтронні скальпелі.

Література

1. Гриневиц Ю.П., Дряпаченко І.О. // Вісн. НАНУ. — 2005. — № 10. — С. 39–47.
2. Черниченко В.А., Позмогов А.И., Деміна Э.А. Быстрые нейтроны Киевского циклотрона У-120 при лечении первичных, рецидивных и метастатических опухолей основных локализаций: Тез. докл. VIII съезда онкологов УССР. — К., 1990. — С. 688–690.
3. Гриневиц Ю.А., Дьоміна Е.А., Іванкова В.С. // Пром. діагност. Пром. тер. — 2006. — № 1. — С. 61–68.

4. Деміна Э.А. // *Вісн. Укр. тов. генет.* – 2005. – Т.3. – № 1-2. – С. 145–154.
5. Дьоміна Е.А., Іванкова В.С. // *УРЖ.* – 2008. – Т. XVI, вип. 3. – С. 296–298.
6. Дьоміна Е.А., Іванкова В.С., Шевченко Г.М. // *УРЖ.* – 2006. – Т. XIV, вип. 3. – С. 323–326.
7. Іванкова В.С. *Променева і комбіноване лікування хворих на рак тіла матки: Автореф. дис. д-ра мед. наук.* – К., 2000. – 35 с.
8. Цыб А.Ф., Ульяненко С.Е., Мардынский Ю.С. *Нейтронны в лечении злокачественных новообразований.* – Обнинск, 2003. – 108 с.
9. Soloway A.H., Barth R.F., Gahbauer R.A. et al. // *The rationale and requirements.* – 1997. – Vol. 33, № 1–2. – P. 9–18.
10. Сиромуков С.В., Сильников Е.С., Слуцкой Е.П. и др. // *Радиаци. техн.* – 1999. – Т. 42. – № 2. – С. 27–33
11. Позмогов А.І., Іванкова В.С., Гриневич Я.Ю. // *УРЖ.* – 2002. – Т. X, вип. 1. – С. 45–49.
12. Мартыненко С.В., Гриневич Ю.А., Барабой В.А., Гулько Г.М. // *Радиобиол.* – 1989. – № 2. – С. 268–271.

В.С. Іванкова

Національний інститут раку, Київ

Удосконалення хемопроменевого лікування плоскоклітинного раку анального каналу

Improvement of chemoradiation treatment for squamous-cell cancer of anal canal

Summary. The authors describe the methods and techniques of radiation therapy at treatment of squamous cell cancer of anal canal, i.e. the use of radiation therapy before surgery and as a separate method of treatment. The use of modifiers with the purpose to change selectively radiosensitivity of the normal and tumor tissue and to increase the effect of the irradiation on the tumor is indicated. A new method of treatment for squamous-cell cancer of anal canal consisting of combination of radiation therapy effect with modifying effect of Xeloda and Phthorafur and proapoptotic, antiproliferative, and antimetastatic effect of Laferon was worked out. The results of conservative treatment of patents with small-cell cancer of anal canal as well as the data about the method toxicity are reported.

Key words: small-cell cancer of anal canal, radiation therapy, Xeloda, Phthorafur, modification, rediosensitivity.

Резюме. В статті описані методи і способи використання лучової терапії при ліченні плоскоклітинного рака анального каналу: застосування лучової терапії як передопераційного і як самостійного методу лічення. Показано використання модифікаторів з метою вибіркового змінення радіочувствительності опухолевих і нормальних тканин і посилення дії іонізуючого випромінювання на опухоль. Розроблено новий метод лічення плоскоклітинного рака анального каналу, в основі якого об'єднання дії лучової терапії з модифікуючим ефектом кселоди або фторафура і проапоптичним, антипроліферативним і антиметастатичним дією лаферона. Приведені результати консервативного лічення хворих плоскоклітинним раком анального каналу, а також дані про токсичність розробленого методу.

Ключові слова: плоскоклітинний рак анального каналу, лучова терапія, кселода, фторафур, модифікація, радіочувствительність.

Ключові слова: плоскоклітинний рак анального каналу, променева терапія, кселода, фторафур, модифікація, радіочувствительність.

На сьогодні питання, пов'язані з діагностикою та лікуванням раку анального каналу (РАК) залишаються

актуальними. Це пов'язано з тим, що досі не розроблено єдиної стандартної схеми терапії цієї патології. Частота захворюваності на РАК складає 2–5% злоякісних пухлин прямої кишки [1, 2], тобто це відносно рідкісна форма злоякісних новоутворів.

У структурі онкологічної захворюваності в Україні РАК окремо не представлений. За даними Національного канцер-реєстру, захворюваність на рак прямої кишки та ануса у 2008 р. склала 19,8 на 100 000 тис. жителів України. Відмічено неухильне зростання захворюваності: з 16,6 випадків на 100 000 населення у 2001 р., 18,3 — у 2003 р., 19,2 — у 2005 р., до 19,7 у 2007 р. Протягом 1 року після встановлення діагнозу гинуть 34% хворих на рак прямої кишки та анального каналу [3]. Серед гістологічних форм злоякісних новоутворів аноректальної ділянки переважають пухлини епітеліального генезу. За даними різних авторів епідеміодні форми раку складають 75–85% [4, 5].

Плоскоклітинний рак анального каналу (ПРАК) має чітку тенденцію до інтенсивної інвазії, як вздовж горизонтального рівня, так і прямої кишки. Для низькодиференційованих пухлин характерне раннє формування виразок. Високий ступінь агресивності ПРАК зумовлюється інтенсивним місцевим поширенням процесу, а також високою потенцією до метастазування, переважно лімфогенного [6]. На початкових стадіях хвороби (при ураженні пухлинним процесом слизового і підслизового шарів), регіонарні і віддалені метастази виявляються в 15–20% випадків [4, 6, 7].

Процестуморогенезу ПРАК мультифакторний і поетапний. Визначальну роль в ініціації цього онкопатологічного процесу відіграє папіломавірусна інфекція. Інфікованість нею людини виявляють у 80% пацієнтів з аноректальними карциномами. У 60–90% хворих на інвазивні форми ПРАК виділяють антитіла до папіломавірусу HPV-16 штаму [2, 8].

Вчасна й адекватна діагностика ПРАК ускладнена через широкий спектр клінічних проявів і відсутність патогномічних симптомів.

Прогноз визначається поширеністю процесу, його анатомо-морфологічними особливостями, віком та загальносоматичним станом пацієнта, а також адекватністю лікувальних заходів.

Завдяки досягненням фундаментальної науки виявлено низку молекулярно-біологічних та генетичних особливостей новоутвору, що кардинально змінює уявлення про механізм розвитку і прогресування пухлини, і тим самим відкриває нові перспективи її лікування.

До 1980 р. єдиним радикальним методом терапії ПРАК була червонно-промежинна екстирпація (ЧПЕ) прямої кишки, доповнена у разі необхідності операцією Дюкена (пахова лімфаденектомія). За даними різних авторів 5-річна виживаність пацієнтів після ЧПЕ в середньому не перевищує 50% [6]. З часом були розроблені методи консервативного та комбінованого лікування плоскоклітинних аноректальних карцином з використанням різних технологій хемопроменевої терапії (ХПТ) [1, 2, 4, 7, 9].

У економічно розвинених країнах Європи і Америки, визначаючи стратегію лікування ПРАК, віддають перевагу комплексним підходам з використанням ПТ або ХПТ як лікувального заходу першої лінії.

На сьогодні дослідженнями багатьох вчених [5, 7, 10, 11] доведено ефективність променевої і хемопроменевої терапії ПРАК. Відносно висока радіочувствительність епідеміодних карцином анального каналу дає змогу за допомогою іонізуючого випромінювання у комбінації з цитостатичною терапією досягти результатів, що успішно конкурують з ефектом хірургічного та комбінованого лікування.