

НЕЙТРОНЫ ПРОТИВ РАКА

А. Н. Довбня, Э. Л. Купленников, С. С. Кандыбей*

Национальный научный центр «Харьковский физико-технический институт»,
Харьков, Украина

В. В. Красильников

Белгородский государственный университет, Белгород, Россия

ВВЕДЕНИЕ	1750
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕЙТРОНОВ С БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТКАНЬЮ	1756
ОСНОВНЫЕ ИСТОЧНИКИ НЕЙТРОНОВ ДЛЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ	1759
РЕАЛИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ НА БЫСТРЫХ НЕЙТРОНАХ	1762
Циклотроны	1762
Реакторные нейтроны	1763
Нейтронные генераторы	1764
Эффективные направления лучевой терапии	1766
НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ	1769
Краткая история	1769
Основные требования к пучкам нейтронов для БНЗТ	1774
Новые направления в нейтронной терапии	1777
Альтернативные методы терапии опухолей	1778
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	1782
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	1783

*E-mail: kupl@kipt.kharkov.ua

НЕЙТРОНЫ ПРОТИВ РАКА

А. Н. Довбня, Э. Л. Купленников, С. С. Кандыбей*

Национальный научный центр «Харьковский физико-технический институт»,
Харьков, Украина

В. В. Красильников

Белгородский государственный университет, Белгород, Россия

Обзор посвящен анализу и обобщению результатов исследований, проводимых в течение последних десятилетий в промышленно развитых странах, по применению быстрых, эпитепловых и тепловых нейтронов для терапии злокачественных опухолей. Представлены основные нейтронопроизводящие установки, используемые для лечения рака. Описаны оптимальные параметры терапевтических пучков. Рассмотрены методики применения нейтронов различного энергетического диапазона. Показаны результаты и эффективность лечения. Проведено сравнение современного состояния терапии опухолевых заболеваний нейтронами и альтернативными методами на пучках протонов и ионов углерода. Основное внимание уделено возможности практического использования накопленного опыта по применению нейтронных пучков для терапии рака.

The review is dedicated to analysis and generalization of researches carried out during the last few decades in industrially advanced countries to use fast, epithermal and thermal neutrons for therapy of malignant tumours. Basic facilities for neutron production used for cancer treatment are presented. Optimal parameters of therapeutic beams are described. Methods of using neutrons with different energy regions are discussed. Results and medical treatment efficiency are given. The comparison of the current state of neutron therapy of tumors and alternative treatments with beams of protons and carbon ions is conducted. Main attention is given to possibility of practical use of accumulated experience of neutron beams application for therapy of cancer.

PACS: 87.53.Jw; 87.56.bd

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия число онкологических заболеваний во всем мире ежегодно увеличивается. Смертность от злокачественных новообразований занимает одно из первых мест среди причин преждевременного ухода из жизни людей как в экономически развитых, так и в отсталых странах [1]. В рамках отдельных государств, например Украины и России, показатели болезни следующие. В Украине [2] в 2008 г. зарегистрировано 152 935 пациентов с данной патологией. Из них 82 519 человек умерли в том же году. 35,1 % людей, у которых был поставлен такой же диагноз в 2007 г., не прожили и года. В России [3, 4] на учете в онкологических учреждениях состоит

*E-mail: kupl@kipt.kharkov.ua

более 2,5 млн больных. В течение последних 10 лет число пациентов с диагнозом рак увеличилось на 25,5%. Ежегодно данная патология фиксируется у ~ 450 тыс. человек при смертности 300 тыс. Только от опухолей мозга каждый год умирают до 30 тыс. больных.

В глобальных масштабах количество онкологических больных миллионы. По данным Американского общества рака [1], число носителей злокачественных новообразований в 2008 г. составило в Африке 681 094 человека (ожидаемое увеличение к 2030 г. +87%); Латинской Америке и странах Карибского бассейна — 906 008 (+86%); Северной Америке — 1 603 870 (+56%); Европе, включая Россию, — 3 208 882 (+26%); Азии — 6 092 359 (+75%). Всего в 2008 г. в мире зарегистрировано 12 662 554 онкологических больных и 7,6 млн смертей. По прогнозам Всемирной организации здоровья, к 2030 г. число заболевших увеличится до 21 млн и 13 млн будут умирать ежегодно [1]. Из приведенных статистических данных видно, что основной прирост онкологических заболеваний ожидается в слаборазвитых странах.

На сегодняшний день основные методы лечения онкологических больных — хирургическое вмешательство (~ 49%), лучевая терапия (ЛТ) (~ 40%) и химиотерапия (~ 11%) [5]. Приведенные цифры свидетельствуют, что современные технологии с применением ЛТ, суть которой заключается в поражении раковых клеток ионизирующим излучением, являются эффективным и востребованным способом борьбы с онкологическими очагами. Из общего количества больных ~ 70% нуждаются в традиционных видах радиотерапии (электроны, гамма-, рентгеновское излучение) и примерно для 20% с тяжелыми радиорезистентными формами целесообразно использовать плотноионизирующие частицы — протоны, нейтроны, π -мезоны, тяжелые ионы [4]. ЛТ часто используют в сочетании с другими методами лечения — оперативным вмешательством, химиотерапией и т. д.

Первые шаги к возникновению лучевой диагностики и терапии были сделаны практически сразу же после открытия Рентгеном в 1895 г. X-лучей. С тех пор данное направление медицины непрерывно развивалось и совершенствовалось. Проникающее рентгеновское излучение заняло достойное место в клинической практике. Достаточно сказать, что на сегодняшний день в больницах мира насчитывается до 5 млн рентгеновских аппаратов. Энергия используемого в медицинских целях излучения составляет от 100 до 200 кВ. Интересно, что первая рентгенологическая клиника в России была открыта в 1918 г. [6].

Качественный скачок в ЛТ был связан с созданием ускорителей заряженных частиц и, в частности, источников тормозного излучения на базе линейных ускорителей электронов, бетатронов, высоковольтных трансформаторов и генераторов Ван де Граафа. Оборудование с широким диапазоном энергий оказалось перспективным средством борьбы с новообразованиями различной природы. Количество медицинских ускорителей в разных странах стало уве-

личиваться нарастающими темпами. Первый электронный ускоритель с максимальной энергией тормозных фотонов 1 МэВ для лечения онкологических больных был построен в Лондоне в 1937 г., а к середине 2010 г. в медицине уже работало $\sim 10,5$ тыс. ускорителей электронов, ~ 500 ускорителей протонов и ионов [6].

В 1950-х гг. возникло новое направление в ЛТ, связанное с созданием мощных γ -источников на базе радиоизотопа ^{60}Co . Изотоп испускает фотоны с энергией 1,17 и 1,33 МэВ, легко нарабатывается в ядерном реакторе и имеет большой период полураспада (5,27 лет). Установки производили сравнимую с ускорителями интенсивность и энергию фотонов, но были удобнее и проще в обращении, имели меньшие габариты и массу. Все вышесказанное способствовало высоким темпам роста производства приборов и их массовому применению в клиниках мира (в 2010 г. насчитывалось ~ 1500 γ -источников ^{60}Co [6]).

Клинические исследования показали, что рентгеновские лучи, γ -излучение и электроны приводят к радиационным повреждениям в основном путем образования свободных радикалов, которые легко вступают в химические реакции, повреждая клетки и угнетая их жизнедеятельность. Негативным фактором методики является повышенное поражение окружающих опухоль здоровых клеток. Доза, выделяемая в тканях, быстро падает в зависимости от пройденного пути, и, если очаг расположен глубоко, большая часть энергии выделяется вблизи поверхности тела. Кроме того, достаточно большое рассеяние при прохождении сквозь живую ткань затрудняет формирование четких границ поля облучения, что особенно опасно в случаях, когда опухоль расположена в непосредственной близости от жизненно важных (критических) органов. Зависимость относительной радиационной дозы в мягких тканях от глубины проникновения электронов, рентгеновских лучей, фотонов и протонов приведена на рис. 1.

Поэтому активно развиваются технологии, позволяющие свести к минимуму риск постлучевых осложнений. К наиболее известным методам можно отнести внедрение непосредственно в опухоль мельчайших капсул с радиоактивными препаратами ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{192}Ir и др. (около 3000 радиологических центров мира проводят ежегодно более 50 000 процедур облучения раковых клеток с помощью имплантируемых γ -источников [7]); использование интенсивно модулированной радиотерапии, т. е. когда однородное дозное поле создается несколькими пучками разной интенсивности, что обеспечивает наиболее щадящий режим для окружающих опухоль тканей. К перспективным методикам относится и радиохирurgia, суть которой заключается в концентрации высокой дозы γ -излучения в малом объеме с использованием метода прецизионной стереотаксической локализации [6]. Весьма эффективным средством является так называемая адронная терапия (на сегодняшний день в данное понятие принято включать облучение опухолей протонами и

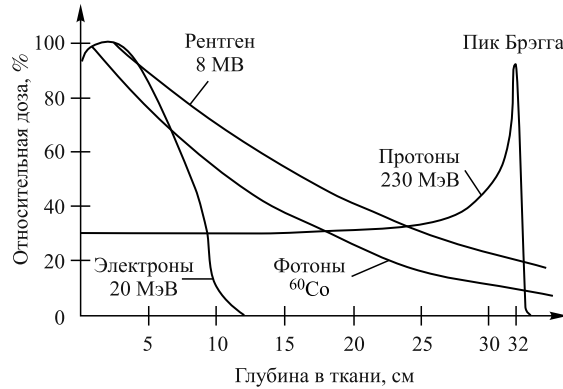


Рис. 1. Распределение поглощенной дозы по глубине ткани для различных видов излучения

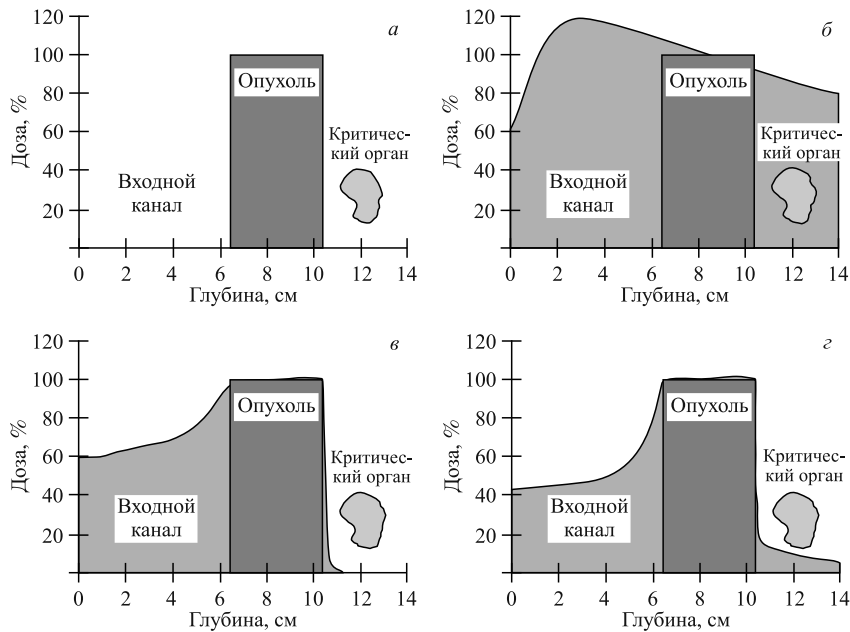


Рис. 2. Сравнительное распределение доз облучения по глубине ткани

ионами атомов химических элементов He, C, Ne, Ar [8]), а также ряд других технологий. Сравнительное распределение доз облучения по глубине ткани разными методиками дано на рис. 2: *а* — идеальный вариант профиля дозы с облучением только зоны расположения опухоли; *б* — рутинные методики

фотонной радиотерапии; ν и γ — сканирование объема опухоли протонным пучком и пучком ускоренных ионов углерода с использованием пика Брэгга. Серым цветом выделены области дополнительного облучения. Из рисунка следует, что при терапии протонами и ионами углерода жизненно важные органы, расположенные в непосредственной близости к опухоли, радиацией не поражаются.

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении онкологических болезней электромагнитным излучением, оказалось, что у достаточно большого количества пациентов встречаются новообразования, устойчивые к фотонной терапии (ФТ). Только в России [4] контингент таких людей достигает 30 %, что составляет 40–50 тыс. в год. В этом случае в качестве надежного, перспективного и доступного средства для клинической онкологии могут рассматриваться плотниоизирующие частицы, в том числе и нейтроны — тепловые, эпитепловые и быстрые с энергиями $E_n \leq 0,5$ эВ, $0,5$ эВ $\leq E_n \leq 10$ кэВ и $E_n > 10$ кэВ соответственно. Это связано с высокой эффективностью нейтронной терапии (НТ) за счет более выраженного повреждающего действия раковых клеток по сравнению с электронами, рентгеновским и γ -излучением.

Экспериментальная проверка возможностей нейтронов при терапии доброкачественных и злокачественных опухолей началась с применения быстрых нейтронов (ТБН) [9, 10]. Основной терапевтический эффект достигается за счет вторичных протонов и более тяжелых ядер отдачи. Частицы проникают в живую ткань на достаточно большую глубину, а специфика их взаимодействия со здоровыми и раковыми клетками приводит в основном к гибели последних. Несмотря на ряд негативных результатов, полученных на ранних этапах клинической практики (из-за недостаточного в тот момент объема знаний о закономерностях взаимодействия нейтронов с биологическими объектами), данное направление терапии в конечном итоге было признано перспективным средством для лечения раковых опухолей. Быстрые нейтроны циклотронов, нейтронных генераторов, ядерных реакторов нашли широкое применение в специализированных клиниках Америки, Германии, Японии, России и других стран. Дистанционная ТБН стала рутинной процедурой лечения злокачественных новообразований. С помощью данной технологии по всему миру было пролечено примерно 30 тыс. больных. Однако в силу технических, экономических и других причин из 40 учреждений, занимавшихся ТБН, в настоящее время функционируют только семь. Действующие в мире центры, источники нейтронов, энергия частиц, начало лечения и число больных, прошедших курс терапии, приведены в табл. 1 [11].

Положительный результат лечения быстрыми нейтронами возрастает в случае применения комбинированных методик. Это, в частности, фотонно-нейтронная терапия (ФНТ), т. е. сочетание обычного курса ФТ и ТБН. Вклад нейтронов 20–40 % в суммарную очаговую дозу позволяет сохранить преимущество чисто нейтронного облучения, ослабить его недостатки, повысить

Таблица 1. Действующие в мире центры нейтронной терапии

Страна, местоположение	Источник, реакция	Средняя n -энергия, МэВ	Начало работы, г.	Число пациентов
США, Батавия, FNAL	LINAC $p(66) + \text{Be}$	25	1976	3300
США, Сизтл, Ун-т Вашингтона	Циклотрон $D(50,5) + \text{Be}$	20	1984	2800
США, Детройт, Harper Hospital	Циклотрон $D(48,5) + \text{Be}$	20	1990	2140
ЮАР, Сомерсет-Уэст	Циклотрон $p(66) + \text{Be}$	25	1988	1685
РФ, Томск, Политех. ун-т	Циклотрон $D(13,5) + \text{Be}$	6,3	1984	1500
РФ, Снежинск, ВНИИТФ	D-T-генератор	10,5	1999	990
Германия, Гархинг, FRM-I/FRM-II	Деление урана	1,9	1985/2007	820

надежность, сократить сроки лечения. ФНТ дает возможность заметно расширить контингент больных, которым показан данный метод ЛТ. Для некоторых видов раковых опухолей, в особенности медленно растущих или находящихся на поздних стадиях, рентгеновское излучение, фотоны, электроны оказываются малоэффективными, и предоперационная нейтронная терапия с последующим хирургическим вмешательством является единственно возможным способом помочь больному.

Что касается тепловых нейтронов, то они, как правило, используются для лечения поверхностных и неглубоко залегающих опухолей. Их взаимодействие с биологической тканью сопровождается в основном упругим рассеянием нейтрона на нуклиде водорода ${}^1\text{H}(n, n')p$, радиационным захватом нейтрона ядром водорода в реакции ${}^1\text{H}(n, \gamma){}^2\text{H}$ ($E_\gamma = 2223$ кэВ) и эмиссией протона в результате взаимодействия ${}^{14}\text{N}(n, p){}^{14}\text{C}$ ($E_p = 640$ кэВ). Две последние реакции дают основной вклад в поглощенную дозу. Вклад других процессов незначителен. Реакции протекают как в нормальных, так и в опухолевых тканях, которые получают при этом примерно одинаковую дозовую нагрузку. Слабая проникающая способность частиц позволяет обрабатывать опухоли с глубиной залегания $< 3,5$ см.

Наиболее эффективно нейтроны с $E_n \leq 0,5$ эВ используются в нейтронозахватной терапии (НЗТ) [12]. Метод основан на селективном накоплении в раковых клетках нерадиоактивного, нетоксичного изотопа, обладающего большим сечением поглощения тепловых нейтронов. При облучении в ре-

зультате захвата нейтронов соответствующим изотопом возникает мгновенное вторичное излучение, которое и поражает клетки опухоли. НЗТ позволяет проводить лечение как поверхностных, так и глубоко расположенных, трудноизлечимых злокачественных очагов (как правило, это опухоли мозга). В последнем случае применяют эпитепловые нейтроны, которые, проходя сквозь кожные покровы черепа, костные структуры и вещество мозга, создают радиационное поле с максимумом теплового потока непосредственно в месте расположения новообразования. Достаточно широко практикуется облучение патологических очагов тепловыми нейтронами в условиях открытой раны, что позволяет подводить во время операции высокие однократные дозы непосредственно на опухоль или область ее ложа [13]. За счет точного облучения больного органа сводится к минимуму возможность лучевого поражения окружающих тканей.

НЗТ считается одной из наиболее перспективных и в то же время сложных методик лечения рака. В реальной клинической практике (вследствие ряда технических и иных факторов) НЗТ пока считается альтернативным или, даже скорее, экспериментальным видом лечения, и требуется определенное время для ее повсеместного внедрения в онкологических центрах [12].

Настоящий обзор написан на основе многолетних исследований лечения доброкачественных и злокачественных новообразований нейтронами широкого энергетического диапазона в разных странах мира. Материал содержит краткие сведения о причинах использования нейтронов в лучевой терапии, этапах развития, действующих и проектируемых медицинских источниках нейтронов, требуемом качестве пучков, методиках лечения, оптимальных дозах и временах облучения, результатах терапии и пр. Для сравнения представлено современное состояние альтернативных методов лечения опухолей пучками протонов и ионов углерода. Детальное описание изложенного материала читатель без труда найдет в литературных источниках, приводимых в данной работе.

1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕЙТРОНОВ С БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТКАНЬЮ

Одним из определяющих физических параметров ионизирующего излучения является величина линейной передачи энергии (ЛПЭ). Данная характеристика представляет собой среднюю энергию, потерянную заряженной частицей на единичной длине пробега, и выражается в единицах кэВ/мкм. Это понятие распространяется и на пучки нейтральных частиц. При этом рассматриваются вторичные ионизирующие частицы, образовавшиеся в результате взаимодействия фотонов или нейтронов с биологической тканью. Чем больше значение ЛПЭ, тем выше разрушающее действие излучения. Для сравнения биологического эффекта, производимого разными видами излучения, исполь-

зуют понятие относительной биологической эффективности (ОБЭ), которая определяется как отношение дозы стандартного излучения (обычно ^{60}Co), необходимого для получения конкретного биологического эффекта, к величине дозы данного излучения, которая дает тот же результат.

Особенностью нейтронных пучков является существенная зависимость величины ОБЭ, лежащая обычно в интервале 2–5 [14], от спектра частиц, способа их получения, параметров первичного пучка и пр. Максимальная величина ОБЭ наблюдается при энергии $E_n = 0,3\text{--}0,4$ МэВ. Для $E_n < 3,5$ МэВ ОБЭ нейтронов возрастает с глубиной проникновения в живую ткань, что дает определенный клинический выигрыш за счет некоторого уменьшения лучевого воздействия на кожу и более интенсивного поражения опухоли. Если $E_n < 0,85$ МэВ, то цитогенетические повреждения, приводящие к наследственным изменениям в организме (мутациям), пропорциональны дозе. С увеличением энергии наблюдается все более заметное отклонение от линейной зависимости [4]. С учетом сильной зависимости эффект–доза как для раковых, так и для здоровых клеток поглощенная доза в соответствующих точках облучаемых участков должна быть выдержана с высокой точностью. Причем требуется не только знание суммарной поглощенной дозы, но и учет распределения этой дозы по глубине опухоли.

Взаимодействие γ -квантов, как, впрочем, и нейтронов, с патологическим очагом приводит к тому, что кровообращение в опухоли резко ухудшается, появляется большое количество гипоксических (бедных кислородом) клеток. Такие клетки оказываются резистентными к облучению, и конечный результат зависит от концентрации кислорода в опухоли. Поэтому одно из основных преимуществ использования пучков частиц с высокой величиной ЛПЭ заключается в малом значении кислородного отношения (КО). Оно определяется как отношение дозы, требуемой для получения определенного биологического эффекта в условиях недостатка кислорода, к величине дозы, которая дает тот же результат в условиях кислородного насыщения.

Для нейтронов низких энергий [15] КО плавно возрастает с увеличением энергии, достигая максимального значения 1,6–1,8 в области энергий 6–30 МэВ, а затем постоянно уменьшается до величины 1,1 при энергии нейтронного пучка, полученного бомбардировкой протонами с энергией 100 МэВ ($\text{Be} + \text{Al}$)-мишени. До 1967 г. для нейтронов в сотни МэВ данные по радиобиологическим параметрам были далеко не полными. Поэтому в Лаборатории ядерных проблем (ЛЯП) ОИЯИ (Дубна) впервые предпринята попытка измерения глубинных распределений доз для пучков нейтронов, полученных на внутренней мишени ускорителя. Однако из-за недостаточной мощности дозы 5–7 рад/ч измерить величину КО не удалось [15].

Для получения таких данных был применен высокоэнергетичный пучок нейтронов от внешней мишени ускорителя [15]. С этой целью протоны синхротрона ЛЯП ОИЯИ с энергией 660 МэВ фокусировались на тол-

стую бериллиевую мишень. Дозиметрические измерения продемонстрировали ряд благоприятных для терапии факторов: наличие максимума на глубине 5–20 см, величина дозы в котором примерно в два раза превышала входную дозу; слабая расходимость пучка с глубиной проникновения; достаточно равномерное распределение дозы по сечению пучка и крутой спад по краям. Мощность дозы в максимуме около 60 рад/ч позволила провести серию экспериментов по определению КО. На глубине 1 и 13 см искомая величина составила соответственно $1,0 \pm 0,1$ и $1,3 \pm 0,06$, а на глубине 36 см КО не превышало 1,5. ОБЭ нейтронного пучка по сравнению с γ -лучами при мощности дозы 42 рад/ч на тех же глубинах фантома составила соответственно 1,3, 1,2 и 1,0. В отличие от фотонов, для которых КО $\sim 2,7$, что означало высокую сопротивляемость гипоксических клеток γ -облучению, малая величина КО нейтронов свидетельствовала о гораздо меньшей зависимости радиационного повреждения клеток от содержания в них кислорода. Рис. 3 [9] иллюстрирует разницу в величине полной поглощенной дозы для фотонного и нейтронного пучков в условиях аноксии (отсутствие кислорода) и кислородного насыщения для уровня выживаемости 0,02.

Дальнейшее преимущество нейтронов следует из более высокой доли невосстанавливаемых дефектов ДНК. Оно заключается в меньшей зависимости смерти клетки в различных фазах развития. Наиболее чувствительны к об-

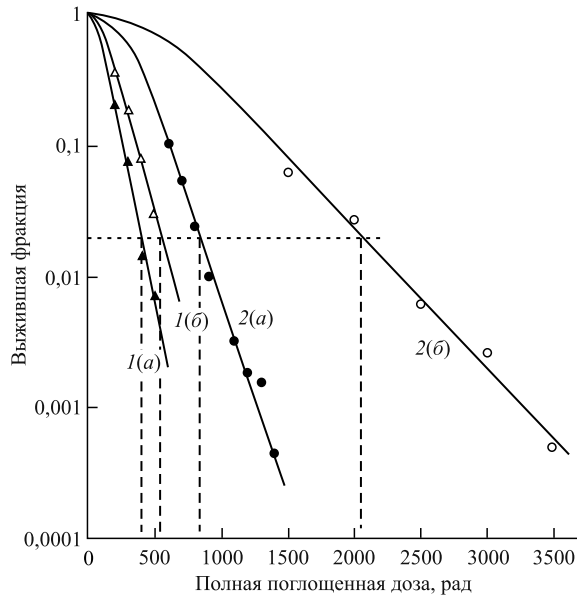


Рис. 3. Выживание клеток, облученных быстрыми нейтронами (1) и γ -источником ^{60}Co (2) в условиях кислородного насыщения (a) и аноксии (б)

лучению клетки в митотической фазе клеточного цикла (деление), но относительно устойчивы в S-фазе (синтез ДНК). Поскольку медленно растущие новообразования содержат большее количество клеток в S-фазе в любой момент времени, эти опухоли резистентны к облучению фотонными пучками. Вариации в чувствительности клетки к облучению быстрыми нейтронами в различных стадиях клеточного цикла много меньше, чем аналогичная величина для фотонов. Из этого следует, что очаги с большими участками, которые слабо насыщаются кислородом, а также медленно растущие опухоли являются подходящими кандидатами для нейтронной терапии [14].

При ТБН вторичные протоны, альфа-частицы и ядра отдачи, обладающие высокой ионизирующей способностью, частично приводят к двойному разрыву спиралей ДНК. Такой тип радиационного дефекта считается невосстанавливаемым и летальным для молекулы. Число двойных разрывов спиралей ДНК в случае ТБН в 1,5 раза превышает аналогичную величину при фотонном облучении равной дозой [16].

Для полного разрушения злокачественного новообразования необходима радикальная доза радиации в пределах 55–70 Гр. Если принять во внимание, что максимальное значение дозы для здоровой ткани обычно принимается $\sim 12,6$ Гр, то ясно, что такая доза для нее губительна. Это приводит к необходимости формирования максимального потока в области опухоли и снижения дозовой нагрузки на ткани за ее пределами за счет применения сменных коллиматоров, фильтров, локальной радиационной защиты и пр. Эффективным средством защиты является облучение очага с разных направлений, использование методики фракционирования (курс терапии проводится ежедневно небольшими дозами в течение недели до достижения необходимой суммарной дозы). Положительный эффект обусловлен тем, что здоровые клетки при получении относительно небольшой дозы успевают регенерироваться гораздо быстрее, чем раковые.

2. ОСНОВНЫЕ ИСТОЧНИКИ НЕЙТРОНОВ ДЛЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

В практической онкологии широко используются нейтроны, которые образуются в результате деления атомных ядер в исследовательских реакторах. Привлекательной чертой реакторов является возможность получения интенсивных потоков частиц, большая плотность ионизации и высокая ЛПЭ. Применение соответствующих фильтров, выводящих из пучка низкоэнергетическую составляющую, позволяет несколько увеличить среднюю энергию нейтронов. С другой стороны, использование специализированного оборудования дает возможность понизить энергию и получить тепловые и эпитепловые нейтроны с характеристиками, приемлемыми для использова-

ния в НТ [4, 17]. Ознакомиться с основными действующими и проектируемыми исследовательскими реакторами, технологией формирования терапевтических пучков и их параметрами, прогнозом дальнейшего развития и пр. можно в работе [12].

Хорошо зарекомендовали себя два типа ускорительных источников терапевтических нейтронов: рециркулирующие (циклотроны) и линейные (электростатические и радиочастотные). Чаще всего терапия проводилась на циклотронах, включая и сверхпроводящие. Пучки нейтронов в основном получают в результате взаимодействия ускоренных протонов или дейтронов с толстой бериллиевой мишенью. В зависимости от вида бомбардирующих частиц источники генерируют квазимоноэнергетические нейтроны, или нейтроны непрерывного спектра [18]. В случае дейтронного пучка средняя энергия нейтронов, вылетающих под углом 0° , достаточно высока и растет с увеличением энергии частиц, низкоэнергетический «хвост» в спектре отсутствует, что существенно упрощает расчет доз облучения. Вклад сопутствующего γ -излучения мал. К недостаткам циклотронных пучков можно отнести неоднородность потока в его поперечном сечении, что связано с угловой зависимостью выхода реакций ${}^9\text{Be}(p, n)$ и ${}^9\text{Be}(d, n)$. Это приводит к необходимости применять сложную систему формирования пучка для обеспечения равномерного распределения поглощенной дозы в патологическом очаге. В настоящее время только в Европе функционируют более десятка терапевтических циклотронов. Большинство из них изоцентрические, т. е. пучок может выводиться под любым углом к горизонтальной плоскости.

Электростатические линейные ускорители, позволяющие ускорять частицы разной массы и заряда в широком диапазоне энергий, также были задействованы в НТ. Первый такой ускоритель тандемной конфигурации LАВА был сооружен в Бостоне (США) для решения задач бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) [19]. На ускорителе получен пучок протонов с энергией 1,5 МэВ и током 1 мА. Еще один пионерский проект нейтронного источника на основе квадрупольного радиочастотного ускорителя заряженных частиц был разработан и сооружен в Лос-Аламосе (США) для исследований в области БНЗТ. На этом протонном линейном ускорителе в импульсном режиме достигнут ток 10 мА.

В радиобиологических экспериментах успешно применяют нейтронные генераторы (НГ) на основе реакции $\text{T}(d, n){}^4\text{He}$. Энергия нейтронов ~ 14 МэВ. При энергии ионов дейтерия в несколько сот кэВ получают нейтроны с выходом $(1-5) \cdot 10^{12} \text{ с}^{-1}$. Так, в Уральском центре нейтронной терапии (Снежинск, Россия) модернизированный НГ-12И [20] при токе ионов дейтерия до 30 мА и напряжении 250 кэВ генерирует в полный телесный угол $> 1,5 \cdot 10^{12} \text{ с}^{-1}$. В ИЯИ РАН (Москва) [21] генератор $\text{T}(d, n){}^4\text{He}$ при ускоряющем напряжении 430 кэВ и токе 20 мА производит пучок с потоком нейтронов $5 \cdot 10^{12} \text{ с}^{-1}$ и плотностью быстрых нейтронов $2 \cdot 10^{11} \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$.

При тех же значениях напряжения и тока установки фирмы «IRELEC» (Франция) [21] способны генерировать поток нейтронов $5 \cdot 10^{12} \text{ с}^{-1}$ и т. д.

Перспективными источниками нейтронов с $E_n \geq 0,5 \text{ МэВ}$ считаются установки, в которых используются реакции ${}^7\text{Li}(p, n)$, ${}^9\text{Be}(p, n)$, ${}^9\text{Be}(d, n)$, ${}^{13}\text{C}(d, n)$. В табл. 2 для этих реакций приведены параметры нейтронных пучков в зависимости от энергии налетающих частиц в интервале 1,915–4,0 МэВ [22]. Увеличивая энергию протонов и дейтронов, можно генерировать нейтроны с энергией в десятки МэВ. Так, в реакции ${}^9\text{Be}(d, n)$ (${}^9\text{Be}(p, n)$) при $E_d = 50$ ($E_p = 66$) МэВ энергия получаемых нейтронов соответственно равна 21 (28,8) МэВ. Следует отметить, что для медико-биологических исследований и терапии опухолей используются и нейтроны со средней энергией в сотни МэВ. Примером может служить пучок нейтронов фазотрона ЛЯП ОИЯИ с энергией 350 МэВ, который генерировался при рассеянии 660-МэВ протонов на бериллиевой мишени толщиной 36 см.

Таблица 2. Пучки нейтронов, получаемые в реакциях (p, n) и (d, n)

Реакция	Энергия протонов, дейтронов, МэВ	Выход нейтронов при 10 МА, с^{-1}	Средняя энергия нейтронов в 0° , МэВ	Максимальная энергия нейтронов, МэВ
${}^7\text{Li}(p, n)$	2,5	$8,9 \cdot 10^{12}$	0,55	0,786
${}^7\text{Li}(p, n)$	1,915	$2,9 \cdot 10^{11}$	0,04	0,113
${}^9\text{Be}(p, n)$	4,0	$10,0 \cdot 10^{12}$	1,06	2,12
${}^9\text{Be}(d, n)$	1,5	$2,1 \cdot 10^{12}$	2,01	5,81
${}^{13}\text{C}(d, n)$	1,5	$1,8 \cdot 10^{12}$	1,08	6,77

Из табл. 2 видно, что при бомбардировке лития протонами с энергией 1,915 МэВ параметры пучка заметно отличаются от остальных. В реакции образуются кинематически направленные вперед нейтроны со средней энергией $\sim 40 \text{ кэВ}$. Это так называемая припороговая генерация нейтронов, которая обусловлена необычайно быстрым ростом сечения вблизи порога реакции 1,882 кэВ, возникает, если энергия протонов превышает его на 30–40 кэВ. Нейтроны такой энергии можно прямо использовать в БНЗТ. Отметим, что в Новосибирске (Россия) [23] на основе электростатического ускорителя-тандема сооружен пилотный вариант источника, получен стационарный пучок протонов с энергией 1,92 МэВ и осуществлена припороговая генерация нейтронов.

Уникальным генератором быстрых нейтронов является изотопный источник ${}^{252}\text{Cf}$. Высокий выход нейтронов $2,34 \cdot 10^{12} \text{ г}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ с энергией 2,14 МэВ [24], длительный ресурс работы, «точечность» и низкое тепловыделение делают его идеальным инструментом для уничтожения опухоли. Источник используется как в контактной, так и во внутритканевой терапии.

К сожалению, ^{252}Cf относится к стратегически значимым ядерным материалам и требует особых мер государственного учета, контроля и физической защиты.

3. РЕАЛИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ НА БЫСТРЫХ НЕЙТРОНАХ

3.1. Циклотроны. Хронологически НТ началась с клинических исследований, которые были проведены с использованием быстрых нейтронов ($E_{av} = 3,4$ МэВ) на циклотроне в Беркли (США) [4, 9]. Первый пациент прошел курс ТБН в сентябре 1938 г. Пучки частиц получали в реакции взаимодействия дейтронов с энергией 8 МэВ и бериллиевой мишени. В течение 1938–1943 гг. пролечено более 200 больных с новообразованиями различной локализации. После лечения 24 пациентов методика была признана перспективной и привела к созданию медицинского центра на базе циклотрона Crocker Medical Cyclotron (США), где в период 1939–1943 гг. нейтроны с $E_{av} = 6,7$ МэВ использовались для лечения 226 пациентов. В конечном итоге выяснилось, что, несмотря на ряд положительных результатов, полученных с помощью ТБН, степень лучевого повреждения кожи, подкожной клетчатки и других нормальных тканей оказалась недопустимо большой, и программу закрыли.

Изучение эффективности лечения онкологических больных нейтронами с $E_{av} = 8$ МэВ и учет накопленного клинического опыта продолжены в Хаммерсмитском госпитале (Англия) в 1966 г. В работе использовалась технология фракционирования с суммарной очаговой дозой 15,6 Гр. Итоги лечения 350 пациентов с запущенными опухолями различной локализации оказались обнадеживающими. Методика облучения, перечень обработанных раковых опухолей, дозы облучения и конечные результаты обобщены в монографии [10] и ряде более поздних работ.

В России регулярные сеансы ТБН ($E_{av} = 6,3$ МэВ) проводятся с января 1984 г. в Томске на базе циклотрона У-120 и реакции $^9\text{Be}(d, n)$ [11, 25]. Мировой и собственный клинический опыт позволил усовершенствовать модель ВДФ (время–доза–фракционирование), применение которой привело к снижению числа лучевых осложнений и гарантировало оптимальное сочетание различных режимов облучения. Найден способ введения поправок, учитывающих изменение распределения поглощенной дозы нейтронов в жировой, костной и легочной ткани пациента. Созданы компьютерные программы дозиметрического и радиобиологического планирования. С помощью циклотрона У-120, γ -терапевтического аппарата «Рокус-М», тормозного излучения бетатрона с энергией 6–10 МэВ, разработанного набора коллиматоров, вставок, клиновидных фильтров и пр. экспериментально изучена эффективность ТБН, ФНТ и ФТ при лечении опухолей различной локализации.

Показано, что оптимальным вариантом для ТБН являются опухоли слюнных желез, рак щитовидной железы, полости носа и околоносовых пазух, одиночные метастазы, рецидивы новообразований. Менее удачным оказалось лечение рака ротоглотки, слизистой оболочки полости рта, рака молочной железы и некоторых других патологий. Для сравнения приведем результаты терапии 77 больных с опухолями головы и шеи, прошедших курс ТБН и ФНТ. Общая пятилетняя выживаемость составила $(65,2 \pm 7,4) \%$ и $(57,7 \pm 8,2) \%$, показатели безрецидивной выживаемости — $(65,2 \pm 7,4) \%$ и $(56,4 \pm 8,2) \%$ соответственно. В случае применения ФТ пятилетняя общая выживаемость составила $(44 \pm 4,7) \%$, безрецидивная — $(37,2 \pm 4,5) \%$.

3.2. Реакторные нейтроны. Одним из первых в Европе в 1957 г. был введен в эксплуатацию исследовательский реактор FRM в Гархинге (Германия), одной из задач которого явилось изучение возможности лечения доброкачественных и злокачественных опухолей быстрыми нейтронами с плотностью потока до $7 \cdot 10^8 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$. На терапевтической установке RENT до июля 2000 г. проведено лечение таких серьезных заболеваний, как [26] злокачественная меланома (11% от общего числа больных); карцинома мягких тканей (11%); рак груди (26%); карцинома головы и шеи (34%); рак слюнных желез (12%); прочее (6%). В 1985 г. в Обнинске (Россия) начал работу терапевтический канал быстрых нейтронов Б-3 реактора БР-10 ($E_{\text{av}} = 0,85 \text{ МэВ}$). За годы эксплуатации на установках получен уникальный опыт по применению реакторных пучков в ТБН. Экспериментальные исследования в частности показали, что для успешного проведения ТБН на реакторах желательны иметь [4]: а) широкий энергетический спектр, близкий к спектру деления, со средней энергией $\sim 1-2 \text{ МэВ}$; б) плотность потока быстрых ($E_n > 0,2 \text{ МэВ}$) нейтронов $\sim (3-5) \cdot 10^8 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$; вклад тепловых нейтронов $< 2 \%$; в) γ -составляющую $\leq 15 \%$.

В качестве примера клинического применения реакторных нейтронов приведем параметры терапевтического пучка реактора БР-10 и результаты лечения [4]. Средняя энергия нейтронов 0,85 МэВ получена вследствие модификации пучка фильтром из борированного полиэтилена толщиной 1 см. Максимальная мощность дозы 0,18 Гр/мин. Вклад γ -излучения на коже $\leq 5 \%$. Расстояние от центра активной зоны до выхода из медицинского коллиматора 10 м. Размер нейтронного поля от 4×4 до 10×10 см. Плотность потока нейтронов $0,22 \cdot 10^9 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$. При ФНТ использовались гамма-терапевтические аппараты типа «Рокус» и «Агат».

На основании опыта зарубежных стран и собственных радиобиологических экспериментов были разработаны методики лечения широкого спектра онкологических заболеваний [4]. Поскольку технология проведения ТБН опухолей различных локализаций в онкологических центрах мира несколько различается, рассмотрим конкретную методику применения ФНТ больных раком органов полости рта и ротоглотки [17]. Облучение нейтронами одной

группы пациентов проводили через день с разовой очаговой дозой 1 Гр до достижения суммарной дозы 3–4 Гр. Затем осуществляли ФТ по 2 Гр пять раз в неделю до эквивалентной дозы 56–60 Гр. В контрольной группе использовали только ФТ по 2 Гр пять раз в неделю до получения той же дозы, что и в первом случае. Типичная длительность экспозиции 10–20 мин.

Технология проведения ФНТ с относительно небольшой величиной вклада нейтронов в суммарную очаговую дозу позволяла более надежно излечивать как первичный очаг, так и метастазы. Положительный эффект достигался не только за счет лучевого воздействия, но и вследствие перехода опухоли в операбельную форму с последующим хирургическим вмешательством. Результат пятилетней общей выживаемости больных первичным раком органов полости рта и ротоглотки, которым была проведена ФНТ и ФТ, дан в [17]. Показано, что наблюдается явная тенденция к увеличению общей выживаемости, возрастающая с течением времени, у больных, получивших ФНТ. Через 5 лет после ФНТ остались живы 61,2% пациентов, а после ФТ — лишь 32,0%.

В период 1985–2002 гг. курс комбинированной ФНТ на реакторе БР-10 успешно прошли более 460 больных со злокачественными опухолями гортани, полости рта, молочной железы, остеогенными саркомами и т. д. Значительную долю больных составляли лица, уже получившие тот или иной вид терапии, оказавшийся неэффективным.

Отметим, что при проведении ТБН существует возможность сформировать дополнительную поглощенную дозу посредством сочетания ТБН и НЗТ (так называемая бустовая терапия). Эффект достигается за счет нейтроннозахватных событий при термализации нейтронного потока с широким энергетическим спектром по глубине биологической ткани, в которую предварительно введен борсодержащий препарат. Дополнительная очаговая доза может превышать 25% от суммарной величины. К установкам, пучки которых ориентированы на применение в ТБН с возможностью «бустирования», можно, в частности, отнести оборудование медицинского центра Вашингтонского университета (США), работающего на базе циклотрона с энергией нейтронов 50 МэВ. В России это проектируемый тяжеловодный реактор ТВР-50 и терапевтический пучок горизонтального канала ГК-1 реактора ВВРц [4]. Разработка и создание специализированных ускорителей заряженных частиц также позволяет получать быстрые нейтроны требуемого спектра с плотностью потока не меньше, чем на медицинских реакторах. В частности, в Обнинске на каскадном ускорителе КГ-2.5 в результате реакции ${}^9\text{Be}(d, n)$ будут получены нейтроны с энергией 0,5–6 МэВ для проведения ТБН. Плотность потока нейтронов на выходе из коллиматора $6 \cdot 10^8 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ вдвое выше аналогичной величины терапевтического пучка реактора БР-10 [12].

3.3. Нейтронные генераторы. В последнее время благодаря накопленному опыту, созданию более совершенных нейтронопроизводящих установок, применению высокотехнологичного оборудования, внедрению компьютерных

технологий и т. д. значительно повысилась эффективность лечения больных с онкологической патологией. Для примера рассмотрим методику применения и результаты лечения ФНТ в Уральском центре нейтронной терапии [20], который начал прием пациентов в конце 1999 г. В качестве источника быстрых нейтронов здесь используется $T(d, n)^4\text{He}$ -генератор НГ-12И. Средняя энергия в свободном пространстве 10,2 МэВ. Величина поглощенной тканевой дозы на расстоянии 105 см от источника 3,3 сГр/мин. Вклад γ -излучения в суммарную дозу для воздуха 4–8 %. Неоднородность распределения доз по сечению рабочей части пучка не превышает 20 %. ОБЭ пучка нейтронов равна 6. Ослабление нейтронного потока биологической защитой процедурного бокса составляет 500–1500. Разработаны два лечебных места — в позиции пациента сидя и лежа. Для проведения радионуклидной диагностики в ПЭТ-центре Снежинска находится циклотрон СС-18/9. Это один из серии современных, компактных циклотронов, разработанный НИИЭФА им. Д. В. Ефремова (Санкт-Петербург, Россия), для производства радионуклидов непосредственно в медицинских учреждениях [27]. Он может производить ультракороткоживущие и короткоживущие изотопы и способен обслуживать диагностические центры небольшого региона.

Курс ФНТ начинается с этапа облучения фотонами на гамма-терапевтических аппаратах «Рокус-М», «Агат-Р» или медицинских линейных ускорителей электронов «Philips SL-15», «Philips SL-20». В конце первого этапа либо после 10–14-дневного перерыва проводят нейтронную терапию в режиме мультифракционирования с разовой дозой облучения 0,3 Гр два раза в день с интервалом между фракциями не менее 3 ч. Суммарная доза 2,4 Гр достигается равными порциями за 8 сеансов. Время однократного облучения 15–20 мин. Вклад нейтронов в суммарную дозу ~ 18 –25 %. В зависимости от полученного результата после окончания процедуры НТ может быть продолжена ФТ либо (при отсутствии реакции со стороны опухоли) проведено радикальное оперативное вмешательство.

Обобщенные результаты лечения 270 больных, получивших терапию в 1999–2003 гг., следующие. Однолетняя выживаемость пациентов после курса ФНТ составила 95 %, трехлетняя — 86 %, пятилетняя — 78 %, безрецидивная выживаемость — 88, 58 и 48 % соответственно. Рецидивы заболевания в большинстве случаев возникали в первые два года после окончания лечения. Результаты ФНТ и ФТ отдельных локализаций злокачественных опухолей приведены в табл. 3. Из таблицы видна более высокая эффективность лечения методом ФНТ.

С 2003 по 2005 г. для увеличения мощности нейтронного генератора и роста производительности (на уровне 300 человек в год) проведена модернизация комплекса. С 2005 по 2007 г. курс терапии прошли 283 пациента. Однолетняя общая выживаемость в этой группе составила 98 %. За время работы центра с 1999 по 2007 г. ФНТ проведена у 589 больных с местно-

Таблица 3. Результаты лечения отдельных локализаций злокачественных опухолей

Вид опухоли	Полная резорбция, %		Резорбция более 50 %		Резорбция менее 50 %	
	ФНТ	ФТ	ФНТ	ФТ	ФНТ	ФТ
Рак гортани	80	43	13	23	7	34
Рак слизистой щеки	83	46	13	26	4	28
Рак ротоглотки	83	47	13	37	4	14
Рак языка	80	67	7	23	13	10
Опухоли пазух носа	87	83	0	10	13	7
Опухоли мозга	0	0	29	13	71	87

распространенными злокачественными новообразованиями области головы и шеи 3–4-й стадии заболевания. Возраст больных колебался в пределах 9–79 лет, средний возраст 61 год.

Результатом работы центра стало заметное увеличение перечня болезней, с которыми пациенты направляются на лечение. В частности, ФНТ проходят больные с опухолями пищевода, раком молочной железы, саркомами и метастазами в ребрах. В дальнейшем планируется экстраполировать данную методику для лечения злокачественных новообразований предстательной железы, наружных половых органов, солитарных метастазов в печени, рецидивов рака прямой кишки и т. д.

3.4. Эффективные направления лучевой терапии. Несмотря на большой объем клинических исследований, выполненных за последние десятилетия в области ФТ, ТБН и ФНТ опухолей различной локализации, следует отметить, что только отдельные формы рака эффективно поддаются лечению [4, 10, 11]. Кроме того, имеет место ряд противоречивых результатов, которые можно, в принципе, объяснить различиями в характеристиках нейтронных пучков, их энергии, недостаточной приспособленностью ряда источников нейтронного излучения для медицинских целей, отсутствием избирательности воздействия излучения на злокачественные очаги особенно в тех случаях, когда опухоль имеет сложную или множественную форму, и т. д. Все вышесказанное свидетельствует о необходимости совершенствования параметров нейтронных пучков, применения научных достижений в данной отрасли медицины, использования современного оборудования и компьютерных технологий, а также обобщения существующих мировых данных, их тщательного анализа и систематизации.

Однако прежде хотелось бы обратить внимание на тот факт, что онкологические болезни по крайней мере в четверти случаев [1] связывают с негативными условиями обитания и образом жизни людей. Поэтому каждый должен обращать на это внимание и по возможности учитывать вредные факторы, чтобы избежать непредсказуемых последствий. Показательный пример

возможной индивидуальной профилактики описан в [1]. Полвека назад более 75 % мужчин Соединенного Королевства курили. Сегодня эта цифра сократилась до ~ 20 %. При этом заболеваемость раком легких у мужчин среднего возраста упала вдвое! Аналогичная тенденция наблюдается и в других странах.

Первоочередной задачей, направленной на снижение смертности и инвалидности потенциальных носителей онкологических заболеваний, является внедрение в практику современных методов диагностики. Для выявления недуга на ранней стадии необходимо регулярно проводить массовые профилактические осмотры населения. Кстати, согласно статистическим данным, в США диагностические радионуклидные обследования проходят в среднем 40 человек на одну тысячу населения в год, в Японии — 25, в Австрии — 19, в России — 7. Неудивительно, что в России почти 60 % заболеваний впервые регистрируются на третьей или четвертой стадиях болезни [28].

Заблаговременно выявить злокачественный очаг можно при визуализации внутренних органов различными способами, в том числе однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ), позитронной эмиссионной томографией (ПЭТ), компьютерной томографией (КТ), магнитно-резонансной томографией, а также гибридными системами, такими как ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ. Такое сочетание технологий позволяет обнаружить рак на ранней стадии, показывая изменения на клеточном уровне задолго до появления анатомических изменений [29]. Кроме того, диагностические процедуры дают возможность не только выявлять онкологические образования, но и оценивать изменения патологического процесса в динамике, что весьма ценно для проведения коррекции проводимого лечения [30].

Заметно повысить качество лечения движущихся органов и опухолей (район грудной клетки, брюшной полости, гортани и т. д.) можно благодаря прогрессу в респираторно-синхронизированной радиотерапии [31]. Смещение новообразования можно теперь контролировать с помощью высокотехнологичных датчиков и математического обеспечения. Компьютерный анализ осуществляется в режиме реального времени путем изменения параметров работы установки и облучения патологического очага синхронно с дыхательным циклом или его фазой — только при вдохе или выдохе.

Уменьшить влияние излучения на здоровую ткань или жизненно важные органы пациента можно за счет изменения величины и формы поля облучения, что предусматривается еще при проектировании установок. Например, на реакторе MITR (США) диаметр выходной апертуры может меняться в диапазоне 8–16 см [32]. На циклотроне НУЦ ЮАР [9] размеры поля облучения от $5,5 \times 5,5$ до 29×29 см. Оригинальный набор из 16 коллиматоров на генераторе НГ-12И обеспечивает реализацию практически всех возможных схем нейтронного компонента [20]. Форма тормозного излучения современных ускорителей электронов также регулируется в широких пределах. Так, гео-

метрические размеры γ -излучения ускорителя «ЭЛЛУС-6М» [33] меняются от 2×2 до 40×40 см. Кроме того, можно воспользоваться дополнительными специализированными устройствами, например, полностью автоматизированным, управляемым компьютером многолепестковым коллиматором. Он формирует проходное отверстие для излучения, которое довольно точно отображает поперечное сечение опухоли. Система позиционирования лепестков обеспечивает формирование границы фигурного поля на расстоянии 1 м от мишени с точностью не хуже ± 1 мм. Такое оборудование изготавливается специализированными фирмами многих стран, в том числе и России.

Для дистанционного облучения наиболее предпочтительным представляется применение трехмерной (3D) конформной лучевой терапии и интенсивно-модулированной радиотерапии. Особенностью первого метода является использование техники компьютерного построения трехмерной модели опухоли и прилежащих органов с целью точного определения границ злокачественного новообразования и расчета наиболее эффективных полей и доз облучения. Суть второго процесса описана ранее. Оценку эквивалентной поглощенной дозы на пути прохождения пучка через биологическую ткань с учетом всех присутствующих компонентов проводят с помощью специализированного программного обеспечения. Во время сеанса терапии автоматизированные системы контролируют дозовую нагрузку, соответствие облучения заранее заданным параметрам, определяют и корректируют положение пучка на облучаемом объекте.

Радиохирургические операции осуществляют с помощью высокотехнологичных систем [6] «гамма-нож», модифицированного ускорителя LINAC и радиохирургического робота «кибернож». «Гамма-нож» в основном предназначен для лечения патологических очагов головы, шеи, мозга. Он подает в нужную точку опухоли с точностью наведения 0,3 мм с разных направлений многочисленные (~ 200) узкие γ -пучки от радиоактивных источников. Высокая концентрация энергии в месте пересечения уничтожает раковые клетки, а прилегающие здоровые ткани получают минимально возможную лучевую нагрузку. В России по экспертным оценкам высокотехнологичных радиохирургических вмешательств с использованием «гамма-ножа» требуют примерно 211 больных на 1 млн населения [27], это ~ 30 тыс. человек в год. В то же время в 2009 г. проведено лишь около 700 операций на двух установках: в Москве (НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко РАМН) и в Санкт-Петербурге (Международный институт биологических систем им. С. М. Березина). В установке с ускорителем LINAC используется сфокусированное на мишени тормозное излучение, полученное на пучках электронов, выводимых из ускорителя. Достижимые формы распределения дозы излучения сопоставимы с теми, что дает «гамма-нож», но в отличие от последнего в установке не используется радиоактивный материал. В настоящее время это наиболее востребованный радиохирургический инструмент

для лечения внутричерепных поражений. «Кибернож» состоит из компактного линейного ускорителя и мобильного роботизированного манипулятора, имеющего шесть степеней свободы и позволяющего облучать мишень с 1200 возможных направлений. Робот фокусирует пучок на мишень, включая и несимметричную по форме, независимо от ее положения в организме с точностью 0,5 мм. При этом край опухоли практически совпадает с облучаемой областью.

4. НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ

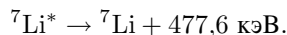
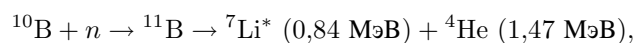
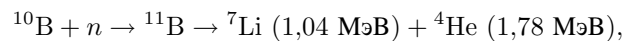
4.1. Краткая история. Одним из главных направлений в решении проблемы избирательного поражения злокачественных новообразований является внедрение технологии НЗТ, концепция которой была предложена в 1936 г. [34]. Она основана на фундаментальном различии между нормальными и раковыми клетками — повышенной скорости роста и деления последних. Это означает, что раковые клетки поглощают большее количество веществ, необходимых для репликации. Поэтому соединения, представляющие собой клеточные «строительные блоки» (главным образом предшественники нуклеиновых кислот, а также аминокислоты и пептиды или их аналоги) поглощаются преимущественно раковыми клетками, что открывает возможность селективной доставки в опухоль определенных элементов. Таким образом, суть метода НЗТ состоит в доставке в раковую клетку химического элемента с высоким сечением захвата тепловых нейтронов и локальным выделением энергии в результате реакции.

Наиболее вероятными элементами, которые необходимо внедрить в клетки опухоли, считаются малотоксичные изотопы ^{157}Gd и ^{10}B из-за чрезвычайно высокого сечения поглощения тепловых нейтронов: 254 000 и 3837 б соответственно. Содержание ^{157}Gd (^{10}B) в естественной смеси изотопов 15,7% (20%). При захвате теплового нейтрона ядром ^{157}Gd образуются электроны внутренней конверсии, фотоны, рентгеновское излучение и оже-электроны. Суммарная энергия 7,937 МэВ/распад. Основным продуктом реакции является жесткое 2–3 МэВ γ -излучение со средним пробегом в биологической ткани ~ 40 см, т. е. непосредственно в опухоли поглощается лишь малая часть энергии. Доля энергии, выделяемая в конверсионных процессах, мала и составляет в общем балансе 63 кэВ на захват одного нейтрона. Пробег электронов внутренней конверсии и оже-электронов от точки реакции ≤ 50 мкм, т. е. практически в области, где находятся ядра ^{157}Gd . В настоящее время возможность радиобиологического применения различных Gd-содержащих соединений интенсивно изучается.

Таким образом, в реальной клинической онкологии практически единственным рабочим химическим инструментом для НЗТ пока остаются два соединения на основе изотопа ^{10}B [35]. Это 4-дигидроксифенилаланин

(BPA) и меркапто-клозо-додекаборат натрия (BSH). Они относятся ко второму поколению фармпрепаратов.

В случае взаимодействия тепловых нейтронов со стабильным изотопом ^{10}B идет реакция



Сечение процесса существенным образом зависит от энергии падающих частиц, т.е. для достижения максимального выхода вторичных продуктов реакции необходимо гарантированно иметь тепловые нейтроны. Вероятность, при которой ядро лития образуется в возбужденном $^7\text{Li}^*$ (основном ^7Li) состоянии, составляет 93,7 (6,3) %. Возбуждение снимается испусканием γ -квантов с энергией 477,6 кэВ. Образующиеся при этом α -частица и ядро ^7Li тормозятся на длине ~ 9 и ~ 5 мкм соответственно. Поскольку размер клетки ~ 10 мкм, энергия ядерной реакции в основном выделяется в пределах той клетки, которая содержала ядра бора. Ясно, что чем выше концентрация ядер ^{10}B в раковой клетке по сравнению с нормальной, тем эффективнее поражающее действие.

Путь внедрения БНЗТ для лечения злокачественных очагов оказался непростым. В 1941 г. было впервые показано, что определенные химические соединения позволяют получить более высокую концентрацию ^{10}B в клетках раковой опухоли по сравнению со здоровыми клетками. С 1952 по 1962 г. в Брукхейвенской национальной лаборатории и Массачусетском институте технологий (США) курс НЗТ на медицинском реакторе прошли 44 пациента [13]. Эксперименты не дали ожидаемых положительных результатов и были прекращены. Причина, как выяснилось впоследствии, заключалась в низкой концентрации бора в раковых клетках. Поиски новых соединений для НЗТ продолжались, и вскоре были достигнуты заметные успехи в синтезе фармпрепаратов нового поколения, содержащих изотоп ^{10}B . Полученные соединения создавали концентрацию искомого изотопа до 40 мкг на 1 г опухоли, что в 3,5 раза больше, чем в нормальной ткани. Это уже позволяло осуществлять избирательное поражение раковых клеток.

С 1967 г. интенсивные эксперименты по БНЗТ онкологических больных начались в Японии на реакторе НТР (Технологический институт Му-саши). Позже аналогичные исследования были продолжены на более совершенных медицинских реакторах KURRI (Университет Киото) и JRR4 (Агентство атомной энергии). Первоначально клиническая практика была в основном сфокусирована на лечении опухолей головного мозга, а несколько позже — злокачественной меланомы и других новообразований [13, 36, 37].

Использовались соединения ВРА, BSH или их комбинация ВРА + BSH [30]. Профессор Хатанака проводил клиническую терапию безнадежных больных с опухолями мозга 3–4 стадии [36]. Он вскрывал черепа, удалял большую часть опухоли, насыщал оставшийся раковый очаг препаратом BSH и облучал хирургическое поле тепловыми нейтронами. Из 40 пациентов, с которыми он работал до 1979 г., 33 % были живы спустя 5 лет. В дальнейшем Хатанака показал возможность пятилетней выживаемости 50 % больных с глиобластомами головного мозга. При этом их умственная деградация не наблюдалась. Вскоре БНЗТ стали применять для лечения опухолей различной локализации и, в частности, злокачественной меланомы (рак кожи), которая является высоколетальным заболеванием, резистентным к существующим методам терапии. Только в США от болезни ежегодно погибали свыше 4000 больных, а темпы роста заболевания приближались к масштабам эпидемии [38]. Впервые успешное лечение меланомы осуществил Мишима с сотрудниками в 1985 г. Он использовал соединение ВРА и получил положительный эффект на уровне 80–90 % при пятилетней выживаемости [37].

В 1994 г. возобновилось лечение пациентов с опухолями мозга на реакторах в Брукхейвене и Массачусетсе. Новый всплеск интереса к БНЗТ был, в частности, обусловлен значительным увеличением числа больных с опухолевыми поражениями головного мозга [39]. По результатам эпидемиологических исследований, проведенных в США в 1990–2000 гг., установлена следующая закономерность. В 1990 г. заболеваемость первичными опухолями мозга составляла 8,2 пациента на 100 000 населения, в 1995 г. она возросла до 10,9, в 1997 г. этот показатель достиг величины 11,5, а в 2000 г. — 12,8 человек на 100 000 населения, т. е. 35 000 впервые выявленных случаев внутричерепных новообразований. В остальных странах планеты положение было не лучше. Данная ситуация указывала на актуальность научного поиска, разработки и внедрения в онкологическую практику принципиально новых методов лечения.

В 1997 г. клинические испытания начались в Голландии, в 1999 г. — в Финляндии. К исследовательским работам по данной тематике подключились в Аргентине, Италии, Швеции и в других странах. При этом практически все онкологические центры перешли к использованию в БНЗТ реакторов, способных производить тепловые и эпитепловые нейтроны. На сегодняшний день лучшей (эталонной) установкой считается реактор MITR (Массачусетс) [32]. Он генерирует на выходе канала М-011 плотность потока тепловых нейтронов $(5,9 \pm 0,3) \cdot 10^9 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ при дозе быстрых нейтронов и фотонов < 20 и (188 ± 10) мГр/мин соответственно. Плотность потока эпитепловых нейтронов на выходе канала FCB в месте размещения пациента $(4,6 \pm 0,6) \cdot 10^9 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ при дозе быстрых нейтронов и фотонов (38 ± 4) и (97 ± 4) мГр/мин. Реактор способен работать 24 ч в сутки 250–300 дней в году.

В 2002 г. итальянцы Пинелли и Зонта разработали новую технологию лечения рака печени [13]. Суть метода заключалась в насыщении больного органа борсодержащим препаратом ВРА (300 мг/кг массы тела), хирургическом извлечении печени из организма, транспортировке ее к реактору с последующим облучением и реимплантацией пациенту. Таким способом был успешно пролечен больной с 14 метастазами в печени. Несмотря на смертельный прогноз, два года спустя в октябре 2004 г. пациент был еще жив. Кстати, последняя конструкция реактора ТАПИРО (окрестности Рима, Италия) позволяет не только получать качественные пучки нейтронов с плотностью потока тепловых, эпитепловых и быстрых нейтронов $(9,0 \pm 0,27) \cdot 10^6$, $(8,2 \pm 0,7) \cdot 10^7$, $(6,4 \pm 0,6) \cdot 10^6 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{кВт}^{-1}$ соответственно, но и предусматривает два терапевтических канала. Один из них площадью облучения $20 \times 20 \text{ см}$ предназначен для обработки органов, извлеченных из тела пациента [12].

Дальнейшие исследования, проведенные в различных медицинских центрах, показали, что БНЗТ является перспективным методом лечения таких тяжелых заболеваний, как глиобластомы мозга, анапластические астроцитомы, метастазы меланомы и т. д. Однако возможность получения на действующих или проектируемых установках требуемой плотности потока тепловых и/или эпитепловых нейтронов еще недостаточна для проведения НЗТ. Прежде необходимо решить комплекс сложных физико-технических, химических, биологических и медицинских проблем, а это пока по силам лишь нескольким мировым центрам. В табл. 4 перечислены ядерные реакторы, проводившие курс НЗТ, и количество пациентов, прошедших лечение к 2005 г. [12].

Таблица 4. Число больных, прошедших курс БНЗТ

Реактор	Период работы	Число больных
HTR, Мусаши, Япония; JRR4, KURRI, Киото, Япония	С 1968	> 500 к настоящему времени
HFR, Петтен, Нидерланды	1997–2005	26
LVR-15, Ржеж, Чешская Республика	2001–2005	5
BMRR, Брукхейвен, США	1994–1999	33
MITR-II, M67 MIT, США	1996–1999	20
MITR-II, FCB MIT, США	2001–2005	5
AB, Студвик, Швеция	2001–2005	30
Fig1, Хельсинки, Финляндия	1999–2005	21

В настоящее время в мире функционируют 14 исследовательских центров по НЗТ [40]. К сожалению, Россия в их число не входит, поскольку не имеет ни одного полноценного терапевтического пучка, пригодного для НЗТ человека [12]. С характеристиками некоторых планируемых пучков промежуточных нейтронов для НЗТ можно ознакомиться в табл. 2 [12].

Опыт практической работы показал, что концепция «одна физическая установка — один пучок нейтронов» является малоперспективной. В идеальном случае реакторные установки должны иметь не только терапевтические пучки с различными спектральными и геометрическими характеристиками, но и пучки диагностические, исследовательские и аналитические [12]. Поэтому усилия специалистов направлены на снижение мощности, массы и габаритов реакторов с возможностью их размещения непосредственно в госпиталях и на получение интенсивных потоков нейтронов широкого энергетического диапазона.

Характерными примерами функционирующих и разрабатываемых реакторов является [12] финский реактор Esroo мощностью 250 кВт с одним терапевтическим пучком. Реактор TAPIRO, номинальная мощность которого 5 кВт, имеет два варианта размеров пучков. В Китае планируют создавать реакторы 300 кВт с двумя терапевтическими пучкам нейтронов — тепловых и промежуточных. В России — это эскизный проект 10 кВт реакторной установки «Марс», предназначенной для лечения онкологических опухолей методом ТБН, ФНТ и НЗТ. Малые габариты и масса < 70 т позволяют устанавливать реактор на территории клиники. Из более мощных установок, предназначенных для НЗТ, отметим пучок ниши экспериментальных устройств реактора ВВРц (Обнинск) 10 МВт, ИР-8 (ИАЭ, Москва) 8 МВт, ИРТ-2500 (МИФИ, Москва) 2,5 МВт. На рис. 4 приведена компоновка экспериментального оборудования для исследований и реализации НЗТ на реакторе ИР-8 НИЦ «Курчатовский институт» [12]: 1 — активная зона реактора; 2 — вторичный источник нейтронов; 3 — ГЭК №7; 4 — системы формирования терапевтических пучков; 5 — системы формирования диагностических и исследовательских пучков; 6 — защитная камера терапевтического пучка; 7 — облучаемые и исследуемые объекты; 8 — регистрирующее оборудование; 9 — помещение для исследуемых объектов и работы персонала. Все размеры даны в миллиметрах.

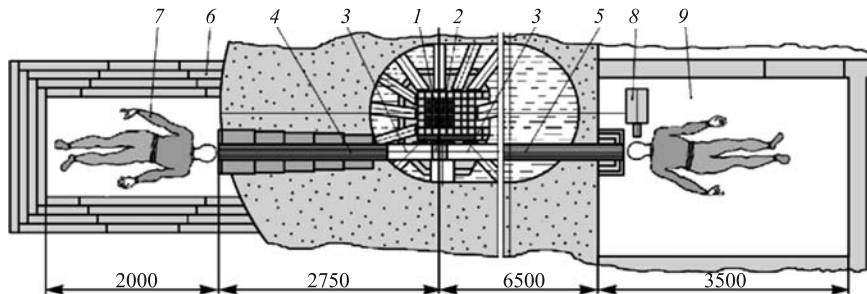


Рис. 4. Расположение оборудования для исследования и реализации НЗТ на реакторе ИР-8

Кроме того, наблюдается возрастающий интерес к созданию малогабаритных, относительно недорогих циклотронов и прямоочных ускорителей, способных непосредственно в онкологических центрах генерировать нейтроны для нейтронной и нейтронозахватной терапии. Среди наиболее перспективных проектов в [19] отмечается: продвижение проекта (Сан-Мартин, Аргентина); сооружение ускорителя в Линьяро (Италия); начало двух проектов в Японии (Осака, Университет Киото); запуск ускорителя в Новосибирске. В Обнинске (Россия) на каскадном ускорителе КГ-2.5 планируется генерация нейтронов с энергией 0,7 МэВ, что приемлемо для проведения НЗТ опухолей головного мозга. Введен в эксплуатацию циклотрон НМ-30 с плотностью потока эпитепловых нейтронов $1,2 \cdot 10^9 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ (Институт реакторных исследований Киото, Япония). Это в два раза больше, чем на реакторе KURRI, на котором проведено 275 клинических испытаний.

4.2. Основные требования к пучкам нейтронов для БНЗТ. Как было сказано ранее, в современной клинической онкологии практически единственным рабочим химическим инструментом для НЗТ пока остаются соединения, меченные изотопом ^{10}B . Для того чтобы вклад реакции нейтронного захвата ^{10}B был определяющим, а время облучения пациента минимальным, концентрация бора в опухоли должна быть порядка 10^9 атомов бора на каждую клетку. Плотность потока тепловых (при облучении поверхностных очагов) или термализованных в живой ткани эпитепловых нейтронов (для глубоко расположенных раковых образований) $\geq 10^9 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$. Плотность $5 \cdot 10^8 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ также приемлема, но приводит к увеличению времени облучения. Источник нейтронов должен генерировать за сеанс терапии порядка $10^{12} - 10^{13} \text{ см}^{-2}$. Лечение предполагается одноразовым, длительностью не более часа. В этих условиях 75–85% дозы будут обусловлены бор-нейтронозахватной реакцией [4].

Жесткие требования к концентрации бора, плотности потока нейтронов и времени облучения связаны с динамикой накопления и выведения борсодержащего соединения из клеток опухоли и окружающих органов. Экспериментально определенная динамика изменения концентрации ^{10}B во время сеанса терапии приведена в [41]. В этой же работе представлены сведения о выживаемости после БНЗТ 21 пациента с рецидивирующими опухолями головы и шеи в течение четырех лет. С учетом неполного восстановления здоровья выжило 57% больных, полностью выздоровело 39%.

Радиационное поле в БНЗТ состоит из нескольких компонент (быстрые и тепловые нейтроны, фотоны, борная составляющая). Все они имеют различные физические свойства и биологическую эффективность. Поэтому МАГАТЭ выработало ряд рекомендаций для терапевтических пучков эпитепловых нейтронов [42]. Соотношение потоков тепловых, эпитепловых и быстрых нейтронов в полном потоке $\Phi_{\text{th}} \sim 3,5\%$, $\Phi_{\text{epi}} \sim 87,4\%$ и $\Phi_{\text{fast}} \sim 9,1\%$ соответственно. Относительная величина дозы быстрых нейтро-

нов $D_{\text{fast}}/\Phi_{\text{epi}} < 2,0 \cdot 10^{-13} \text{ Гр} \cdot \text{см}^2$, гамма-дозы $D_{\text{fast}}/\Phi_{\text{epi}} < 2,0 \cdot 10^{-13} \text{ Гр} \cdot \text{см}^2$ и относительная величина потока тепловых нейтронов $\Phi_{\text{th}}/\Phi_{\text{epi}} < 0,05$. Отношение полного нейтронного тока к полному потоку $J_{\text{tot}}/\Phi_{\text{tot}} > 0,7$. Следует отметить, что ни один из существующих пучков в полной мере не удовлетворяет этим требованиям. Поэтому в качестве примера конкретных характеристик пучка терапевтических нейтронов, требуемых для БНЗТ, воспользуемся расчетными параметрами, заложенными в техническом задании, для канала ГЭК-1 реактора ВВРц [4]. 1. Для терапии поверхностно расположенных опухолей: а) плотность потока нейтронов с энергией меньше 2,15 кэВ $\geq 5 \times 10^9 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$; б) вклад быстрых ($E_n > 0,2 \text{ МэВ}$) нейтронов $< 10^6 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$; в) вклад γ -составляющей в дозу не выше 5–10%. 2. При лечении глубоко расположенных опухолей: а) пучок должен содержать эпитепловые и промежуточные нейтроны с энергией от 10 кэВ до 0,1 МэВ с плотностью потока $\sim 5 \cdot 10^9 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$; б) плотность потока быстрых нейтронов $< 10^8 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$; в) γ -составляющая дозы не выше 10%. С реальным соотношением плотности потоков эпитепловых и быстрых нейтронов на девяти ядерных реакторах, пучки которых разработаны для применения в НЗТ, можно ознакомиться в [43].

Важнейшим фактором терапевтического спектра эпитепловых нейтронов является его качество. Критериями качества (КК) являются конкретные величины радиационных характеристик поля. КК делятся на первичные и вторичные. Первичные КК характеризуют дозовые характеристики в ткани. К ним относятся [44, 45]: 1) предельная глубина «выигрыша» AD (advantage depth) — глубина «х» в ткани, на которой доза в опухоли становится равной максимальной дозе в ткани; 2) «выигрыш» AR (advantage ratio) — отношение дозы в опухоли к дозе в здоровой ткани, проинтегрированное по глубине от поверхности до AD. AR характеризует способность данного терапевтического пучка обеспечить максимальную дозу облучения опухоли при минимальной дозе облучения здоровых тканей. 3) ADDR (advantage depth dose rate) — мощность дозы в опухоли на предельной глубине «выигрыша». ADDR характеризует требуемую дозу облучения опухоли в приемлемое с точки зрения терапии время. Оптимальные пучки эпитепловых нейтронов должны обладать относительно высокими значениями AR и AD. Вторичные КК характеризуют поле нейтронов на выходе без облучаемого фантома. С конкретными величинами первичных и вторичных КК некоторых существующих и проектируемых реакторов, ориентированных на БНЗТ, можно ознакомиться в работе [45].

Следует помнить, что взаимодействие эпитепловых, как, впрочем, и нейтронов любых энергий, с биологической тканью в процессе торможения и захвата частиц при их прохождении от поверхности тела до опухоли неизбежно приводит к лучевому поражению здоровых клеток. Характерная картина распределения потока тепловых и эпитепловых нейтронов по глубине

в тканеэквивалентном фантоме головы человека следующая [32, 46]. Входя в фантом, эпитепловые нейтроны со средней энергией, которая определяется местом расположения опухоли, создают радиационное поле с максимумом теплового потока на соответствующей глубине, который затем экспоненциально падает. На глубине ~ 10 см, где поток эпитепловых нейтронов уменьшается почти в 10 раз относительно первичного пучка, а тепловые нейтроны полностью экранированы, здоровые клетки разрушаются столь же интенсивно, как и раковые. Таким образом, воздействие внешних пучков эпитепловых нейтронов при НЗТ ограничено слоями живой ткани < 10 см [46] (согласно [47] реальная глубина, которая соответствует возможностям лучших установок, проектируемых для НЗТ, составляет ≤ 8 см).

Высокое качество терапевтического пучка реактора MITR-II FCB [32] позволило получить детальное распределение мощности биологически взвешенной дозы ($\text{Гр}(w) \cdot \text{мин}^{-1}$) как функцию глубины в тканеэквивалентном, эллипсоидальном, заполненном водой фантоме с фармпрепаратом ВРА. Концентрация бора в ткани и опухоли 18 и 65 мкг/г соответственно. Измерения выполнены вдоль центральной оси пучка в условиях, близких к использованию в реальной терапии. Здесь же даны и критерии качества AD и ADDR. В работе использовались следующие величины весовых факторов: фотоны — 1,0; нейтроны — 3,2; бор в ткани — 1,3; бор в опухоли — 3,8. Пример распределения мощности дозы в глубоко расположенной опухоли мозга приведен на рис. 5. На рисунке видно существенное превышение полной дозы в опухоли (темные кружки) и, в частности, борной составляющей мощности дозы в опухоли (светлые кружки) относительно полного вклада дозы в окружающей ткани (темные ромбы), вкладов бора (светлые ромбы), фотонов (квадраты), азота (треугольники); быстрых нейтронов (крестики).

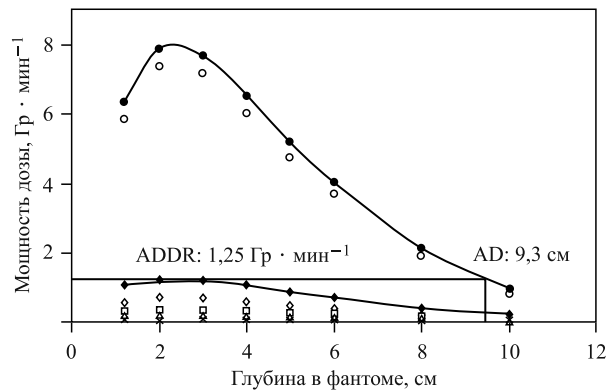


Рис. 5. Распределение мощности дозы по глубине в тканеэквивалентном фантоме

4.3. Новые направления в нейтронной терапии. Одним из перспективных методов, отвечающих требованиям увеличения эффекта радиационного воздействия и пространственно-временной оптимизации терапии, может в недалеком будущем стать НЗТ очень холодными и ультрахолодными нейтронами с кинетической энергией ниже 10^{-4} и 10^{-7} эВ соответственно [46]. Уникальная особенность таких нейтронов — способность испытывать полное отражение от поверхности конденсированного вещества при любом угле падения и перемещаться по гибким нейтроноводам. Отсутствие на выходе нейтроновода фоновых γ - и n -составляющих открывает новые возможности для НТ.

Технология получения холодных нейтронов (немедицинского назначения) достаточно хорошо отработана. По данным организаций Ottosix (Франция) и TUV Rheinland (Германия) к середине 2008 г. в мире действовали 19 источников холодных нейтронов, строилось 2, планировалось построить 4 и 11 были сняты с эксплуатации. В России источники холодных нейтронов работают на исследовательских реакторах ВВР-М (15 МВт, Гатчина) и ИБР-2 (2 МВт, Дубна). Разработан проект источника на реакторе ПИК (100 МВт, Гатчина) [48].

Что касается ультрахолодных нейтронов, то уже сейчас плотность потока нейтронов, близкая к уровню традиционной НЗТ, ожидается на реакторе FRM-II (Германия) $\sim 2 \cdot 10^7 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$. Еще большую плотность $\sim 10^8 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ планируют получить на европейском ускорителе протонов ESS (Швеция) [46]. Несмотря на оптимистические прогнозы, для внедрения метода в клиническую практику НЗТ необходимы детальные расчетно-экспериментальные исследования степени проникновения нейтронов в биологическую ткань, доз вторичного излучения, возникающих при взаимодействии нейтронов с элементами, входящими в состав ткани. Кроме того, должна совершенствоваться и технология доставки таких нейтронов к очагу облучения.

В последнее время обсуждается вопрос о создании нейтронопроизводящих установок на основе подкритических сборок (ПКС), которые управляются ускорителями частиц. Интерес онкологов к ПКС связан с возможностью их эффективного использования для нейтронной терапии. Разработки таких систем ведутся во многих странах (Европейский союз, США, Япония, Россия, Китай, Индия и др.) [43, 44]. В частности, в работе [49] предложен проект установки для проведения ТБН и НЗТ, основанный на «подсветке» ПКС заряженными частицами. Выделены две наиболее перспективные «поджигающие» реакции: ${}^9\text{Be}(d, n){}^{10}\text{B}$ и реакция «скальвания», в которой протоны с энергией 230 МэВ падают на мишень из обедненного урана (0,2% ${}^{235}\text{U}$). В случае предполагаемого режима работы ПКС ~ 500 ч/год накопленная активность продуктов деления мала, что обеспечивает радиационную безопасность персонала и населения при любых авариях.

Концептуальный проект источника нейтронов на основе ПКС, управляемой ускорителем электронов с энергией 100 МэВ и мощностью 100 кВт, разработан Аргоннской национальной лабораторией (США) совместно с Национальным научным центром «ХФТИ» (Харьков, Украина) [50]. Задача ядерной установки — проведение исследований в различных областях фундаментальной науки, решение широкого круга прикладных проблем, включая наработку медицинских радионуклидов, лечение доброкачественных и злокачественных новообразований с использованием методик НТ. Параметры ПКС: нейтронопроизводящие мишени U или W; выход фотонейтронов $3,01 \cdot 10^{14}$ ($1,88 \cdot 10^{14}$) с^{-1} для конвертера U (W); делящийся материал — уран с обогащением 19,7% ^{235}U ; коэффициент размножения $\leq 0,98$; плотность потока в активной зоне $1,95 \cdot 10^{13}$ ($1,14 \cdot 10^{13}$) $\text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ для мишени U (W) соответственно.

Перспективным источником плотных нейтронных полей для НЗТ могут стать мощные ускорители электронов средних энергий. В работе [51] проанализированы возможности организации НЗТ на базе ускорителя с энергией 35 МэВ и средним током 4 мА. Материалом мишени выбран жидкий галлий. Показано, что полный выход первичных нейтронов с поверхности мишени $\sim 10^{14} \text{ с}^{-1}$ на 100 кВт пучка. Плотность потока $2,87 \cdot 10^9 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$. При этом доля эпитепловых, тепловых и быстрых нейтронов составляет 93, 0,33 и 6,6 % соответственно. По общепринятым характеристикам $e\text{Ga}$ -источник нейтронов значительно превосходит существующие и проектируемые реакторные пучки для радикальной (подведение больших доз к объекту) НЗТ.

4.4. Альтернативные методы терапии опухолей. Опыт мировой клинической онкологии показал, что линейные ускорители электронов представляют собой наиболее важные, практичные и универсальные источники ионизирующего излучения для нужд лучевой терапии. Они дают возможность использовать пучки как электронов, так и тормозного излучения. Несмотря на то, что методики облучения нейтронами, протонами и тяжелыми ионами интенсивно развиваются, основной объем радиационно-терапевтических процедур по всему миру по-прежнему реализуется при помощи линейных ускорителей [33]. В настоящее время из $\sim 10\,500$ ускорителей электронов, работающих в медицине, ~ 4400 находятся в США, ~ 3200 — в Европейском союзе, ~ 2100 — в Японии, ~ 100 — в России, ~ 700 — в других странах. На один ускоритель в России приходится 1,5 млн жителей, в Европе — 100 000 человек, в США — 80 000. В Европе соотношение ускорителей и кобальтовых источников, действующих в радиологии, 2:1, а в России 1:3 [6]. Лечебную нагрузку на каждый ускоритель России можно оценить исходя из опыта РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, где для лучевой терапии используются шесть современных ускорителей электронов: SL-20 (Philips, Англия), Clinac-2100C (Varian, США), Primus (Siemens, Германия), SL-75-5 (Philips, Англия), СЛ75-5-МТ (Санкт-Петербург) — две установки. Ежедневно

на каждом из ускорителей получают лучевую терапию от 50 до 80 пациентов [52].

В 1946 г. Р. Вильсон высказал идею о возможности использования для лучевой терапии пучков протонов [53], однако ее осуществление стало возможным только после появления ускорителей тяжелых заряженных частиц с энергией сотни МэВ. Первые эксперименты проводились с 1954 г. в Беркли (США), с 1957 г. в Упсале (Швеция), с 1961 г. в Гарварде (США). Методика прошла клинические испытания, выработаны основные требования к медицинским пучкам: максимальная энергия 230–250 МэВ, глубина пробега 30 см, интенсивность частиц на опухоли $5 \cdot 10^9 \text{ с}^{-1}$, размер выведенного пучка 3–5 мм, время облучения ~ 2 мин, максимальный объем опухоли при активном (пассивном) сканировании 4 (7,5) л [54]. Терапия протонами по эффективности превзошла все существующие способы лечения. Это связано с рядом специфических свойств: частицы проходят сквозь биологическую ткань почти без рассеяния и позволяют в два раза уменьшить лучевую нагрузку на окружающие опухоль здоровые ткани по сравнению с γ -лучами. Протоны наиболее эффективны для опухолей, находящихся рядом с критическими органами, когда необходим резкий спад дозы излучения; плавно изменяя энергию, можно с высокой точностью (~ 1 мм) задать место, в котором частицы должны остановиться (пик Брэгга) и отдать большую часть своей энергии. Это дает возможность получать практически однородное распределение дозы по облучаемому объему. ОБЭ протонов $\sim 1,1$.

В конечном счете формируются четкие границы поля облучения, обеспечивается контролируемое сканирование пучка по всей опухоли, существенно снижается радиационная нагрузка на окружающие органы, сокращается продолжительность и повышается качество лечения. Кроме того, применение модулированных по интенсивности пучков и высокотехнологичных систем «Gantry», которые способны проводить облучение с разных направлений и под любым углом, дает дополнительные преимущества при подведении необходимой дозы к опухоли.

Число центров протонной терапии в мире непрерывно увеличивается. Согласно [3] на декабрь 2007 г. в мире применяли протонную терапию 28 центров, углеродную — 4, π -мезонную — 3 центра. Количество пролеченных пациентов составило 60 876. На сегодняшний день число больных, прошедших курс терапии, оценивается в $\sim 100\,000$ человек [54]. В работе [3] можно также ознакомиться со строящимися и проектируемыми зарубежными центрами протонной и ионной терапии. Согласно рекомендациям западноевропейских специалистов на каждые 5 млн жителей необходимо иметь один протонный центр на 3–4 облучательные кабины и на 35 млн — один комплекс, работающий на ионах углерода.

В России исследования по применению пучков протонов для терапии начались с 1967 г. на синхроциклотроне с энергией 680 МэВ в ЛЯП ОИЯИ,

с 1969 г. в ИТЭФ (Москва) и с 1975 г. в ЛИЯФ (ныне ПИЯФ) им. Б. П. Константинова (Санкт-Петербург, Гатчина). Согласно [3] на декабрь 2007 г. число пациентов, прошедших курс терапии, 526, 4024 и 1327 соответственно. Для эффективного лечения в вышеупомянутых центрах разработаны и успешно применялись оригинальные методики терапии, доведена до совершенства техника формирования дозных полей, апробированы новые способы реконструктивной рентгеновской и протонной томографии и пр. [15].

Несколько подробнее следует сказать о ЛЯП ОИЯИ. Клинико-физический комплекс ЛЯП имел семь процедурных кабин с высоким качеством медицинских пучков [15], основные характеристики которых приведены в табл. 5. Здесь впервые в мировой практике разработан и применен метод непрерывного ротационного облучения глубоко расположенных опухолей с автоматическим удержанием пика Брэгга в пределах очага поражения. Впервые предложены приемы и смонтирована действующая медико-техническая аппаратура для ротационно-сканирующего облучения глубоко залегающих опухолей, а также одновременного сканирующего облучения большой мишени несколькими узкими пучками протонов, что обеспечило высокую точность и полную компьютерную автоматизацию облучения. Впервые в СССР создан высокоинтенсивный пучок отрицательных π -мезонов для проведения медико-биологических и клинических исследований и т. д.

Таблица 5. Характеристики медицинских пучков

№ кабины	Энергия протонов, МэВ	Вид частиц в кабине (энергия, МэВ)	Поток частиц, с^{-1}	Диаметр пучка, см	Мощность дозы, рад/мин
1	200	Протоны (200)	$5 \cdot 10^8$	2–6	10–200
1	100	Протоны (100)	10^8	2–6	30–200
1	660	Протоны (660)	10^6	0,3	6,0
2	130	Протоны (130)	$2 \cdot 10^8$	3–6	25–100
3	660	Протоны (660)	$5 \cdot 10^7$	0,5–2	600
4	660	π^- -мезоны (30–80)	$(1-2) \cdot 10^7$	2–10	4–6
5	660	Нейтроны (350)	$(3-5) \cdot 10^8$	5–15	2,5–9
5	250	Протоны (250)	до $5 \cdot 10^9$	до 21	до 2000
7	70–100	Протоны (70–100)	$(1-3) \cdot 10^8$	0,5–2	до 3000

И в наше время комплексы продолжают работу, но уже на качественно новом уровне. К примеру, центр стереотаксической протонной терапии ПИЯФ [28], который действует на базе протонного синхроциклотрона СЦ-1000 с энергией 1000 МэВ, интенсивностью $\sim 10^9 \text{ с}^{-1}$, максимальной мощностью поглощенной дозы 50 Гр/мин, ведет активные научные исследования, разрабатывает и внедряет новые идеи и методики. Центр проводит

лечение опухолей различной локализации (в основном головного мозга с отношением доз в очаге и на поверхности головы 200:1). В период 1975–2010 гг. в ПИЯФ проведено 1352 облучения больных с различными видами аденом гипофиза (35 %), артериовенозными аневризмами (35 %) и прочими болезнями: раком молочной железы, раком простаты и т. д. При этом в 80 % случаев наблюдалась клиническая ремиссия, в 15 % — стабилизация, в 5 % — эффект отсутствовал.

В настоящее время в Российской Федерации происходит качественный переход от научно-исследовательских разработок к современным серийным установкам для массовой протонной терапии очагов рака. Так, с 2010 г. НИИЭФА им. Д. В. Ефремова и ПИЯФ им. Б. П. Константинова ведут работы по созданию многоцелевого циклотронного комплекса Ц-80 [55]. С медицинской точки зрения установка предназначена для лечения офтальмологических заболеваний глаз и поверхностных форм онкологических болезней. Кроме того, циклотрон Ц-80 предполагается использовать в качестве инжектора синхротрона С-230, что позволит увеличить энергию протонов до 230 МэВ и проводить терапию по методикам, основанным на использовании пика Брэгга. Ведутся работы [3, 6, 54] по проектированию центра протонной терапии в Москве на базе больницы им. С. П. Боткина. В филиале московского ФИАН (Протвино) создается лечебный центр на основе компактного протонного синхротрона. В Димитровграде на базе циклотрона С235-V3 строится центр медицинской радиологии. В 2012 г. на базе циклотрона С250 Siemens началось строительство центра протонной терапии в Санкт-Петербурге. В будущем аналогичные комплексы планируется создать в Пушкино, Нижнем Новгороде, Обнинске, Томске.

Ионы углерода обладают теоретически теми же свойствами, что и протоны. Однако есть и отличия [3, 54]. Благодаря большей массе пучок имеет более слабое многократное рассеяние и меньшую угловую расходимость. Ионы углерода в среднем облучают нормальные ткани вдвое меньше, чем протоны, при одинаковой дозе в опухоли и в четыре раза меньше, чем рентгеновские лучи. Поражающее действие в области пика Брэгга оказывается выше, чем у протонов, в несколько раз. Ионы углерода имеют высокое значение ЛПЭ (табл. 6), т. е. механизм воздействия связан преимущественно с невосстанавливаемым разрушением ДНК, что обеспечивает высокую эффективность лечения резистентных для фотонов и протонов опухолей с пониженным содержанием кислорода [3]. ОБЭ ионов углерода ~ 3 , т. е. выше, чем у протонов.

Начало терапии онкологических заболеваний ионами было положено в Беркли (США), где с 1957 по 1992 г. курс лечения прошли 2487 человек. Эксперименты показали, что с увеличением массы иона поперечное рассеяние и ширина пика Брэгга уменьшается, а ОБЭ увеличивается (динамика изменения ОБЭ и КО для X-лучей и ионов вплоть до Ag представлена в [53]). Однако

Таблица 6. ЛПЭ для различных типов излучения

Тип облучения	Энергия, МэВ	ЛПЭ, кэВ/мкм
Электроны	0,01	2,30
	0,1	0,42
	1	0,25
Фотоны	^{60}Co , γ -кванты 4–25 МэВ	0,2–2
Нейтроны	14	3–30
Протоны	0,62 [12]	65 [12]
	2	16
	5	8
	10	4
	200	0,4
Ионы углерода	10–250 МэВ/нуклон	170–14

получение однородного дозного поля затруднено из-за наличия за пиком Брэгга «хвоста фрагментации», образованного осколками ядерных реакций. Его вклад возрастает с увеличением массы иона (доза за пиком для p — 1–2 %, C — 15 %, Ne — 30 %). Кроме того, необходимо повышать максимальную энергию ионов, что связано с техническими трудностями, ростом энергопотребления и стоимости ускорительного комплекса [3]. Поэтому предпочтение отдано оптимальному варианту — углеродной терапии.

С 1994 г. углеродную терапию применяли в Чиба (Япония) с интенсивностью на мишени $\sim 10^9$ ион \cdot с $^{-1}$, с 1997 г. — в Дармштадте (Германия), с 2002 г. — в Хиого (Япония) и т. д. Количество пациентов, осуществивших по декабрь 2007 г. облучение очагов рака в этих центрах, составило 3795, 384, 271 соответственно. В настоящее время за рубежом имеется пять действующих центров углеродной терапии [54]. В России такие комплексы находятся в стадии разработки. Исследования возможности получения и использования пучков ядер углерода в медицинских целях ведутся в ГНЦ ИТЭФ (Москва) и ОИЯИ [6, 56]. Завершено технико-экономическое обоснование строительства протонно-углеродного комплекса в Ханты-Мансийске [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время нейтронная терапия относится к разряду наукоемких медицинских процедур и является одним из перспективных и востребованных способов лечения раковых опухолей. Эта высокотехнологичная методика ориентирована на лечение таких видов новообразований, которые практически не поддаются другим способам терапии. Поэтому важнейшими задачами, имеющими большое медико-социальное значение, являются:

- создание сети современных, хорошо оснащенных и укомплектованных подготовленными кадрами онкологических диспансеров;
- размещение непосредственно в онкологических центрах серийных, компактных, относительно недорогих источников нейтронов для массовой терапии онкологических заболеваний;
- разработка и внедрение в медицинскую практику прогрессивных методов ранней диагностики, в первую очередь радионуклидной;
- совершенствование систем автоматизации и максимально возможное компьютерное обеспечение всех направлений нейтронной терапии, включая контроль дозового поля во время сеанса терапии, соответствия облучения заранее заданным параметрам и т. д.;
- разработка надежных технологий по предотвращению и профилактике лучевых осложнений;
- организация серийного выпуска дозообразующих фармацевтических соединений нового поколения, характеризующихся высокой функциональной эффективностью, клинической и радиационной безопасностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *O'Callaghan T.* The Prevention Agenda // *Nature*. 2011. V. 247, No. 7339. P. S2–S4.
2. *Гук И. С., Кононенко С. Г., Пеев Ф. А.* О возможности производства медицинского изотопа ^{99m}Tc в Украине // *Вестн. Харьковск. ун-та. Сер. «Ядра, частицы, поля»*. 2010. Вып. 3(47), № 916. С. 117–126.
3. *Левичев Е. Б.* Обзор применения протонной и ионной терапии: Технико-экономическое обоснование строительства протонно-углеродного комплекса для терапии рака в Ханты-Мансийске. Ч. 1. ИЯФ им. Г. И. Будкера СО РАН. Новосибирск, 2008. С. 1–70.
4. *Цыб А. Ф., Ульяненко С. Е., Мардынский Ю. С.* Нейтроны в лечении злокачественных новообразований. Обнинск: БИСТ, 2003. 112 с.
5. *Соухами Р., Тобайас Дж.* Рак и его лечение. М.: БИНОМ, 2009. 437 с.
6. *Черняев А. П.* Ядерно-физические технологии в медицине // *ЭЧАЯ*. 2012. Т. 43, вып. 2. С. 500–518.
7. *Баранов В. Ю.* Изотопы. II. М.: Физматлит, 2005. 727 с.
8. *Кудрявцев Ю. С., Феофилов Г. А.* Адронная терапия опухолевых заболеваний в мире, Европе, России и Санкт-Петербурге // *Медтехника и медизделия*. 2006. № 5(34). С. 29–35.
9. *Dan T. L. Jones.* Fast Neutron Therapy // *IRPS Bull*. 2001. V. 15, No. 2. P. 1–5.
10. *Catterall M., Bewley D.* Fast Neutrons in the Treatment of Cancer. London: Acad. Press, 1979.
11. *Мусабаева Л. И. и др.* Нейтронная терапия на циклотроне У-120. К 30-летию применения нейтронной терапии — обзор результатов научных исследований // *Мед. радиология и рад. безопасность*. 2013. Т. 58, № 2. С. 53–61.

12. Борисов Г. И. Теоретические и экспериментальные физические методы нейтронозахватной терапии // ЭЧАЯ. 2011. Т. 42, вып. 5. С. 1371–1479.
13. Rolf F. et al. Boron Neutron Capture Therapy of Cancer: Current Status and Future Prospects // Clin. Cancer Res. 2005. V. 11(11). P. 3987–4002.
14. Gueulette J. et al. Specification of Radiation Quality in Fast Neutron Therapy: Microdosimetric and Radiobiological Approach in Fast Neutrons and High-LET Particles in Cancer Therapy / Eds.: R. Engenhardt-Cabillic and A. Wambersie. 1st Ed. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 1998. V. 150. P. 31–53.
15. Савченко О. В. 40 лет протонной терапии на синхроциклотроне и фазотроне Лаборатории ядерных проблем Объединенного института ядерных исследований // Мед. физика. 2007. № 3. С. 60–67; № 4. С. 53–53; 2008. № 2. С. 110–120.
16. Cosset J. M., Maher M., Habrand J. L. New Particles in Radiotherapy: An Introduction // Rad. Environ. Biophys. 1995. V. 34. P. 37–39.
17. Гулидов И. А. и др. Быстрые нейтроны реактора в сочетанной гамма-нейтронной терапии больных раком органов полости рта и ротоглотки // Рос. онкол. журн. 2000. № 6. С. 4–7.
18. Lone M. A. et al. Thick Target Neutron Yields and Spectral Distributions from ${}^7\text{Li}(dp, n)$ and ${}^9\text{Be}(dp, n)$ Reactions // Nucl. Instr. Meth. 1977. V. 143. P. 331–344.
19. Таскаев С. Ю. Ускорительная концепция нейтронозахватной терапии. 1. Ускорители (обзор). Препринт ИЯФ 2011-15. Новосибирск, 2011. 19 с.
20. Воженин А. В. и др. Отдаленные результаты сочетанной фотонно-нейтронной терапии злокачественных опухолей головы и шеи в Уральском центре нейтронной терапии // Сиб. онкол. журн. 2007. № 4(24). С. 44–49.
21. Skorkin V., Akulinichev S., Andreev A. The High-Current Deuteron Accelerator for the Neutron Therapy // Proc. of RuPac-2010, Protvino, Russia, 2010. P. 399–401.
22. Баянов Б. Ф., Белов В. П., Таскаев С. Ю. Нейтроногенерирующая мишень ускорительного источника нейтронов для нейтронозахватной терапии. Препринт ИЯФ 2005-4. Новосибирск, 2005. 26 с.
23. Кузнецов А. С. и др. Первые эксперименты по регистрации нейтронов на ускорительном источнике для бор-нейтронозахватной терапии // Письма в ЖТФ. 2009. Т. 53, вып. 8. С. 1–6.
24. Ensslin H. Passive Nondestructive Assay of Nuclear Materials / Eds.: D. Reilly et al. USA, 1991. 700 p.
25. Мусабеева Л. И., Лусин В. А. Нейтронной терапии — двадцать лет // Сиб. онкол. журн. 2004. № 2–3(10–11). С. 70–74.
26. Koester L. et al. Physical, Biological and Clinical Aspects of the Fission Neutron Physics at the Munich Research Reactor FRM / Ed. by Kuzminov B. D. M.: ZNI-atominform. 1988. V. 4. P. 198–204.
27. Воробьев А. А. и др. Центр протонной терапии Петербургского института ядерной физики им. Б. П. Константинова // ВАНТ. Сер. «Ядерно-физ. исслед.». 2012. Вып. 59, № 4(80). С. 146–150.
28. Богданов П. В. и др. Современные компактные циклотроны НИИЭФА для ядерной медицины // Там же. С. 143–146.
29. Юкия Аmano. Гибридные схемы визуализации СПЕКТ/КТ и ПЭТ/КТ // 54-я сессия МАГАТЭ. Обзор ядерных технологий-2010. GC(54)/INF/3. 2010. С. 31–32.

30. *Miyatake S.I. et al.* Clinical Results of BNCT for Malignant Gliomas Using BSH and BRA Simultaneously // Proc. of 12th ICNCT, Japan, 2006. P. 31–36.
31. *Юкия Аmano.* Достижения в применении методов радиационной онкологии // 55-я сессия МАГАТЭ. Обзор ядерных технологий-2011. GC(55)/INF/5. 2011. С. 38–39.
32. *Harling O.K. et al.* The MIT User Center for Neutron Capture Therapy Research // Rad. Res. 2005. V. 164. P. 221–229.
33. *Канаев С.В. и др.* Проблема перехода к современным технологиям лучевой терапии в отечественных клиниках // Мед. физика. 2010. №4. С. 17–28.
34. *Locher G.L.* Biological Effects and Therapeutic Possibilities of Neutrons // Am. J. Roentgenology. 1936. V. 36. P. 1–13.
35. *Сиваев И.Б., Брегадзе В.И.* Бор-нейтронозахватная терапия рака. Химический аспект // Рос. хим. журн. 2004. Т. XLVIII, №4. С. 109–125.
36. *Hatanaka H., Nakagava Y.* Clinical Results of Long-Surviving Brain Tumor Patients Who Underwent Boron Neutron Capture Therapy // Intern. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 1994. V. 28. P. 1061–1066.
37. *Mishima Y.* Selective Thermal Neutron Capture Therapy of Cancer Cells Using Their Specific Metabolic Activities Melanomas Prototype // Cancer Neutron-Capture Therapy. N. Y.: Plenum Press, 1996. P. 1–26.
38. *Хохлов В.Ф., Зайцев К.Н., Квасов В.И.* Разработка радиационной технологии лечения злокачественных опухолей на основе нейтронозахватной терапии // Инж. физика. 2000. № 1. С. 52–55.
39. *Разуменко В.Д.* Бор-нейтронозахватная терапия опухолей головного мозга // Укр. нейрохирург. журн. 2001. №3. С. 4–12.
40. *Reley K.J. et al.* The International Dosymetry Exchange for BNCT: A Basis for Pooling and Collectively Analyzing Clinical Results // 12 Congress BNCT, Japan, 2006.
41. *Kato I. et al.* Boron Neutron Capture Therapy for Recurrent Head and Neck Malignancies // Proc. of the 12th ICNCT, Japan, 2006. P. 1–4.
42. *Jong Kyung Kim, Kyung-O Kim.* Current Research on Accelerator-Based Boron Neutron Capture Therapy in Korea // Nucl. Engin. Tech. 2009. V. 41, No. 4. P. 531–544.
43. *Коблик Ю.Н. и др.* Канал эпитепловых нейтронов для медико-биологических исследований на атомном реакторе ИЯИ АН РУз // Мед. физика. 2011. №3. С. 31–39.
44. *Zamenhof R.G. et al.* Boron Neutron Capture Therapy for the Treatment of Cerebral Gliomas. Theoretical Evaluation of the Efficiency of Various Neutron Beams // Med. Phys. 1975. V. 2. P. 47–60.
45. *Кураченко Ю.А., Казанский Ю.А., Матусевич Е.С.* Критерии качества нейтронных пучков для лучевой терапии // Изв. вузов. Ядерная энергетика. 2008. № 1. С. 139–149.
46. *Арзуманов С.С. и др.* Нейтронозахватная терапия ультрахолодными нейтронами // АЭ. 2010. Т. 109, вып. 1. С. 19–28.
47. *Кураченко Ю.А. и др.* Вывод нейтронных пучков и защита медицинского реактора «Марс» // Изв. вузов. Ядерная энергетика. 2006. № 4. С. 36–48.
48. *Проскураков С.Ф., Семеновская И.В., Ужванова В.В.* Источники холодных нейтронов на исследовательских реакторах мира // Атом. техника за рубежом. 2011. №4. С. 17–32.

49. *Кураченко Ю. А., Казанский Ю. А., Матусевич Е. С.* Подкритические системы для нейтронозахватной терапии // Изв. вузов. Ядерная энергетика. 2008. № 3. С. 47–56.
50. *Айзацкий Н. И. и др.* Источник нейтронов ННЦ ХФТИ // ВАНТ. Сер. «Ядерно-физ. исслед.». 2012. Вып. 58, № 3(79). С. 3–9.
51. *Кураченко Ю. А. и др.* Новый интенсивный источник нейтронов для медицинских приложений // Мед. физика. 2012. № 2. С. 29–37.
52. *Лебедеко И. М. и др.* Ускорители электронов серии СЛ75-5-МТ с энергией фотонного излучения 6 МэВ. Дозиметрические, клинические и эксплуатационные характеристики // Мед. физика. 2009. № 1. С. 15–20.
53. *Wilson R. R.* Radiological Use of Fast Protons // Radiology. 1946. V. 47. P. 487–491.
54. *Сырессин Е. М.* Ускорительная техника и ее применение в медицине // Междунар. конф. «ИСМАРТ-2008», Харьков, 17–21 ноября 2008 г.;
Сырессин Е. М. Тенденции в разработках ускорительной техники для адронной терапии // Междунар. конф. «ИСМАРТ-2012», Дубна, 19–23 ноября 2012 г.
55. *Богданов П. В. и др.* Основные технические характеристики циклотронного комплекса Ц-80 // ВАНТ. Сер. «Ядерно-физ. исслед.». 2012. Вып. 58, № 3(79). С. 10–18.
56. *Сырессин Е. М. и др.* Проект сверхпроводящего медицинского синхротрона для адронной терапии // Письма в ЭЧАЯ. 2012. Т. 9, № 2(172) С. 328–344.