

# А.А. Липенгольц<sup>1,2,3</sup>, Е.Ю. Григорьева<sup>1</sup>, С.М. Иванов<sup>1</sup>, В.Н. Кулаков<sup>2</sup>, И.Н. Шейно<sup>2</sup> СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ НЕЙТРОН-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

1. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва.

E-mail: lipengolts@mail.ru

2. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России

3. Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

## Реферат

Проведен анализ современного состояния клинической нейтрон-захватной терапии (НЗТ) в мире. На примере Японии, являющейся мировым лидером по количеству случаев применения НЗТ, показано увеличение ежегодного количества сеансов НЗТ в Японии. Помимо увеличения количества пациентов, наблюдающегося в Японии с 2003 г., увеличивается и перечень локализаций злокачественных заболеваний, к которым применяется НЗТ. За последние 20 лет количество типов злокачественных опухолей, для которых была использована НЗТ, увеличилось с 2 до 12. Это говорит о все возрастающем интересе со стороны врачей в Японии к НЗТ как методу лечения злокачественных новообразований. В обзоре приводятся статистические данные эффективности НЗТ в лечении опухолей головного мозга, опухолей головы и шеи, а также меланомы кожи. На основании статистических данных делается вывод, что лечение опухолей головы и шеи при помощи НЗТ в настоящее время является наиболее перспективным направлением, показавшим уникальную терапевтическую эффективность, не доступную другим методам лечения. С точки зрения технической реализации процедуры НЗТ наблюдается переход от использования в качестве источника нейтронов исследовательских ядерных реакторов к специализированным маломощным ядерным реакторам медицинского назначения и нейтронным генераторам на основе ускорителей. Приведены данные по существующим и создаваемым центрам НЗТ на основе нейтронных генераторов.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, нейтрон-захватная терапия, опухоли мозга, опухоли головы и шеи, меланома, нейтронные генераторы, клинические испытания

## Введение

Нейтрон-захватная терапия (НЗТ) – один из методов дистанционной лучевой терапии злокачественных новообразований наряду с конвенциональной лучевой фотонной терапией, протонной терапией и терапией быстрыми нейтронами. В основе НЗТ лежит физическое явление захвата тепловых нейтронов ядрами химических элементов. В результате такого захвата происходит ядерная реакция с испусканием вторичного ионизирующего излучения, которое и обеспечивает основное поражение опухолевых тканей. Вероятность захвата теплового нейтрона характеризуется сечением захвата. Чем больше значение сечения захвата конкретного элемента, тем больше вероятность поглощения нейтрона. Значения сечений захвата тепловых нейтронов для основных элементов мягких биологических тканей, а также для двух основных наиболее используемых в НЗТ нуклидов –  $^{157}\text{Gd}$  и  $^{10}\text{B}$  приведены в табл. 1.

Значения сечений захвата тепловых нейтронов для  $^{10}\text{B}$  и  $^{157}\text{Gd}$  на четыре порядка выше, чем среднее значение для мягких тканей. Таким образом, если в опухоли будет находиться препарат, содержащий бор или гадолиний, то поглощающая способность опухолевых тканей по отношению к нейтронному излучению существенно возрастает, а, следовательно, и поглощенная доза. То есть НЗТ позволяет доставить тумороцидную дозу в опухоль, при этом не превысив величины толерантной дозы в окружающих нормальных тканях, и таким образом достигнуть максимального уровня из-

бирательности поражения опухолевых тканей (вплоть до клеточного уровня) по сравнению с другими видами лучевых технологий лечения опухолей.

Впервые идея НЗТ была предложена еще в 1936 г. [1], однако техническая возможность реализовать НЗТ на практике появилась лишь в 1951 г. в США [2]. Несмотря на то, что история клинического применения НЗТ насчитывает уже более 60 лет, она до сих пор не является табельным методом терапии и относится скорее к экспериментальным способам лечения. В литературе (как медицинской, так и публицистической) можно найти самые разные точки зрения об эффективности и перспективности НЗТ от восторженных, провозглашающих НЗТ чуть ли не панацеей от рака, до абсолютно скептических. Причина этого лежит в многокомпонентности и сложности реализации технологии НЗТ.

Для реализации НЗТ необходимы источник нейтронов и препарат, содержащий  $^{10}\text{B}$  или  $^{157}\text{Gd}$ , способный в той или иной степени избирательно накапливаться в опухолевых тканях. Для эффективного избирательного поглощения нейтронов в опухоли необходимо, чтобы облучение осуществлялось в момент максимального накопления препарата в опухоли и его минимального содержания в окружающих тканях. Определение этого момента для каждого конкретного пациента является важным этапом планирования НЗТ. Также необходимо иметь данные об абсолютном содержании  $^{10}\text{B}$  или  $^{157}\text{Gd}$  в опухоли и нормальных тканях, чтобы определить необходимое время облучения. Отсутствие технической возможности для такого количественного определения в ряде исследований и планирование НЗТ на основании моделирования по усредненным данным и экстраполяции данных, полученных в исследованиях на животных, во многом объясняют многие неудачные примеры применения НЗТ. Рассмотрим современное состояние и достижения НЗТ в мире.

Таблица 1

**Значения сечений захвата тепловых нейтронов для некоторых нуклидов**

| Нуклид            | Сечение, барн |
|-------------------|---------------|
| $^1\text{H}$      | 0,332         |
| $^{12}\text{C}$   | 0,0035        |
| $^{14}\text{N}$   | 0,075         |
| $^{16}\text{O}$   | 0,00019       |
| $^{10}\text{B}$   | 3840          |
| $^{157}\text{Gd}$ | 254000        |

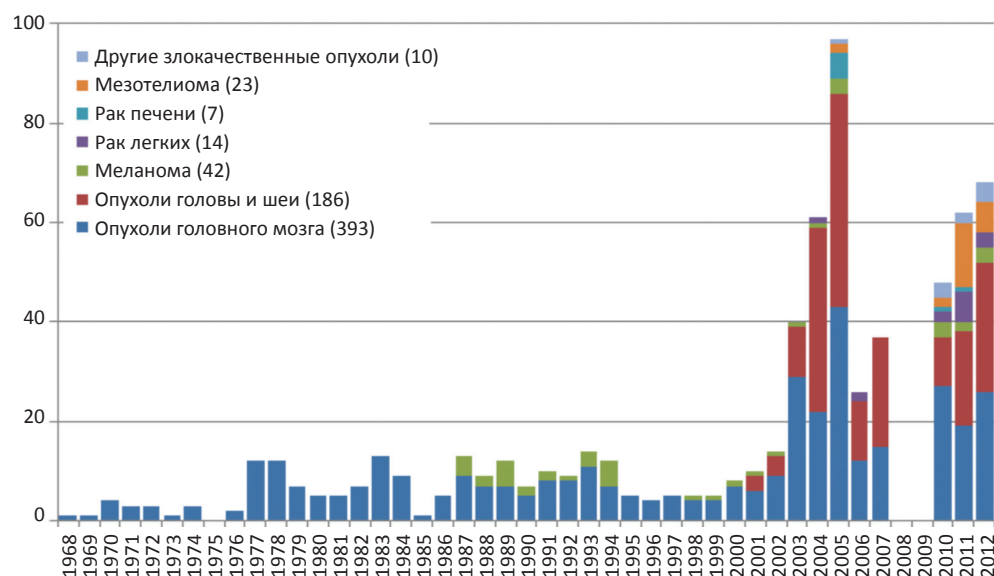


Рис. 1. Ежегодная статистика количества пациентов, прошедших НЗТ в Японии [4]

### Состояние клинической НЗТ

К настоящему времени клиническое применение НЗТ было реализовано только на ядерных реакторах. Несмотря на значительный прогресс в разработке новых безреакторных источников и заявленные клинические испытания I фазы НЗТ на нейтронных генераторах в двух медицинских центрах в Японии [3], все клинические результаты применения НЗТ были получены на ядерных реакторах. За всю историю своего существования для лечения пациентов НЗТ применялось лишь на 12 реакторах. К настоящему времени из них продолжают работать только 5. Вывод из эксплуатации ядерных исследовательских реакторов, где проводили НЗТ, связан с истечением сроков эксплуатации, а также с негативным отношением общественности к ядерным реакторам вследствие таких ядерных техногенных катастроф, как аварии на Чернобыльской АЭС и АЭС Фукусимы. Несмотря на это, ежегодное количество пациентов в Японии с 2006 по 2012 гг., прошедших НЗТ, не только не сокращается, но даже увеличивается (рис. 1) и составляет порядка 50–60 паци-

ентов в год. Поскольку 60 % всех случаев клинического применения НЗТ приходится именно на Японию, то с точки зрения востребованности НЗТ данная статистика наиболее показательна.

Следует отметить увеличение количества типов злокачественных опухолей, для которых применяется НЗТ. Если в период с 1951 по 1986 гг. НЗТ применяли только для опухолей головного мозга (ГМ), а с 1987 по 2000 гг. – для опухолей ГМ и меланомы кожи, то к настоящему времени НЗТ используется для лечения злокачественных опухолей порядка 12 типов разной локализации. В табл. 2 указано, для каких типов опухолей применяли НЗТ в разных странах.

Рассмотрим результаты лечения для основных типов опухолей, имеющих наибольшую статистику применения, при помощи НЗТ.

#### Опухоли головного мозга

НЗТ опухолей ГМ имеет наиболее внушительную статистику по количеству пациентов. На протяжении более 30 лет это был единственный вид опухоли, к которому применялась НЗТ. При рассмотрении результатов лечения опухолей ГМ (главным образом, первичной и рецидивирующей мультиформной глиобластомы) необходимо различать результаты, полученные в 1950–1960-х гг., в которых шел активный поиск борсодержащих препаратов и когда использовали соединения с очень низкой специфичностью к опухолям, и результаты, полученные после 2000 г., когда в таких исследованиях применялись уже проверенные препараты борфенилаланин (БФА) и динатриевая соль меркапто-додекагидрододекабората (BSH). В результате анализа результатов проведенных исследований можно утверждать, что НЗТ с БФА и BSH первичных и рецидивирующих опухолей ГМ показывает лишь незначительное увеличение продолжительности жизни по сравнению с традиционным лечением – 13–15 мес для НЗТ против 10,3 мес для традиционных методов лечения [5, 6]. Это объясняется главным образом недостаточным накоплением как БФА, так и BSH в опу-

Таблица 2

#### Статистика применения НЗТ для лечения злокачественных опухолей различного типа

| Страна     | Тип опухоли          | Количество пролеченных пациентов |
|------------|----------------------|----------------------------------|
| Япония     | Опухоли ГМ           | 393                              |
|            | Опухоли головы и шеи | 186                              |
|            | Меланома кожи        | 42                               |
|            | Рак легких           | 14                               |
|            | Рак печени           | 7                                |
| Финляндия  | Мезотелиомы          | 23                               |
|            | Опухоли ГМ           | 150                              |
| США        | Опухоли головы и шеи | 29                               |
|            | Опухоли ГМ           | 135                              |
| Швеция     | Меланома кожи        | 6                                |
|            | Опухоли ГМ           | 52                               |
| Нидерланды | Опухоли ГМ           | 22                               |
| Тайвань    | Опухоли головы и шеи | 10                               |
| Аргентина  | Меланома кожи        | 7                                |
| Китай      | Меланома кожи        | 3                                |
| Италия     | Рак печени           | 2                                |

Таблица 3

**Результаты клинического применения НЗТ  
опухолей головы и шеи**

|                          | Кол-во<br>пациентов | Препарат       | Регрессия, %      |
|--------------------------|---------------------|----------------|-------------------|
| Kato et al. 2009         | 26                  | БФА+BSH<br>БФА | 88 (ПР 46, ЧР 38) |
| Kankaanranta et al. 2012 | 30                  | БФА            | 76 (ПР 45, ЧР 31) |
| Aihara et al. 2014       | 20                  | БФА            | 90 (ПР 55, ЧР 35) |
| Suzuki et al. 2014       | 62                  | БФА+BSH<br>БФА | 58 (ПР 28, ЧР 29) |
| Wang et al. 2016         | 17                  | БФА            | 71 (ПР 35, ЧР 35) |

**Примечание:** ПР – полная регрессия опухоли, ЧР – частичная регрессия опухоли

хотях ГМ. Японские исследователи использовали другую схему НЗТ опухолей ГМ. Пациентам хирургически удаляли основной объем опухоли, а затем проводилось облучение ложа опухоли методом НЗТ. Такой подход позволил повысить медиану продолжительности жизни до 23,5 мес [3].

### **Опухоли головы и шеи**

Применение НЗТ к лечению опухолей головы и шеи было начато в 2001 г. в Японии под руководством профессора Като [7]. С 2001 г. по настоящее время был проведен ряд клинических исследований по НЗТ опухолей головы и шеи в Японии [8, 9], Финляндии [10] и Тайвани [11] (табл. 3).

Как правило, НЗТ опухолей головы и шеи проводилось для пациентов с неоперабельными опухолями. Двухлетняя выживаемость для разных исследований составила от 24 до 37 %. Применение НЗТ для лечения опухолей головы и шеи на настоящий момент показало самую высокую эффективность по сравнению с химиотерапией и лучевой терапией. Именно для опухоли головы и шеи было показано применение НЗТ как первой линии лечения [12].

**Клинический пример.** У 53-летней пациентки была обнаружена низкодифференцированная карцинома носовой полости 7,4×6,7×4,4 см. Опухоль заполнила носовую полость и проросла в обе глазницы в непосредственной близости от обоих глазных нервов. ПЭТ с <sup>18</sup>F-L-БФА показала, что опухоль накапливает в 5,6 раза больше БФА, чем прилегающие нормальные ткани. Был проведен однократный сеанс НЗТ. Через две недели после БНЗТ опухоль существенно уменьшилась в размерах, что позволило провести курс химиолучевой терапии (рис. 2). Через 1 год после лечения признаков опухоли не наблюдалось.

В настоящее время НЗТ опухолей головы и шеи (включая меланому слизистых тканей головы и шеи) является наиболее развивающимся направлением НЗТ в Японии и Финляндии [13, 14].

### **Меланома кожи**

Удобство применения НЗТ к лечению меланомы кожи заключается в ее поверхностном расположении, в связи с чем для ее облучения возможно использование пучков не надтепловых, а тепловых нейтронов, об-

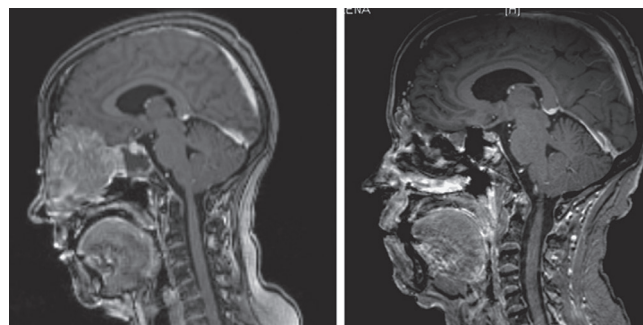


Рис. 2. Томограммы пациента с низкодифференцированной карциномой носовой полости до проведения НЗТ (слева) и спустя 5 мес после НЗТ (справа) [12]

ладающих сравнительно слабой проникающей способностью, но при этом более высокой избирательностью поглощения на ядрах <sup>10</sup>B и <sup>157</sup>Gd. Лечение меланомы методом НЗТ проводится только с использованием препарата БФА. Полная регрессия опухоли наблюдалась у 75 % больных. Наблюдалось существенное различие в эффективности НЗТ при лечении меланомы кожи для узловой и неузловой форм. Полная регрессия неузловой меланомы наблюдалась в 83 % случаев, тогда как для узловой формы – всего лишь в 33 %. В случае полной регрессии опухоли продолжительность жизни пациентов составляла более 4 лет [15]. Таким образом, НЗТ с БФА является высокоэффективным методом лечения злокачественной меланомы кожи.

Для большинства случаев применения НЗТ, независимо от типа опухоли и последующей продолжительности жизни, у пациентов наблюдалось улучшение качества жизни: снижение болей, улучшение состояния нарушенных физиологических функций. Таким образом, НЗТ обладает еще и выраженным паллиативным действием.

### **Источники нейтронов для НЗТ**

Как уже упоминалось выше, в настоящее время в НЗТ наблюдается переход от ядерных реакторов к нейтронным генераторам на основе протонных ускорителей в качестве источника нейтронного излучения. Несмотря на то, что есть прецедент установки специализированного малоомощного ядерного реактора (30 кВт) в медицинском учреждении (госпиталь Центрального южного университета, Чаньша, Китай) [16], такая практика вряд ли будет иметь широкое распространение в ближайшие несколько десятилетий. По этой причине в разных странах ведутся активные работы по созданию нейтронных генераторов на основе ускорителей (табл. 4).

В России разработкой нейтронного генератора для НЗТ занимаются в Новосибирске в Институте ядерной физики им. Г.И. Будкера РАН. На двух нейтронных генераторах (в госпитале Фукусимы и в Университете Киото) начаты клинические испытания НЗТ первой фазы [3]. В Финляндии также ведутся работы по установке нейтронного генератора для НЗТ взамен выведенного из эксплуатации в 2013 г. реактора FiR1. Таким образом, в ближайшие годы, возможно, начнется но-



Таблица 4

## Мировые центры, проводящие разработки нейтронных генераторов для НЗТ [17]

| Расположение            | Тип ускорителя     | Мишень                     | Энергия пучка, МэВ | Сила тока пучка, мА |
|-------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------|---------------------|
| Япония, Киото           | Циклотрон          | Бериллий                   | 30                 | 1                   |
| Япония, Цукуба          | Линейный           | Бериллий                   | 8                  | 10                  |
| Япония, Токио           | Линейный           | Твердый литий              | 2,5                | 20                  |
| Япония, Фукусима        | Циклотрон          | Бериллий                   | 30                 | 1                   |
| Япония, Осака           | Циклотрон          | Жидкий литий               | 2,5                | –                   |
| Япония, Нагойя          | Динамитрон         | Твердый литий              | –                  | –                   |
| США                     | Линейный           | Твердый литий              | 2,6                | 30                  |
| Россия, Новосибирск     | Линейный tandemный | Твердый литий              | 2                  | 2                   |
| Израиль, Сорек          | Линейный           | Жидкий литий               | 4                  | 1                   |
| Италия, Линьяро         | Линейный           | Бериллий                   | 4–5                | 30                  |
| Аргентина, Буэнос-Айрес | Линейный tandemный | Бериллий,<br>Твердый литий | 1,4<br>2,5         | 30<br>30            |

вый этап развития НЗТ с использованием нейтронных генераторов в качестве источника нейтронного излучения для НЗТ. Использование нейтронных генераторов вместо ядерных реакторов позволит создавать центры НЗТ непосредственно в медицинских центрах крупных городов, что, безусловно, положительно скажется на развитии, распространенности и повышении эффективности НЗТ злокачественных опухолей.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Locher G.L. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons // Amer. J. Roentgenol. Radium Ther. 1936. Vol. 36. № 1. P. 1–13.
- Farr L.E., Sweet W.H., Locksley H.B., Robertson J.S. Neutron capture therapy of gliomas using boron-10 // Trans. Amer. Neurol. Assoc. 1954. Vol. 79. P. 110–113.
- Miyatake S.-I., Kawabata S., Hiramatsu R. et al. Boron neutron capture therapy for malignant brain tumors // Neurol. Med. Chir. (Tokyo). 2016. P. 361–371. doi:10.2176/nmc.ra.2015–0297.
- Kumada H. Development for accelerator-based BNCT devices in University of Tsukuba // In: BNCT Workshop, 22th of May, Bialystok, Poland. – Bialystok. 2017.
- Barth R.F., Vicente M.G.H., Harling O.K. et al. Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer // Radiat. Oncol. 2012. Vol. 7. P. 1–21.
- Kankaanranta L., Seppälä T., Koivunoro H. et al. I-Boronophenylalanine-mediated boron neutron capture therapy for malignant glioma progressing after external beam radiation therapy: A phase I study // Int. J. Radiat. Oncol. 2011. Vol. 80. № 2. P. 369–376. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.02.031.
- Kato I., Fujita Y., Maruhashi A. et al. Effectiveness of boron neutron capture therapy for recurrent head and neck malignancies // Appl. Radiat. Isot. 2009. Vol. 67. Suppl. 7–8. doi:10.1016/j.apradiso.2009.03.103.
- Aihara T., Morita N., Kamitani N. et al. BNCT for advanced or recurrent head and neck cancer // Appl. Radiat. Isot. 2014. Vol. 88. P. 12–15. doi:10.1016/j.apradiso.2014.04.007.
- Suzuki M., Kato I., Aihara T. et al. Boron neutron capture therapy outcomes for advanced or recurrent head and neck cancer // J. Radiat. Res. 2014. Vol. 55. № 1. P. 146–153. doi:10.1093/jrr/rtr098.
- Kankaanranta L., Seppälä T., Koivunoro H. et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurrent head-and-neck cancer: final analysis of a phase I/II trial // Int. J. Radiat. Oncol. 2012. Vol. 82. № 1. P. e67–e75. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.09.057.
- Wang L.-W., Chen Y.-W., Ho C.-Y. et al. Fractionated boron neutron capture therapy in locally recurrent head and neck cancer: a prospective phase I/II trial // Int. J. Radiat. Oncol. 2016. Vol. 95. № 1. P. 396–403. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.02.028.
- Kankaanranta L., Saarilahti K., Mäkitie A. et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) followed by intensity modulated chemoradiotherapy as primary treatment of large head and neck cancer with intracranial involvement // Radiother. Oncol. 2011. Vol. 99. № 1. P. 98–99. doi:10.1016/j.radonc.2011.02.008.
- Haapaniemi A., Kankaanranta L., Saat R. et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of recurrent laryngeal cancer // Int. J. Radiat. Oncol. 2016. Vol. 95. № 1. P. 404–410. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.11.010.
- Moss R.L. Critical review, with an optimistic outlook, on boron neutron capture therapy (BNCT) // Appl. Radiat. Isot. 2014. Vol. 88. P. 2–11. doi:10.1016/j.apradiso.2013.11.109.
- Fukuda H., Hiratsuka J., Kobayashi T. et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant melanoma with special reference to absorbed doses to the normal skin and tumor // Australas Phys. Eng. Sci. Med. 2003. Vol. 26. № 3. P. 97–103. doi:10.1007/BF03178777.
- Yong Z., Song Z., Zhou Y. et al. Boron neutron capture therapy for malignant melanoma: first clinical case report in China // Chin. J. Cancer Res. 2016. Vol. 28. № 6. P. 634–640. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2016.06.10.
- Kreiner A.J., Bergueiro J., Cartelli D. et al. Present status of accelerator-based BNCT // Rep. Pract. Oncol. Radiother. 2016. Vol. 21. № 2. P. 95–101. doi:10.1016/j.rpor.2014.11.004.

## Current Status of Clinical Neutron Capture Therapy

A.A. Lipengolts<sup>1,2,3</sup>, E.Yu. Grigorieva<sup>1</sup>, S.M. Ivanov<sup>1</sup>, V.N. Kulakov<sup>2</sup>, I.N. Sheino<sup>2</sup>

1. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia. E-mail: lipengolts@mail.ru

2. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

3. National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute)

## Abstract

Neutron capture therapy (NCT) is a method of beam radiotherapy like conventional radiotherapy and proton therapy. The main advantage of NCT over other methods is its high self targeting tumor selectivity based on physical phenomenon of neutron capture. NCT has been used for curing cancer in patients in nine countries. Currently four countries continue treating patients with NCT. Most of the patients treated with NCT were treated in nuclear reactors. At present new accelerator-based neutron sources for NCT are being developed. Shift from nuclear reactor based neutron source to accelerator base neutron source can be observed all around the world. First clinical trials of NCT with accelerator based neutron sources are being held in Japan. Brain tumors and head and neck cancer are the major subject for NCT by now. Clinical outcomes of NCT are reviewed. Annual number of patient as well as number of tumor types are treated with NCT are increasing in Japan. Future prospects of NCT in curing malignancies are analyzed.

**Key words:** radiotherapy, neutron capture therapy, brain tumors, head and neck cancer, melanoma, neutron generators, clinical trials