

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ТЕРАПИИ БЫСТРЫМИ НЕЙТРОНАМИ

F. M. Wagner¹, H. Specht², B. Loeper-Kabasakal^{1,2}, H. Breitzkreutz¹

Research neutron source FRM II, Technische Universität München (TUM), Germany¹
Clinics for Radiation therapy MRI, Technische Universität München, Germany²
Universität München, Lichtenbergstr. 1, 85747 Garching, Germany,
e-mail: franz.wagner@frm2.tum.de

Аннотация

В первой части статьи представлен анализ возможностей клинического применения терапии быстрыми нейтронами (ТБН), технические и статистические данные, а также биологические свойства быстрых нейтронов по сравнению с другими методами лучевой терапии. Рассматривается ситуация с клиническим применением бор-нейтрон захватной терапии (БНЗТ). Вторая часть статьи посвящена опыту применения ТБН на исследовательских реакторах FRM I и FRM II Технического университета Мюнхена в Гархинге (Германия).

Ключевые слова: терапия быстрыми нейтронами.

Часть I. Место терапии быстрыми нейтронами среди других методов лучевой терапии

Статистические данные

За последние 50 лет лучевую терапию быстрыми нейтронами (ТБН) получили 30 000 больных [14]. Число пациентов, получивших бор-нейтрон захватную терапию (БНЗТ), всё ещё остаётся очень низким и составляет 1000 человек. Протонная терапия также применяется в течение 50 лет, но в 2008 г. общее число случаев ее применения превзошло уровень 50 000. При этом до 2008 г. терапию тяжелыми ионами получили 30 000 больных, и ее каждый год назначают тысячам новых пациентам, тогда как число случаев клинического применения ТБН составляет менее 200 в год, а больных, получающих БНЗТ, ещё меньше. Это означает, что методика ТБН, в отличие от БНЗТ, вышла за рамки исследовательского уровня и достигла положения, в котором находится терапия тяжелыми ионами, но еще не смогла закрепиться в качестве стандартного метода лечения.

Число работающих нейтронных установок также указывает на то, какое место занимает нейтронная терапия в клинической практике. В настоящее время из 41 установки для ТБН функционируют только 5 (табл. 1). Во многих местах проведение нейтронной терапии прекращено, например в Otaniemi (Финляндия), Tsukuba (Япония), Fermi-Lab и Детройте. Что касается БНЗТ, работа нескольких реакторов была на долгое время остановлена, и в настоящее время в плановом порядке работает

только один реактор в Киото, а также в Тайване, где в 2010–11 гг. было проведено небольшое исследование с включением 10 больных. Можно только надеяться, что одна или две установки для БНЗТ с использованием ускорителей вскоре возобновят свою работу.

В противоположность нейтронной терапии методики стандартной фотонной и электронной лучевой терапии применяются примерно у 60 % больных со злокачественными новообразованиями. В Германии это 250 000 пациентов в год с нарастающей тенденцией, при этом набор показаний для вида лучевой терапии также увеличивается. При определении показаний для проведения нейтронной терапии, как и любого «нового» метода, безопасность лечения является доминирующим критерием. В современной клинической практике требования к безопасности терапии для больных очень высоки, поэтому многие врачи не могут ими пренебрегать, используя старое оборудование. В действительности интенсивно-модулируемая лучевая терапия и Volumetric Modulated Arc Therapy лучше оберегают окружающие здоровые ткани, и эти методы можно использовать с высокоэнергетическими протонами и тяжелыми ионами. Однако когда стандартное облучение становится неэффективным, следует рассмотреть возможность применения ТБН для опухолей подходящих локализаций.

Биологический эффект нейтронов

В таблице 2 представлены биологические свойства излучения с высокой линейной пере-

Таблица 1

Работающие установки для проведения ТБН (2013 г.)

Местонахождение, страна	Реакция источника	Средняя п-энергия, МэВ	50% глубина, см	Направление пучка	Тип коллиматора	Первое лечение	Число больных	Система планирования
Сиэтл/WAUW Мед. Центр, США	Циклотрон p(50.5)+Be	20	14	Изоцентрическое	MLC	1984	2960	Pinnacle
Сомерсет Вест iThemba Labs, Южная Африка	Циклотрон p(66)+Be	29	16	Изоцентрическое	Многолезвийный триммер	1988	1788	VIRTUOS
Томский политехнический университет, Россия	Циклотрон d(16.2)+Be	6.3	6	Горизонтальное	Вставки	1983	1300	MCNP
VNIITF (Челябинск, Снежинск), Россия	d-T-генератор	10.5	8	Горизонтальное	Вставки I	1999	1220	SERA/PRIZM
FRM I / FRM II (Мюнхен / Гархинг), Германия	Деление ^{235}U	1.9	5	Горизонтальное	MLC	1985–2000/2007	715 / 131	Projected: MCNPX

дачей энергии (ЛПЭ). Из сравнения излучений с низкой и высокой линейной передачей энергии при одной и той же глубине проникновения видно, что нейтроны характеризуются более выраженными биологическими эффектами, а также их уменьшением с увеличением энергии. Излучения с высокой ЛПЭ эффективны при лечении радиорезистентных опухолей, к которым относятся рецидивы, часто бывающие гипоксическими после первого курса лечения, и высокодифференцированные и/или медленно растущие новообразования.

Максимальные показатели ОБЭ наблюдаются при энергии нейтронов от 0,05 до 1 МэВ. Спектр нейтронов деления лежит в этом энергетическом диапазоне, так что с биологической точки зрения пучок нейтронов в Обнинске (Россия) со средней энергией 0,85 МэВ и пучки в Гархинге (Германия) с энергией 1,85 являются самыми эффективными в мире. Конечно, эти нейтронные пучки применялись только для лечения поверхностных опухолей, так как глубина половинного ослабления дозы на оси пучка в воде составляет всего лишь 5 см.

Нейтроны с энергией до 14 МэВ имеют более высокую глубину проникновения, но максимальная доза всегда приходится на кожу. Увеличение дозы происходит только при энергии свыше 20 МэВ. Однако снижение величины дозы излучения напо-

ловину происходит в тканях на глубине 14–16 см. Некоторое ограничение дозы на поверхности может быть достигнуто за счёт использования гантри, которая позволяет провести конформное облучение с несколькими входными полями, но только циклотроны с энергией протонов выше 50 МэВ генерируют нейтронный спектр, который может применяться более универсальным способом. Устройства, у которых нет гантри, имеют более строгие ограничения в отношении выбора локализации опухоли, и лечение будет более безопасным, если терапевтическая доза будет дана не только нейтронами, а вместе с ними будет осуществлен расщепленный курс облучения с низкой ЛПЭ с оптимизированными показателями гистограммы «доза-объём» для кожи и критических органов. Такие свойства, как гипоксичность опухоли, более низкая достижимая точность нейтронных источников без гантри, а также их автономное положение (ограниченная доступность), указывают на то, что предпочтение отдаётся паллиативным случаям при проведении ТБН.

В отношении биологических эффектов единственным конкурентом ТБН является терапия тяжелыми ионами (ТТИ). Наоборот, терапия протонами не является конкурентом ТБН, так как протоны с энергией 180 МэВ оказывают общий

Таблица 2

Биологические свойства, различающие высокую и низкую ЛПЭ

Высокая ЛПЭ: быстрые нейтроны, ионы, В (п, α)	Низкая ЛПЭ (γ, е, р, μ, π)
Линейная передача энергии (ЛПЭ) > 50 keV/μm, т.е. примерно 10 ион/нм	ЛПЭ фотонов: <3 keV/μm; 200 МэВ-протоны: 7 keV/μm
ОБЭ: 1,5–6	ОБЭ 200 МэВ-протоны: 1,1
Коэффициент кислородного усиления ККУ: 1,3	ККУ фотонов: 3; протонов: >2
Чувствительность клеток не зависит от фазы клеточного цикла	Непролиферирующие клетки менее чувствительны
Клеточная выживаемость уменьшается в геометрической прогрессии с дозой, вследствие медленного (reduced) восстановления от сублетального поражения	Плечо на кривых выживаемости из-за восстановления поражения при низких дозах

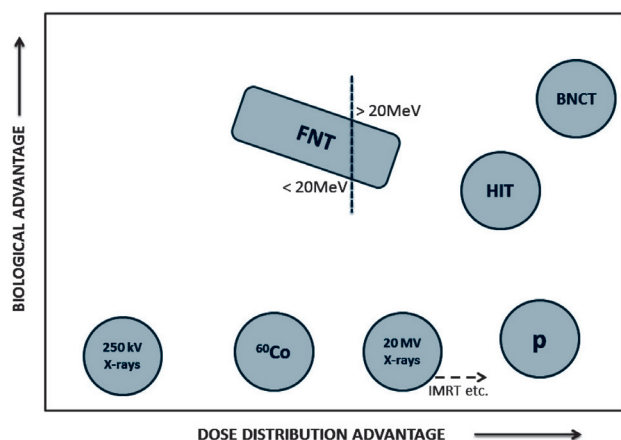


Рис. 1. Место ТБН среди других методов лучевой терапии

биологический эффект (ОБЭ), равный 1,1, и действуют биологически как фотоны; клинический опыт не указывает на то, что показатель ОБЭ отличается от 1,1. Место ТБН среди других методов лучевой терапии представлено на рис. 1; биологический «преимущественный фактор» обратно пропорционален коэффициенту кислородного усиления, и «преимущество распределения дозы» прослеживается из оптимальных гистограмм доза-объем, достигаемых с соответствующим видом облучения.

Месторасположение источников облучения

Для прохождения ТБН пациенты могут приезжать издалека, во всяком случае, до тех пор, пока число фракций облучения небольшое. Однако при БНЗТ нахождение установки в стационаре или рядом с ним является решающим требованием, так как лечение является более сложным и требует значительных затрат времени. Большое расстояние между источником облучения и больницей, вызывает затруднения для персонала, проводящего ТБН и БНЗТ, так как это требует дополнительного времени и уменьшает эффективность рутинных медицинских действий, не стоит забывать также и о финансовых аспектах.

Циклотроны могут быть установлены в больницах, как, например, это сделано в Сиэтле (США) или Эссене (Германия), в этом случае их используют круглосуточно, для дополнительного производства быстрораспадающихся радионуклидов, чтобы экономическая эффективность применения ускорителей не зависела от числа пролеченных больных. Реакторы, которые остаются эксклюзивными нейтронными источниками для БНЗТ, а также устройства для ТБН в Обнинске и Гархинге расположены не на территории больницы, поэтому их работоспособность зависит от периода эксплуатации, которая может прерываться на текущий ремонт или на длительную реконструкцию, вплоть до нескольких лет, как, например, в Гархинге (Германия) или Барилоче (Аргентина). Вследствие это-

го число пролеченных больных остаётся низким, и развитие медицинского ноу-хау может пострадать. В последнее время только в Пекине был сооружён небольшой реактор на расстоянии 1 км от больницы, но он ещё должен доказать свою пригодность для БНЗТ. Будем надеяться, что в ближайшие годы эпитеpmальные нейтронные источники, управляемые ускорителем и расположенные в 2 японских госпиталях, в Куматори и в Тсукуби, смогут заменить БНЗТ устройства на реакторах.

Технические аспекты

Насколько ТБН может или должна копировать технические стандарты при проведении обычной клинической лучевой терапии? Действительно, этот вопрос может встать перед молодыми радиологами, которые проходили обучение с использованием современных ускорителей. С практической точки зрения современное устройство для ТБН должно иметь многолепестковый коллиматор, но в табл. 1 показано, что этим устройством оснащены далеко не все установки для нейтронной терапии. Например, Fermi-Lab использовала вставки вплоть до своего закрытия в июне 2012 г. В этом плане Обнинск был более продвинутым центром, в нем использовался постоянно меняющийся прямоугольный коллиматор. Но в любом случае, лепестки нейтронных коллиматоров всегда толще, чем обычные, например 15 мм в iThemba и FRM II. При метастатическом раке молочной железы это не имеет большого значения, но при лечении опухолей слюнных желез (СЖ), безусловно, это является компромиссом, который примет не каждый радиолог, особенно в связи с существующими требованиями по безопасности лучевой терапии.

Установки для облучения могут иметь фиксированные горизонтальные пучки или гантри для конформного облучения, но даже самые современные ускорители для терапии тяжелыми ионами имеют только фиксированные горизонтальные пучки, за исключением одной установки в Хайдельберге (Германия), где гантри имеет длину 25 м, диаметр 13 м, вес 670 т и, конечно, предусматривает проведение интенсивно-модулированной лучевой терапии. Время ожидания лечения в Хайдельберге составляет несколько месяцев.

В больнице Nagler Вашингтонского университета в Детройте (США) были готовы проводить интенсивно-модулированную лучевую терапию с быстрыми нейтронами. Сверхпроводящий циклотрон мог вращаться вокруг пациента почти на 360°. К сожалению, система охлаждения вышла из строя, и администрация центра по экономическим причинам решила отказаться от использования установки.

Преимущества гантри, на самом деле, достойны внимания, но только до того, как начнется облучение. Планирование лечения можно осуществлять с помощью КТ, которая проводится в той же позиции

пациента, в которой будет проведено облучение, т.е. смещение органов будет минимизировано. По сравнению с разрешающей способностью систем диагностики и планирования лечения точность сокращается, если пациента следует подвергнуть облучению в сидячем положении, что часто происходит при горизонтальном пучке. Напротив, при лечении рецидивного рака молочной железы и его метастазов в грудную клетку (наиболее частые случаи применения нейтронной терапии) небольшая глубина проникновения нейтронов с энергией менее 6 МэВ может быть выигрышной.

Планирование лечения

Каждый центр нейтронной терапии использует свою систему планирования (табл. 1), поскольку даже в европейских странах ни одна из программ не получила официального сертификата. Однако в Германии административные медицинские структуры рекомендовали продолжить разработку системы планирования, основанную на MCNP вычислениях (с использованием методов Монте-Карло), на ускорителе FRM II. До настоящего времени в Гархинге/Мюнхене основным принципом планирования дозы для поверхностных опухолей являются глубинные дозовые кривые, полученные на водном фантоме. Согласно экспертной оценке, нет большой необходимости в индивидуальном дозиметрическом планировании, но оно может помочь лучше оценить возможные риски для прилегающих органов и дать возможность для ретроспективного анализа в случае побочных эффектов. В будущей системе планирования для подсчета локальной нейтронной дозы может использоваться код Монте-Карло MCNP, при этом анатомия может быть напрямую перенесена на модель MCNP, в то время как полуавтоматическая

сегментация пока еще разрабатывается. Основным требованием должен быть перенос изображений через сеть DICOM с их единицами Хаунсфилда в плотность водорода. При применении реакторов на быстрых нейтронах гамма-компонент также должен учитываться, так как вклад ОБЭ-взвешенной дозы составляет примерно 10 %. Перед тем как решить использовать MCNPX, ImageJ и свою собственную программу для визуализации, была испытана хорошо известная система дозиметрического планирования SERA. Финансирование SERA, первоначально разработанное в Айдахо (США), к сожалению, прекратилось примерно 10 лет назад. Большинство других установок используют системы планирования, которые были выведены из существующих клинических систем с более быстрыми и упрощенными расчетными кодами. С точки зрения оптимизации длительное расчетное время с кодами Монте-Карло также должно быть сокращено.

Необходимые инвестиции: клинические исследования и привлечение молодых врачей

Клинические исследования по применению нейтронной терапии проведены только при аденокарциноме околоушной слюнной железы, доказана высокая эффективность метода. Госпитальные клиники университета в Эссене (Германия) могут направлять больных в iThemba Labs в Южной Африке за счет их страховки. Другие клинические исследования обычно не следовали международным протоколам контролируемых исследований, несмотря на большое количество публикаций, особенно в России. Понятно, что небольшое число пациентов, в основном получавших лечение с паллиативной целью, и ограниченные финансовые ресурсы лимитируют возможности

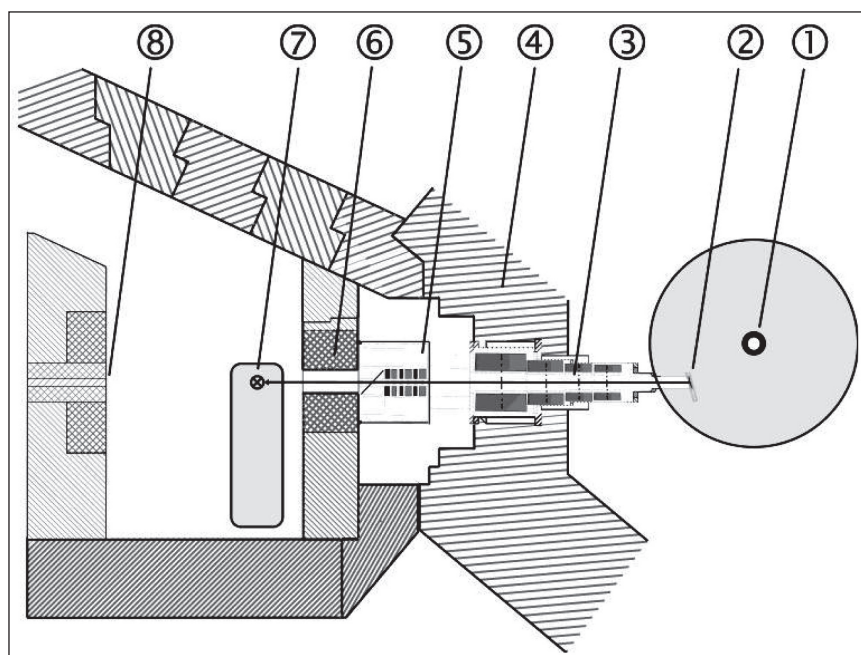


Рис. 2. План установки MEDAPP высокоточного исследовательского реактора FRM II в Гархинге (Мюнхен): 1 – активная зона реактора в резервуаре замедлителя нейтронов, 2 – урановый конвертер, 3 – канал для вывода пучка SR 10 с четырехкратным затвором, 4 – стена бассейна реактора, 5 – место для размещения фильтра, 6 – многолепестковый коллиматор, 7 – кушетка для пациента, 8 – сброс пучка

Таблица 3

Показания для нейтронной терапии на установке FRM II в Гархинге (Германия)

<u>С лечебной целью:</u>	
- аденокистозная карцинома больших слюнных желез при наличии факторов риска (T3/4, R1, периневральная или периваскулярная инфильтрация);	
- рецидивная меланома и злокачественные опухоли мягких тканей;	
- местный рецидив рака молочной железы после стандартного облучения у женщин без отдаленных метастазов	
<u>С паллиативной целью:</u>	
- кожные метастазы рака молочной железы;	
- рецидивы плоскоклеточных карцином головы и шеи с поражением лимфатических узлов и/или кожи;	
- неоперабельные опухоли, главным образом, плоскоклеточные карциномы головы и шеи (при росте опухоли вдоль ствола зрительного нерва), метастазы меланомы	

организации протокольного исследования, например фазы IIb. Однако нет иного пути для принятия международных стандартов, чем рандомизированные клинические исследования, только в этом случае ТБН и БНЗТ будут иметь будущее. Реализация этого замысла может занять несколько лет и зависит от энтузиазма врачей.

Встаёт вопрос: Кто это будет делать? Руководство клиник может поменаться, и неизвестно, какую поддержку новая администрация будет оказывать ТБН. Нужно, чтобы возник интерес у молодых врачей. Для популяризации БНЗТ проведен ряд конференций для молодых ученых, но это легче, чем способствовать продвижению ТБН, которая уже прошла стадию исследования и разработки. Растущая конкуренция в разработке новых технологий в области физики и медицины, а также серьёзные побочные эффекты, наблюдавшиеся при ТБН в 1970-е годы, привели к недопониманию преимуществ нейтронной терапии. Чтобы противостоять этой тенденции, могут быть полезны следующие мероприятия:

– чтобы предотвратить уменьшение количества пациентов, набор больных должен быть оптимизирован;

– с увеличением количества пациентов контролируемое клиническое исследование могло бы доказать преимущества ТБН по сравнению с другими методами лучевой терапии. В настоящее время хорошо известны показания для ТБН, а также методы профилактики и лечения побочных эффектов. Необходимо подтвердить конкурентную безопасность нейтронной терапии;

– технический уровень существующих установок различен (коллиматоры, гантри, программы планирования), но все они могут быть использованы для успешного лечения опухолей определенных локализаций. Тем не менее все эти установки требуют технического усовершенствования.

Большие достижения имеются в российских центрах нейтронной терапии – в Томске и Снежинске. Несмотря на существующие трудности, эти учреждения обладают значительным клиническим опытом, их результаты документируются и должны быть доступны более широкому кругу специалистов, а также требуют публикации в международных журналах.

Часть II. ТБН на исследовательских реакторах FRM I и FRM II в Гархинге (Мюнхен)

При использовании установки RENT, на старом исследовательском реакторе FRM I [1, 2, 4], в период с 1985 по 2000 г. было пролечено 715 больных со злокачественными опухолями. Начиная с 2007 г. на новой установке MEDAPP (рис. 2) исследовательского реактора FRM II [12, 13] лечение получил 131 пациент.

Качество пучка на установке RENT характеризовалось проведением полного дозиметрического контроля, преимущественно в фантомах [7], и экспериментов с использованием различных экспериментальных опухолей, моделей животных и клеточных культур [8, 10]. Нейтронный спектр и фотонная фракция бывшей установки были восстановлены на FRM II, на которой средняя энергия нейтронов составляет 1,9 МэВ, средняя энергия фотонов – примерно 2,4 МэВ, доля фотонов на глубине 2 см составляет примерно 25 % от общей дозы [3, 5, 6, 13]. Дозиметрическая работа продолжается при использовании человеческих эпителиальных опухолевых клеток [9] и клеток крови [11]. Лечение на FRM II является продолжением нейтронной терапии, проводимой на FRM I, но в более современных технических условиях, например, поток нейтронов составляет $3,2 \text{ s}^{-1}\text{см}^{-2}$ (в 3 раза выше) и многолепестковый коллиматор имеет максимальное отверстие $30 \times 20 \text{ см}^2$. Источником излучения является преобразователь тепловых нейтронов в быстрые, состоящий из 540 г высокообогащенного урана. Генерированные нейтроны деления могут вылетать без замедления через канал горизонтального пучка. Фильтры, состоящие из бора и свинца, подавляют нежелательные тепловые нейтроны и, соответственно, уменьшают вклад фотонов в дозу. Стандартное расстояние от источника облучения до кожи равняется 592 см. Глубина, на которой доза на оси пучка уменьшается в 2 раза (глубина половинного ослабления дозы), составляет 5 см, в зависимости от размера поля. Больного можно облучать в вертикальном и горизонтальном положении. Нейтроны деления в основном назначаются в количестве 4–6 фракций в конце предыдущего фотонного или электронного

Таблица 4

Результаты лечения 48 больных с аденокистозной карциномой слюнных желез

Характеристика групп больных											
Возраст, лет	Около-ушные СЖ	Стадия процесса					Операция/биопсия	Вид операции		Вид излучения (фракция/доза)	
		T ₁₋₂ N ₀	T ₃₋₄ N ₀	T ₁₋₂ N ₊	T ₃₋₄ N ₊	M ₁		R0	R1-2	Фотоны	Нейтроны
55 (17-80)	83 %	35 %	27 %	10 %	10 %	8 %	45/3	25 %	67 %	50/2 Гр	6/1,5 Гр
Результаты											
Период наблюдения		Местный контроль 5 / 10 / 15 лет		Общая выживаемость 5 / 10 / 15 лет		Поздние эффекты					
8 лет (максимум 17 лет)		90 / 85 / 85 %		80 / 60 / 60 %		1,0 / 3 слюнная железа 2,9 / 14 кожа 1,7 / 9 нижняя челюсть 0,6 / 4 зубы 0,9 / 9 слезистая					

Таблица 5

Результаты лечения 46 больных раком молочной железы с местными рецидивами и метастазами в лимфатические узлы (1988-1992 гг.)

Сроки проведения предыдущей лучевой терапии (ЛТ)	<6 мес после ЛТ	>12 мес после ЛТ
Доза	Нейтроны 10 Гр á 2; 1-2× w	Фотоны + нейтроны 30 Гр á 2+ 6 Гр á 2
Частота полных ремиссий	68 %	
Время до рецидивирования	22 мес	
Частота частичных ремиссий	29 %	
Время до прогрессирования	9 мес	
Местный контроль, 2-3-летний показатель	60/55 %	
Сроки наблюдения	23 мес (4-65)	
Частота побочных эффектов	Фиброз – 10 %, влажный эпителиит – 7 %	

Таблица 6

Результаты лечения 33 больных раком молочной железы с местными рецидивами и метастазами в лимфатические узлы [2]

Доза	Нейтроны 8 Гр (2-12 Гр)	Электроны + нейтроны 45 Гр (30-56) + 3 Гр (2-4)	Неполная операция + нейтроны 4 Гр (2-6)
Число наблюдений	22	5	6
Объем опухоли	19 см ³ (0,1-550)	17 см ³ (0,5-435)	0,4 см ³ (0,1-2)
Частота полных ремиссий	8 (36 %)	3 (60 %)	6 (100 %)
Время до рецидивирования	13 мес	8 мес	19 мес
Частота частичных ремиссий	6 (27 %)	2 (40 %)	-
Стабилизация	5 (23 %)	-	-
Время до прогрессирования	4 мес	1,4 и 5,7 мес	-
Прогрессирование заболевания	3 (14 %)	-	-

облучения. Наоборот, на нейтронных источниках с высокой энергией (средняя энергия ≥ 20 МэВ), вследствие их меньшей ОБЭ, обычно дают 15-20 фракций и применяют только нейтроны.

На новом ускорителе продолжаются биологические исследования [9, 11]. Дезактивация нескольких экспериментально клеточных систем была изучена при различных глубинах РЕ-фантома, при однократной дозе, а также в экспериментах фракционирования дозы. Максимальная ОБЭ только одних нейтронов деления составляет 7,4, но

уменьшается примерно до 5 при наличии сопутствующего фотонного излучения на глубине 2 см. Линейная составляющая в линейно-квадратичной формуле доза-эффект больше, так что эффективность восстановления от сублетальных поражений, наблюдаемая после излучения с низкой линейной передачей энергии, сильно уменьшается, что объясняет меньшее количество необходимых фракций с высокой ЛПЭ.

Примерно 90 % всех случаев нейтронной терапии проводилось с паллиативной целью (табл. 3).

Самыми частыми показаниями были лимфатические или кожные метастазы различных злокачественных опухолей, а также интраторакальные метастазы рака молочной железы. В последнем случае неглубокое проникновение нейтронного пучка является преимуществом, так как доза облучения на лёгкие и сердце является менее критичной даже при вертикальном падении пучка. В Мюнхенском центре нейтронной терапии ТБН почти всегда сочетается с фотонной терапией. Доза облучения нейтронами деления ограничивается до 2,3 Гр на фракцию.

Результаты

В таблицах 4–6 представлены результаты лечения, полученные в Гархинге. Несмотря на большое число предшествующих лечебных процедур,

были достигнуты хорошие результаты, особенно в отношении улучшения качества жизни. Лечение планировалось радиоонкологами из клиники Технического университета Мюнхена (директор – проф. Михаэль Молс). Представленные данные свидетельствуют о том, что для отдельных категорий больных нейтронная терапия оказывается эффективной.

Благодарность

Один из авторов выражает благодарность за финансовую поддержку и потрясающее гостеприимство Томского научно-исследовательского института онкологии во главе с его директором профессором Е.Л. Чойнзоновым во время работы конференции по нейтронной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Auberger T., Reuschel W. The Role of Fast Neutrons in the Treatment of Squamous Cell Carcinomas of Head and Neck: The European Experience // Recent Results in Cancer Research Vol. 150. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 1998.
2. Auberger T., Reuschel W., Kneschaurek P., Wehrmann R., Wagner F.M., Lukas P., Molls M. Reactor Neutron Therapy of Locally Recurrent Breast Cancer // Progress in RadioOncology V / Ed. H.D. Kogelnik. Monduzzi Editore Bologna, 1995. P. 691–694.
3. Breikreutz H., Wagner F.M., Röhrmoser A., Petry W. Spectral fluence rates of the fast reactor neutron beam MedApp at FRM II // Nucl. Instr. Methods. 2008. Vol. 593. P. 466–471.
4. Bremer M., Neuhofer C., Zimmermann F., Kneschaurek P., Reuschel W., Molls M. Palliative radiotherapy of malignant melanoma with reactor fission neutron therapy (RENT): a prospective study // Radiat. Oncol. Investig. 1999. Vol. 7 (2). P. 118–124.
5. Jungwirth M., Breikreutz H., Wagner F.M., Bücherl T. Determination of the photon spectrum in an intense fission neutron beam // J. of Instrumentation. 2012. Vol. 7. C. 03022. (8 pages). doi:10.1088/1748-0221/7/03/C03022.
6. Kampf S., Wagner F.M., Loeper B., Kneschaurek P. Erste dosimetrische Ergebnisse an der neuen Neutronentherapieanlage am FRM II // Medizinische Physik. 2006. Vol. 37. P. 318–319.
7. Koester L. Applicability of Reactor Fission Neutrons for Radiation Therapy of Cancer // Nuclear Science Applications. 1984. Vol. 2. P. 79–96.
8. Kummermehr J., Schraube H., Ries G., Koester L., Höver K.-H., Blattmann H., Stas P., Burger G. Biological effectiveness of neutrons and pi-mesons in gut, bone, and transplantable tumours // Strahlenther. Onkol. 1989. Vol. 165 (4). P. 276–282.
9. Magaddino V., Wagner F.M., Kummermehr J. Preclinical Screening of the Biological Effectiveness of a Therapeutic Neutron Beam at the FRM II // Exp. Strahlenther. Klin. Strahlenbiol. 2007. Vol. 16. P. 129–131.
10. Ries G., Breit A., Kummermehr J., Breiter N., Trott K.-R. The RENT Project: Radiobiological Results and Planned Clinical Application // Strahlentherapie. 1985. Vol. 161 (12). P. 791–793.
11. Schmid E., Wagner F.M., Romm H., Walsh L., Roos H. Dose-response relationship of dicentric chromosomes in human lymphocytes obtained for the fission neutron therapy facility MEDAPP at the research reactor FRM II // Radiat. Environ. Biophys. 2009. Vol. 48 (1). P. 67–75. doi: 10.1007/s00411-008-0202-z.
12. Wagner F.M., Bücherl Th., Kampf S., Kastenmüller A., Waschkowski W. Thermal Neutron Converter for Irradiations with Fission Neutrons // Nuclear Physics and Atomic Energy. 2007. Nr. 3 (21). P. 30–36.
13. Wagner F.M., Kneschaurek P., Kampf S., Kastenmüller A., Loeper-Kabasakal B., Waschkowski W., Breikreutz H., Molls M., Petry W. The Munich Fission Neutron Therapy Facility MEDAPP at the Research Reactor FRM II // Strahlenther. Onkol. 2008. Vol. 184 (12). P. 643–646. doi: 10.1007/s00066-008-1878-3.
14. Wagner F.M., Loeper-Kabasakal B., Breikreutz H. Neutron medical treatment of tumours – a survey of facilities // J. of Instrumentation. 2012. Vol. 7. C. 03041 (14 pages). doi:10.1088/1748-0221/7/03/C03041.

Поступила 19.03.15

FAST NEUTRON THERAPY: A STATUS REPORT

F. M. Wagner¹, H. Specht², B. Loeper-Kabasakal^{1,2}, H. Breikreutz¹

Research neutron source FRM II, Technische Universität München (TUM), Germany¹

Clinics for Radiation therapy MRI, Technische Universität München, Germany²

Universität München, Lichtenbergstr. 1, 85747 Garching, Germany, e-mail: franz.wagner@frm2.tum.de

REFERENCES

1. Auberger T., Reuschel W. The Role of Fast Neutrons in the Treatment of Squamous Cell Carcinomas of Head and Neck: The European Experience // Recent Results in Cancer Research Vol. 150. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 1998.
2. Auberger T., Reuschel W., Kneschaurek P., Wehrmann R., Wagner F.M., Lukas P., Molls M. Reactor Neutron Therapy of Locally Recurrent Breast Cancer // Progress in RadioOncology V / Ed. H.D. Kogelnik. Monduzzi Editore Bologna, 1995. P. 691–694.
3. Breikreutz H., Wagner F.M., Röhrmoser A., Petry W. Spectral fluence rates of the fast reactor neutron beam MedApp at FRM II // Nucl. Instr. Methods. 2008. Vol. 593. P. 466–471.
4. Bremer M., Neuhofer C., Zimmermann F., Kneschaurek P., Reuschel W., Molls M. Palliative radiotherapy of malignant melanoma with reactor fission neutron therapy (RENT): a prospective study // Radiat. Oncol. Investig. 1999. Vol. 7 (2). P. 118–124.
5. Jungwirth M., Breikreutz H., Wagner F.M., Bücherl T. Determination of the photon spectrum in an intense fission neutron beam // J. of Instrumentation. 2012. Vol. 7. C. 03022. (8 pages). doi:10.1088/1748-0221/7/03/C03022.
6. Kampf S., Wagner F.M., Loeper B., Kneschaurek P. Erste dosimetrische Ergebnisse an der neuen Neutronentherapieanlage am FRM II // Medizinische Physik. 2006. Vol. 37. P. 318–319.
7. Koester L. Applicability of Reactor Fission Neutrons for Radiation Therapy of Cancer // Nuclear Science Applications. 1984. Vol. 2. P. 79–96.
8. Kummermehr J., Schraube H., Ries G., Koester L., Höver K.-H., Blattmann H., Stas P., Burger G. Biological effectiveness of neutrons and

pi-mesons in gut, bone, and transplantable tumours // *Strahlenther. Onkol.* 1989. Vol. 165 (4). P. 276–282.

9. *Magaddino V., Wagner F.M., Kummermehr J.* Preclinical Screening of the Biological Effectiveness of a Therapeutic Neutron Beam at the FRM II // *Exp. Strahlenther. Klin. Strahlenbiol.* 2007. Vol. 16. P. 129–131.

10. *Ries G., Breit A., Kummermehr J., Breiter N., Trott K.-R.* The RENT Project: Radiobiological Results and Planned Clinical Application // *Strahlentherapie.* 1985. Vol. 161 (12). P. 791–793.

11. *Schmid E., Wagner F.M., Romm H., Walsh L., Roos H.* Dose-response relationship of dicentric chromosomes in human lymphocytes obtained for the fission neutron therapy facility MEDAPP at the research reactor FRM II // *Radiat. Environ Biophys* 2009. Vol. 48 (1). P. 67–75. doi: 10.1007/s00411-008-0202-z.

12. *Wagner F.M., Bücherl Th., Kampfer S., Kastenmüller A., Waschowski W.* Thermal Neutron Converter for Irradiations with Fission Neutrons // *Nuclear Physics and Atomic Energy.* 2007. Nr. 3 (21). P. 30–36.

13. *Wagner F.M., Kneschaurek P., Kampfer S., Kastenmüller A., Loeper-Kabasakal B., Waschowski W., Breitzkreutz H., Molls M., Petry W.* The Munich Fission Neutron Therapy Facility MEDAPP at the Research Reactor FRM II // *Strahlenther. Onkol.* 2008. Vol. 184 (12). P. 643–646. doi: 10.1007/s00066-008-1878-3.

14. *Wagner F.M., Loeper-Kabasakal B., Breitzkreutz H.* Neutron medical treatment of tumours – a survey of facilities // *J. of Instrumentation.* 2012. Vol. 7. C. 03041 (14 pages). doi:10.1088/1748-0221/7/03/C03041