

А.І. Позмогов,  
В.С. Іванкова,  
Ю.Я. Гріневич

## Використання нейтронів каліфорнію-252 в онкогинекології

(Досвід Інституту онкології АМН України)

Інститут онкології  
АМН України,  
м. Київ

**The use of californium-252 in oncogynecology**  
(Experience of Oncology Institute,  
Academy of Medical Science, Ukraine)

Про перші спроби радіотерапії з використанням швидких нейтронів стало відомо ще 1938 року. Проте через недосконалість дозиметрії й вкрай обмежену інформацію про біологічну дію нейтронів, ці спроби виявилися невдалими й ледь не дискредитували ідею використання такого джерела енергії в терапії пухлин. Лише через 30 років (1967 р.), коли значно підвищилася точність дозиметрії й було накопичено достатньо даних про біологічну дію нейтронів, клінічні дослідження відновилися, спочатку в Хаммермілтському госпіталі (Лондон), а пізніше й в інших центрах.

Обґрунтуванням застосування нейтронів у терапії пухлин стали результати фізичних досліджень, які показали, що нейтрони викликають значніші й менш оборотні зміни в тканинах, ніж електрони, гамма-кванти й гальмівне випромінювання. Крім того, було виявлено, що біологічний ефект при опромінюванні нейтронами залежить меншою мірою, ніж при використанні ікс- і гамма-випромінювання, від вмісту в тканинах кисню. Одним із найперспективніших для терапії радіоактивних ізотопів, що випускають нейтрони, став каліфорній-252 ( $^{252}\text{Cf}$ ). Цей ізотоп із періодом напіврозпаду 2,53 року, випускає змішане, нейтронне й гамма-випромінювання – відповідно 63 і 37%. При цьому середня енергія нейтронів становить 2,34 МеВ.

Перевагою  $^{252}\text{Cf}$  була також висока питома активність його спонтанного розподілу з виходом  $2,34 \cdot 10^6$  нейтронів. Це дозволило при невеликих розмірах джерела одержувати високу потужність дози нейтронного потоку, що відповідає вимогам імплантаційної, аплікаційної й внутрішньої терапії [1].

У зв'язку із можливістю практичного застосування цього ізотопу були проведені численні експериментальні дослідження на різних моделях з метою з'ясування особливостей радіобіологічної дії нейтронної й змішаної випромінень. При цьому були виявлені кількісні та якісні особливості біологічних ефектів нейтронів порівняно з такими гамма-випромінювання. Встановлено три основні особливості біологічної дії нейтронів порівняно з квантовою радіацією:

а) нівелювання розбіжностей у радіочутливості тканин на окремих стадіях клітинного циклу;

б) менша залежність ефекту ураження від насиченості клітин киснем;

в) більш виражене пригнічення процесів пострадіаційної ретарації.

Так, після опромінювання нейтронами лімфоцитів крові людини [2], що знаходяться в стадії  $G_0$ , виявлено дві фракції цих клітин: резистентну й чутливу. У першій, навіть при опромінюванні великими дозами, практично не спостерігались аберації хромосом при фіксації клітин у першому мітозі, тоді як у другій фракції їхнє середнє число на клітину дорівнювало 6–8 при дозах 3–4 Гр. При опромінюванні гамма-квантами резистентна фракція в стадії  $G_0$  не виявлялась.

При дії гамма-випромінювання й нейтронів встановлено, що в другому випадку практично цілком нівелюються розбіжності в радіочутливості стовбурових клітин кровотворної системи й кишкового епітелію [3]. Аналогічне нівелювання має місце при опромінюванні нейтронами інших типів клітин, що значно відрізняються за радіочутливістю до гамма-

опромінення. Таке нівелювання, ймовірно, пов'язане з тим, що при нейтронному опромінюванні утворюються в основному нерепаровані летальні uszkodження, кількість яких практично не залежить від типу клітин (якщо вони мають приблизно рівну масу ДНК), тоді як при гамма-опромінюванні в основному індукуються репаровані uszkodження [3].

В основі структурних мутацій, індукованих радіацією, лежать розриви молекул ДНК. При опромінюванні великими дозами нейтронів утворюються сотні найтяжчих первинних uszkodжень (дволанцюгові розриви ДНК). Довгий час такі мутації пов'язували з одноланцюговими розривами. Пізніше провідну роль віддали дволанцюговим. Такі погляди цілком не виключають один одного, оскільки два одноланцюгових розриви, що утворилися поруч в опозитивних ланцюгах дуплекса ДНК, мають ті ж властивості, що й більшість обмінних аберацій, які утворилися в результаті взаємодії дволанцюгового розриву з одноланцюговим [4].

Уряді праць було показано, що високий ефект впливу швидких нейтронів на гіпоксичні пухлинні клітини порівняно більша величина терапевтичного фактора ураження (особливо для випромінення  $^{252}\text{Cf}$ ) створюють умови для успішної нейтронної терапії з огляду на пухлинні прирости, ніж у випадку гамма-терапії, радіоускоджуваності нормальних тканин [5].

Основним фактором, що визначає показання до контактної нейтронної терапії, є біологічний ефект нейтронного випромінення. Численні радіобіологічні дослідження дозволили встановити, що новоутворення, які належать до групи радіорезистентних, можна успішно лікувати швидкими нейтронами.

У зв'язку з цим застосування  $^{252}\text{Cf}$  найбільше показане для терапії пухлин із низькою чутливістю до гамма-випромінення (фібросаркоми, аденокарциноми, циліндроми, меланоми та ін.), а також для впливу на радіорезистентні залишки новоутворень після променевого лікування або на рецидиви пухлин. Нейтронна терапія джерелами  $^{252}\text{Cf}$  є одним із видів контактних методів терапії, при якому створюється локальне дозне поле відповідно до зони росту пухлини. Це зумовлює необхідність точного знання її меж, а також на-

лежного розподілу радіоактивних препаратів в опромінюваному об'єкті.

Для комплексного вивчення клінічного, дозиметричного, радіобіологічного, техніко-конструктивного, радіаційно-гігієнічного аспектів використання  $^{252}\text{Cf}$  свого часу була розроблена Всесоюзна програма «Каліфорній-252», що координувала діяльність вісьмох головних інститутів, у тому числі й Київського науково-дослідного рентгенорадіологічного онкологічного інституту.

Одним із найважливіших питань при використанні джерел  $^{252}\text{Cf}$  було вивчення відносної біологічної ефективності (ВБЕ). Це та багато інших питань, включаючи дозиметрію швидких нейтронів  $^{252}\text{Cf}$ , і були вивчені в нашому інституті В.Н. Летовим, Б.К. Нікішиним, Г.Н. Ковалем та іншими під керівництвом директора інституту 1970–1980 рр. професора А.І. Позьмова [6].

Дослідження показали, що в разі застосування  $^{252}\text{Cf}$  при припустимому ступені ураження нормальних тканин, які добре постачаються киснем, аноксичні пухлинні клітини ушкоджуються значно більше, ніж клітини з низькою ВБЕ при використанні квантового випромінення. Тому нейтронна терапія виявилася доцільнішою, ніж ікс- чи гамма-терапія в випадках так званих «радіорезистентних» пухлин, а також рецидивів, що виникають після променевого чи хірургічного лікування. Проведення нейтронної терапії планували за радикальною програмою в випадках, коли необхідно було позбавити хворих хірургічних утручань, що призводять до капіцтва, таких як ампутація верхньої кінцівки, резекція язика, дна порожнини рота, нижньої щелепи, крилоноса та ін.

Крім того, проведено експериментальне порівняння впливів ікс-променів і швидких нейтронів на ендокринну функцію центрального органа імунної системи – вилочкової залози [7]. Дослідження виконували на нелінійних щурах. Про функціональну активність вилочкової залози судили за вмістом у сироватці крові тварин тимусного сироваткового фактора (ТСФ). Встановлено, що під впливом тотального опромінювання, як ікс-, так і нейтронного, розвивалося виражене пригнічення ендокринної функції вилочкової залози, глибина тривалість якого зростала зі збільшенням доз ра-

діації й часу, зминув після променевого впливу. Вже за 1 добу після опромінювання рівень ТСФ у сироватці крові щурів істотно знизився. Найбільш глибоке пригнічення секреторної функції епітеліальних клітин тимуса спостерігалось на 3-тю добу після променевого впливу. У ці ж терміни розвивалося найбільш виражене спустошення органа, головним чином за рахунок лімфоїдних елементів. Так, клітинність тимуса ( $у 1 \cdot 10^6$  клітин на 1 мг маси) через 3 доби після ікс-опромінювання в дозах 4; 6 і 8 Гр становила:  $0,082 \pm 0,012$ ;  $0,038 \pm 0,005$ ;  $0,016 \pm 0,007$  відповідно; а після нейтронного опромінювання в дозах 1; 1,5 і 2 Гр –  $0,753 \pm 0,051$ ;  $0,238 \pm 0,037$ ;  $0,156 \pm 0,040$ .

В умовах екранування пригнічення ендокринної функції тимуса розвивалося за рахунок активації глюкокортикоїдної функції кори надниркової залози.

При нейтронному опромінюванні екранували істотно більший об'єм тканин, ніж при ікс-, ймовірно, тому ендокринна функція відновлювалася швидше – вже до 7-ї доби після променевої дії, а вірогідне зниження рівня ТСФ, порівняно з контролем, спостерігалось тільки на 3-тю добу.

Таким чином, нами підтверджено, що ікс- та нейтронне випромінювання пригнічує секреторну функцію вилочкової залози. Встановлено, що це пригнічення є наслідком як прямої uszkodжучої дії ікс- і нейтронного опромінювання на епітеліальні клітини тимуса, так і опосередкованого ефекту радіації. В обох випадках її дія супроводжується виснаженням органа в результаті масової загибелі лімфоїдних елементів.

У клініці джерела випромінювання  $^{252}\text{Cf}$  застосовували для лікування раку шийки матки (В.Д. Абдулаєв і М.Т. Куниця).

Менш інтенсивне зниження потужності дози навколо джерела  $^{252}\text{Cf}$ , порівняно із  $^{226}\text{Ra}$ , дало можливість створити в умовних точках малого таза А і В при раді ендометрія та шийки матки вищі осередкові дози, природно, одержати ліпші віддалені результати лікування [8].

Перед нами було завдання вивчити ВБЕ змішаного гамма-нейтронного випромінювання  $^{252}\text{Cf}$ . Роботу виконували на 46 кролях породи «шиншила» масою близько 3,5 і 1,5 кг.

Ділянки сечового міхура і прямої кишки тварин були піддані локальному опромінюванню джерелами  $^{252}\text{Cf}$  і  $^{60}\text{Co}$ . Ефект оцінювали за кількістю життєздатних клітин опромінених органів за допомогою модифікованої методики М.І. Федотової й Л.М. Рождественського [9]. За 3 доби після опромінювання тварин забивали (повітряною емболією). Для дослідження брали ділянки прямої кишки та стінки сечового міхура.

У клініці джерела  $^{252}\text{Cf}$  застосовували при поєднаній променевої терапії хворим на рак шийки матки із введенням джерела у порожнину матки. При цьому була проведена оцінка цитоморфологічних змін (А.Н. Мірошник і В.І. Лобода) [10].

Висока радіотоксичність  $^{252}\text{Cf}$  зумовила специфічні вимоги до технології виготовлення джерел і герметизації й організації робіт в експерименті та клініці.

Лікування хворих за допомогою поєднаної променевої терапії проводили з чергуванням дистанційного й внутріпорожнинного опромінювання (В.Д. Абдулаєв і М.Т. Куниця), починаючи його з дистанційної променевої терапії на установці РОКУС відкритими полями, що охоплювали точки А й В, до сумарної дози 15–20 Гр (I етап). Потім, після підведення запланованої дози до осередку uszkodження (на шийку, тіло матки, регіонарні лімфатичні вузли), починали другий етап лікування, що складався з внутріпорожнинного опромінювання, яке чергували з дистанційною гамма-терапією. Зовнішнє опромінювання виконували звуженими полями, щоб обмежити променевий вплив лише на зони регіонарного метастазування до сумарної дози на точку В 40–50 Гр. При цьому враховували індивідуальні топографо-анатомічні дані.

Внутріпорожнинне опромінювання проводили шляхом ручного введення джерел випромінювання каліфорнію-252 в порожнину матки один раз на тиждень (тривалістю 23–26 годин), всього 6–8 аплікацій. Сумарна доза  $^{252}\text{Cf}$  при раді шийки матки на точку А складала 800–1000 рад нейтронного опромінення й 350–450 рад гамма-опромінення; на точку В – 150–200 й 120–150 рад відповідно. Сумарна доза на слизову матки й піхви становила 2500–3000 рад від нейтронної й 1000–1200 рад від гамма-складової [11].

Радіобіологічними дослідженнями було встановлено, що величина ВБЕ змішаного випромінювання складала 2,5 Од., а однієї нейтронної компоненти — 3,2 Од. Значення відносної біологічної ефективності змішаного випромінювання  $^{252}\text{Cf}$  на клітинних системах нормальних тканин і пухлин при терапевтичних потужностях доз відповідали межах 2,3–4,8 Од., відносна біологічна ефективність випромінювання  $^{252}\text{Cf}$  для шкіри складала 5–7 Од. Запропонована Б.К. Нікішним (1987р.) радіобіологічна модель, основана на концепції номінальної стандартної дози, дала можливість кількісно обґрунтувати значення ВБЕ для використаних ним активностей препаратів  $^{252}\text{Cf}$ , що дорівнювала 6–8 Од. [12].

У процесі внутріпорожнинного опромінювання контролювали променеві навантаження на суміжні органи хворих — сечовий міхур і пряму кишку — за допомогою ядерних фотоемулсій. Нами було встановлено, що максимальна доза на передню стінку прямої кишки за сеанс тривалістю 46 годин складає 0,65 Гр нейтронного опромінювання, на задню стінку сечового міхура за тих самих умов — 0,73 Гр [13]. Проведено також оцінку радіаційно-гігієнічних умов роботи медичного персоналу при роботі зі сферичними джерелами  $^{252}\text{Cf}$ . Оцінено сумарну дозу для маніпуляційної медсестри лікаря за час приготування, збирання й введення джерел. Ядерні фотоемулсії в спеціальних пакетах розташовували в ділянках голови кистей рук. Дані індивідуальної дозиметрії показали, що найбільше променеве навантаження припадає на кисті рук персоналу й при використанні дистанційного інструмента з ефективною довжиною 20 см становить: за гамма-випромінюванням — 3 мкР/(с•мкГ), за швидкими нейтронами — 400 нейтр./(с•см<sup>2</sup>•мкГ), за тепловими нейтронами — 200 нейтр./(с•см<sup>2</sup>•мкГ). За захисними ширмами в найменш захищених ділянках променеві навантаження відповідно склали: 0,2 мкР/(с•мкГ), 20 нейтр./(см<sup>2</sup>•мкГ), 15 нейтр./(с•см<sup>2</sup>•мкГ). У результаті хронометражу було встановлено, що загальний час безпосередньої роботи з джерелами має не перевищувати 3 хв для лікаря й 5 хв для маніпуляційної медсестри, для якої променеве навантаження на тіло становить 0,6 бер, на руки — 6,4 бер при проведенні за рік 100 аплікацій

(25 хворих). При недотриманні обмежень щодо кількості хворих, лікованих джерелами  $^{252}\text{Cf}$ , променеві навантаження на медичний персонал могли перевищити дози, регламентовані нормами радіаційної безпеки [14].

Джерелами  $^{252}\text{Cf}$  була пролікована 41 хвора на рак тіла матки: 37 з них в порожнину матки вводили джерела в вигляді ланцюжків і 8 — у вигляді намиста. Для порівняння ефективності нейтронної терапії 24 пацієнтки були проліковані джерелами  $^{60}\text{Co}$  в вигляді ланцюжків і 37 — у вигляді намиста. Що стосується гістологічної верифікації, то в 2/3 хворих було діагностовано аденокарциному матки, в 70% з них — високодиференційовану.

При цитоморфологічних дослідженнях у хворих на рак шийки тіла матки ефект післяпроменевих змін при внутріпорожнинній аплікації каліфорнію-252 оцінювали за загальноприйнятими тестами [4, 14]. Проведені дослідження показали, що джерело каліфорнію-252 при внутріпорожнинній аплікації справляє руйнівну дію на пухлинні елементи раку тіла матки. Початок ушкоджуючого ефекту — зниження мітотичної активності клітин, кількості статевих хроматинів, поява велетенських ядер, помітне посилення клітинного поліморфізму, поява гіпо- й гіперохромних ядер — настає при внутріпорожнинній аплікації джерелами каліфорнію-252 при дозі 130 рад нейтронного і 70 рад гамма-випромінювання — при раці шийки матки; 360 рад гамма-випромінювання і 1000 рад нейтронного — при раці ендометрія [14].

Виражений ефект, який проявляється пригніченням мітотичної активності до нуля відсотків і загинем більшості пухлинних клітин, різко вираженими дегенеративними змінами пухлинних елементів, що залишилися, дезінтеграцією хроматину, появою великої кількості «голих» ядер, безформних брил хроматину, настає при дозі в точці А 300–400 рад нейтронного і 120–180 рад гамма-випромінювання в хворих на рак шийки матки й при дозі на слизову відповідно 2000 й 750 рад — у хворих на рак ендометрія.

При повній терапевтичній дозі на точку А — 800–1000 рад нейтронного і 350–450 рад гамма-випромінювання (рак шийки матки) та 2500–3000 й 1000–1200 рад відповід-

но—на слизову матки в більшості спостережень пухлинні елементи не визначались.

Клінічно в усіх хворих, лікованих сферичними джерелами, було досягнуто повної регресії пухлини. Променеві реакції—епітеліїти слизової піхви—легко купірувались у процесі лікування. Спостереження показали, що характер місцевих променевих проявів при еквівалентних дозах нейтронного й гамма-випромінення за опромінювання нейтронами був істотно слабшим.

Нами вивчено віддалені результати лікування хворих на рак тіла матки, пролікованих джерелами  $^{252}\text{Cf}$ . Встановлено: в усіх пацієнток небуло рецидивів і 5-річна виживаність становила 100%. У групі хворих на рак ендометрія, пролікованих джерелами  $^{60}\text{Co}$ , виживаність склала 87,5%.

Високий відсоток виживаності хворих на рак тіла матки, пролікованих джерелами  $^{252}\text{Cf}$ , очевидно, деякою мірою можна пояснити слабшою дією нейтронного випромінення на функцію вилочкової залози, а отже на імунну систему в цілому порівняно з ікс-випроміненням [7]. При цьому кількість лімфоїдних елементів в тимуса зменшується незначно, що сприяє підвищенню ефективності проти пухлинної терапії й видужанню хворих.

Таким чином, роботи, проведені в Київському науково-дослідному рентгенорадіологічному й онкологічному інституті (нині Інститут онкології АМН України) дозволили визначити дозиметричні характеристики вітчизняних джерел  $^{252}\text{Cf}$ , призначених для аплікаційної променевої терапії онкологічних хворих. Встановлено, що для них поглинена доза зменшується з відстанню швидше, ніж для джерел з  $^{226}\text{Ra}$ . Це зумовлює відсутність або нечисленність променевих реакцій з боку тканин суміжних органів у хворих, пролікованих джерелами  $^{252}\text{Cf}$ .

На підставі експериментальних і розрахункових даних розроблено нормативи безпеки робіт медперсоналу при контактній променевій терапії та методи контролю променевих навантажень персоналу при нейтронному опроміненні.

В інституті було створено новий тип сферичних джерел радіонукліда  $^{252}\text{Cf}$ , визначено їх дозиметричну характеристику. Доведено, що застосування даних джерел найбільше відпо-

відає клінічним завданням контактної променевої терапії хворих з пухлинами ендометрія.

Розроблено принципи дозиметричного планування променевого лікування і методи контактної нейтронної терапії онкогінекологічних хворих. Показано, що за ефективністю результати, отримані при лікуванні нейтронами, істотно перевершують такі при  $^{60}\text{Co}$ -терапії та мають меншу вираженість побічних променевих реакцій, що свідчить про перспективність нейтронної терапії в онкогінекології, особливо при радіорезистентних формах пухлин.

## Література

1. Krishnaswamy V. // *Phys. Med. Biol.* — 1972. — Vol. 17. — P. 56–63.
2. Севаньякаев А.В., Жербин Е.А., Лучник Н.В. и др. // *Использование нейтронов в медицине: Матер. Всесоюз. конф. (Обнинск, 18–19 мая 1976 г.)*. — Обнинск, 1976. — С. 29–30.
3. Коноплянников А.Г., Коноплянникова О.А. Повреждающее действие быстрых нейтронов на стволовые клетки критических органов // *Фундаментальные и прикладные аспекты нейтронной радиобиологии: Сб. науч. трудов*. — Обнинск, 1985. — С. 91–103.
4. Лучник Н.В. О молекулярном механизме образования хромосомных обменов. // *Там же*. — С. 31–35.
5. Бердов Б.А., Мардынский Ю.С., Денисенко О.Н. // *Там же*. — С. 117–124.
6. Летов В.Н., Абдулаев В.Д., Коваль Г.Н. // *Мед. радиол.* — 1975. — № 10. — С. 69–71.
7. Мартыненко С.В., Гриневич Ю.А., Барабой В.А., Гулько Г.М. // *Радиобиол.* — 1989. — Т. 29, № 2. — С. 268–271.
8. Позмогов А.И., Абдулаев В.Д., Летов В.Н. и др. // *Мед. радиол.* — 1976. — № 12. — С. 53–58.
9. Федотова М.И., Рождественский Л.М. // *Радиобиол.* — 1970. — № 6. — С. 882–886.
10. Абдулаев В.Д., Лобода В.И., Куница М.Т. и др. // *Азербайджан. мед. журн.* — 1980. — № 3. — С. 9–14.
11. Позмогов А.И., Абдулаев В.Д., Зыбина Г.А. и др. *Методические особенности, ближайшие и отдаленные результаты  $^{252}\text{Cf}$ -терапии больных раком матки* // *Радиология и организм*. — Обнинск, 1982. — С. 59–81.
12. Никишин Б.К. *Дозиметрическое планирование контактной нейтронной терапии больных раком матки и полутотального гамма-облучения больных распространенными формами злокачественных образований: Дис. ... д-ра биол. наук*. — 1987. — 277 с.
13. Коваль Г.Н., Никишин Б.К., Исаенко В.И., Абдулаев В.Д. // *Мед. радиол.* — 1979. — № 6. — С. 63–67.
14. Летов В.Н., Рябухин Ю.Я., Елисютин Г.П., Сулькин А.Г. // *Там же*. — 1974. — Т. 19, № 9. — С. 58–68.

Дата надходження: 22.12.2001.

Дата остаточного надходження: 22.02.2002.

Адреса для листування:

Позмогов Анатолий Иванович,  
Институт онкологии АМНУ, вул. Ломоносова, 33/43, Київ,  
03022, Україна