

Результаты клинических исследований технологий нейтрон- захватной терапии на собаках со спонтанными опухолями

*“От мумий к ракетам и далее
к противораковой терапии”*
M. Фредерик Хоторн

Митин В.Н., Козловская Н.Г.
Онкологический научный центр
Российской Академии медицинских наук

Хохлов В.Ф., Кулаков В.Н., Шейно И.Н.
Институт биофизики Минздрава России

Зайцев К.Н., Портнов А.А.
Московский инженерно-физический Институт

Москва - 2005

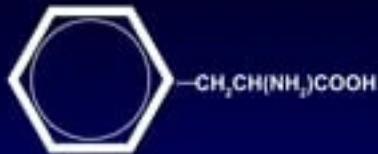
Нейтрон-захватная терапия (НЗТ) - это комплексная бимодальная форма лучевой терапии

СУЩНОСТЬ МЕТОДА:

В опухоль вводят бор, затем облучают пучком тепловых нейтронов высокой интенсивности.

В результате захвата бором тепловых нейтронов возникает вторичное излучение, которое поражает клетки опухоли.

ВКЛЮЧЕНИЕ БОРФЕНИЛАЛАНИНА В СИНТЕЗ МЕЛАНИНА



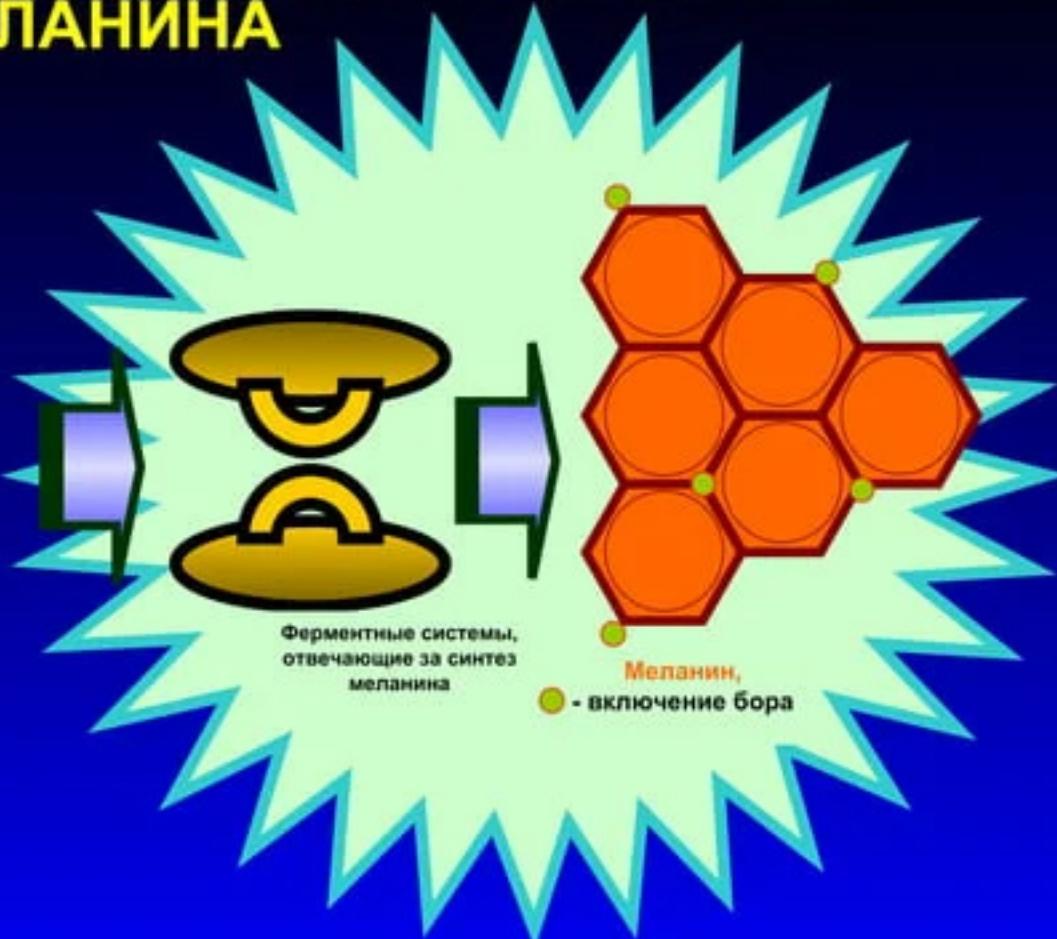
L-фенилаланин



¹⁰B-L-фенилаланин

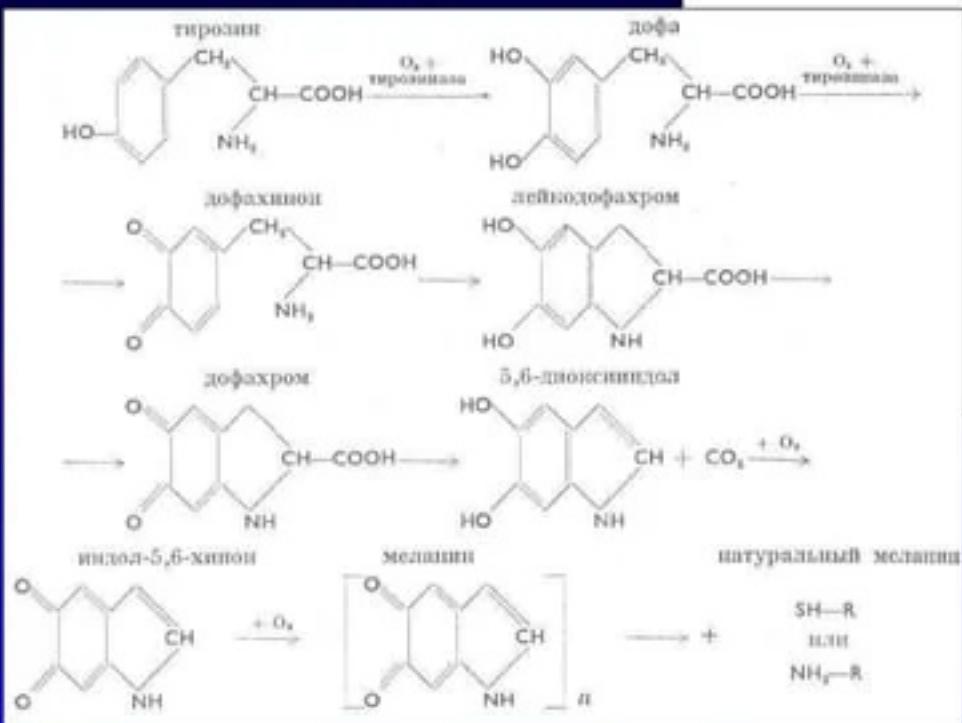


L-тироzin



СИНТЕЗ МЕЛАНИНА

и регуляторный
путь к биосинтезу
меланинового
полимера



Стремление ¹⁰B-BPA
к злокачественной
меланоме

Селективное уничтожение клеток опухоли при нейтрон-захватной терапии

- По отдельности, и медленные нейтроны, и ^{10}B -атомы - безвредны. При соединении вместе они дают реакцию, смертельную для клеток опухоли.



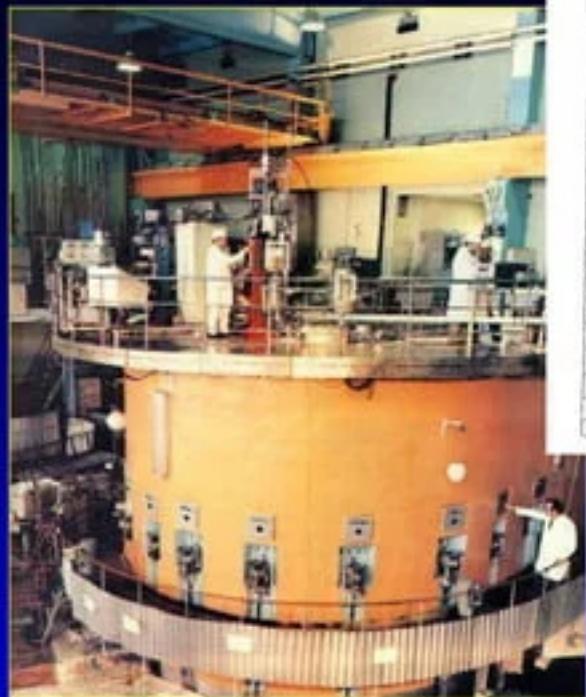
- Ионы $^{4}\text{He}^{2+}$ и $^{7}\text{Li}^{3+}$, образованные во время нейтрон-захватной реакции, продвигаются в тканях приблизительно на диаметр одной клетки. Вдоль траектории своего движения они вызывают ионизацию молекул.

Проблемы НЗТ:

- достижение высоких потоков тепловых и эпитетепловых нейтронов $> 10^9$ н/см²/с при минимальной дозе сопутствующего излучения (фотонов и быстрых нейтронов);
- доставка препаратов в опухоль и создание отношения их концентраций в опухоли и нормальной ткани > 3 ;
- оценка концентраций ^{10}B в опухоли и вне ее.

**Получение высоких потоков тепловых и
эпитетепловых нейтронов в виде параллельного
пучка возможно лишь с использованием
ядерного реактора !**

На ядерном реакторе ИРТ (Исследовательский Реактор Тепловой) МИФИ мощностью 2,5 Мвт создана экспериментальная база для исследований НЗТ.



Реактор ИРТ МИФИ

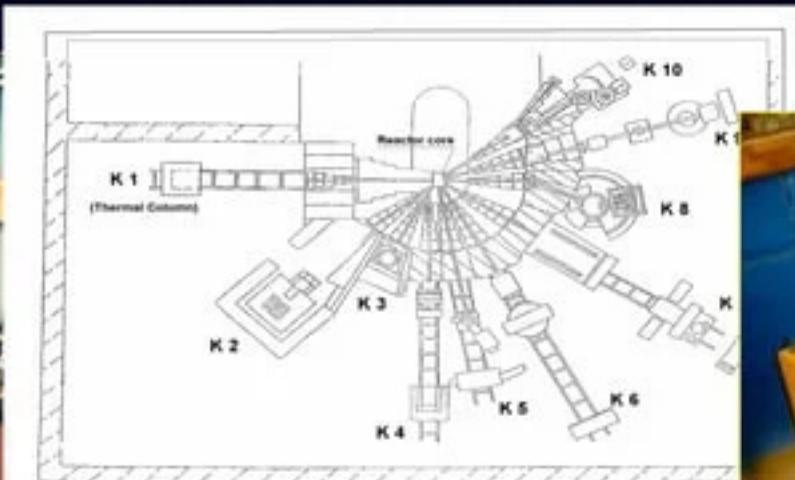


Схема экспериментальных каналов реактора



Вид на облучательную камеру канала ГЭК-4 реактора с выдвинутым блоком защиты

Характеристики канала ГЭК-4 реактора

Плотность потока тепловых нейтронов, н/см ² с	Доза быстрых нейтронов на один тепловой нейtron, сГр·см ² /н	Фотонная доза на один тепловой нейtron, сГр·см ² /н	Диаметр нейтронного пучка, мм
$1.0 \cdot 10^8$	$17 \cdot 10^{-11}$	$4.5 \cdot 10^{-11}$	$30 + 150$

Реконструкция облучательного бокса на канале ГЭК-4 реактора ИРТ МИФИ

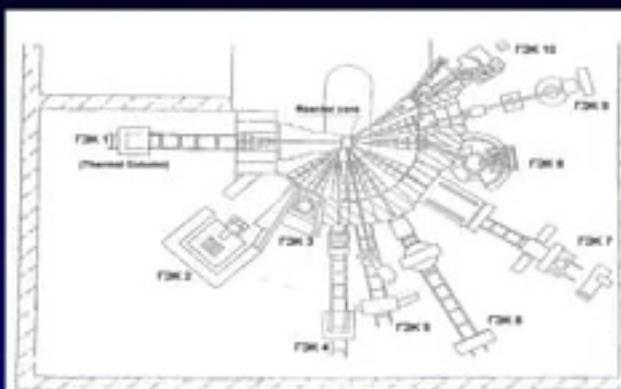


Схема каналов реактора до реконструкции

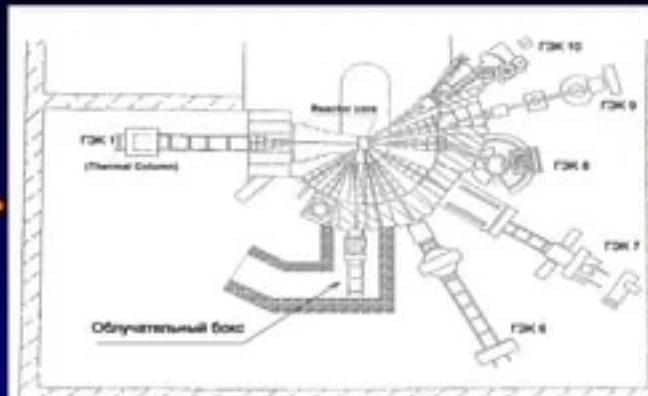


Схема каналов реактора после реконструкции



Облучательный бокс до реконструкции



Облучательный бокс после реконструкции



КЛИНИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА МЕЛАНОМЫ

У ЧЕЛОВЕКА И СОБАК АНАЛОГИЧНЫ



ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ МЕЛАНОМЫ у собак

- 31 – 52% ОПУХОЛЕЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ
- 2 – 9% ВСЕХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

28 животных с меланомой слизистых оболочек ротовой полости
в стадии T2-3 Nx-1 Mx, II b

I гр.контрольная – гамма-терапия: (7 животных) СР – 50%,
безрецидивный период - < 1 мес., ПЖ – 3 мес.;

II гр. – нейтронная терапия: (6 животных) ПР – 33%, ЧР –
1%, ПЗ – 66%, безрецедивный период – 1 мес., ПЖ- не
прослежена;

III гр. – нейтрон-захватная терапия: (15 животных) ПР –
43,7%, ЧР – 31,3%, СР – 25%, безрецидивный период –
3 мес., ПЖ – 3мес. (> 1 года – 13%).

Дозиметрическое сопровождение клинических исследований



Крепление детекторов излучений на теле собаки

Определение наведенной активности собаки после облучения

Оценка доз

При наличии B^{10}

$$\begin{aligned}D_E(\Gamma p - \pi K) &= D_{N_e} + D_{\pi^+} + D_{\pi^-} + D_K = \\&= (1,7 \cdot \rho_e (\%) + 1,85 \cdot \rho_{\pi^+}) \times 10^{-13} \Phi + D_{\pi^+} + D_K = \\&= 1,7 \cdot \rho_e (\%) + 1,85 \cdot \rho_{\pi^+} + D_{\pi^+} + D_K = \\&= 4,42 + 1,85 \cdot \rho_{\pi^+} + D_{\pi^+} + D_K \quad [\rho_{\pi^+}] = \frac{\text{мкСи}}{\text{с}}\end{aligned}$$

$$\Phi = 10^{13}$$

При наличии Gd^{157}

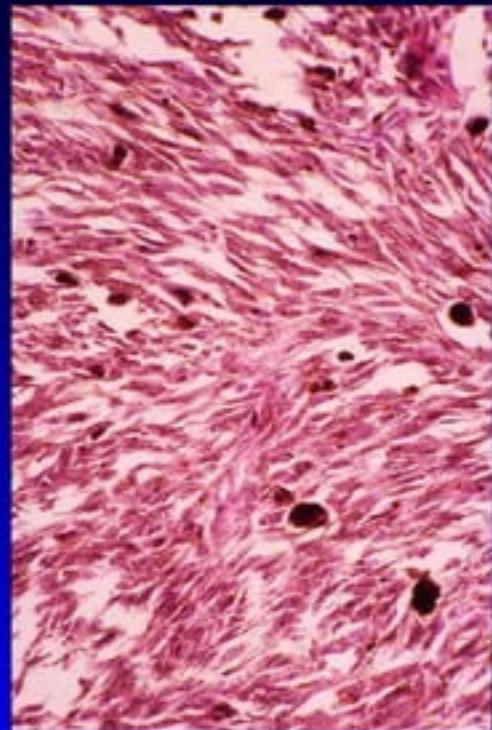
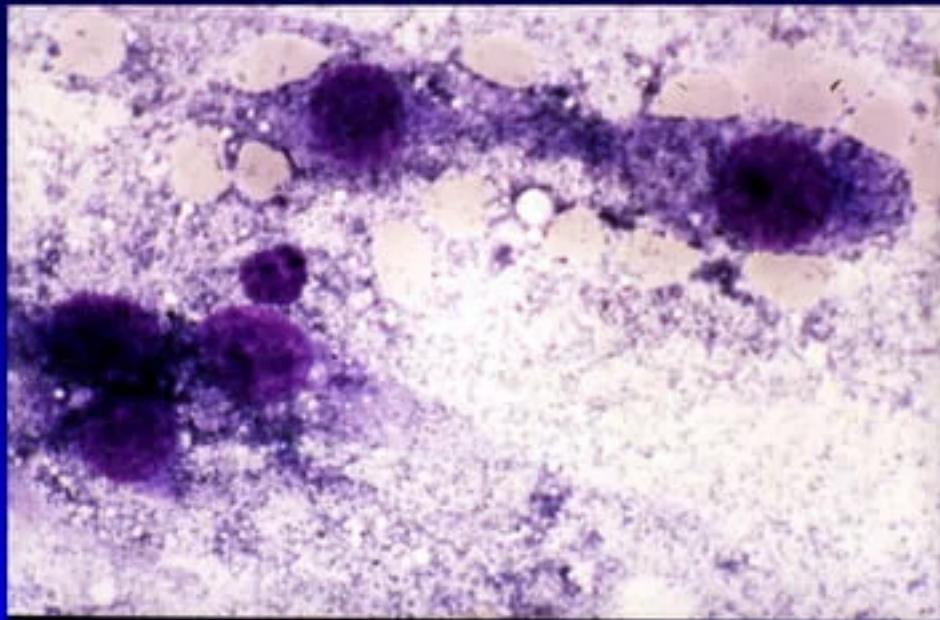
$$\begin{aligned}D_E(\Gamma p - \pi K) &= D_{N_e} + D_{\pi^{+/\text{ко}}} + D_{\pi^-} + D_K = \\&= 1,77(2,5 + 4,5 \cdot 10^{-3} \rho_{\text{Gd}^{157}}) \times 10^{-13} \Phi + D_{\pi^+} + D_K = \\&= (4,42 + 7,96 \cdot 10^{-3} \rho_{\text{Gd}^{157}}) \times 10^{-13} \Phi + D_{\pi^+} + D_K = \\&= 4,42 + 7,96 \cdot 10^{-3} \rho_{\text{Gd}^{157}} + D_{\pi^+} + D_K\end{aligned}$$

$$\Phi = 10^{13}$$

Веретёноклеточная меланома собак

Гистологическая картина опухоли,
окраска Гематоксилин - Эозин; x 200

Цитологическая картина опухоли,
окраска по Лейшману; x 400



НЗТ меланомы кожи предплечья

до лечения

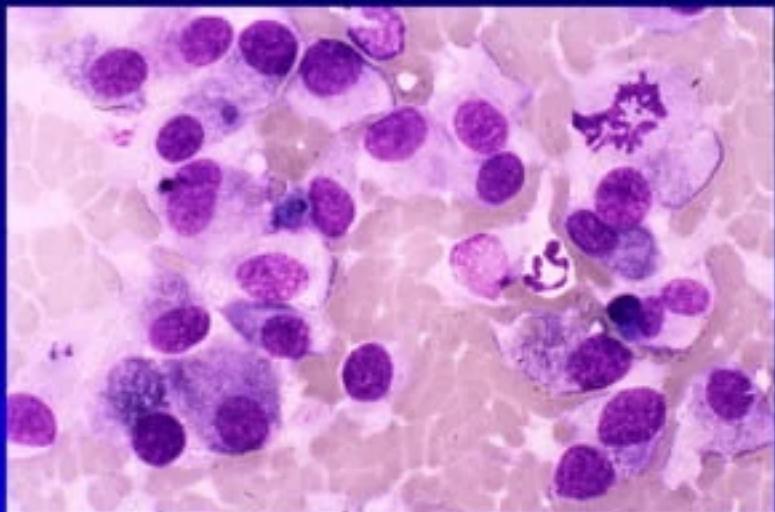


через 2 месяца
после БНЗТ

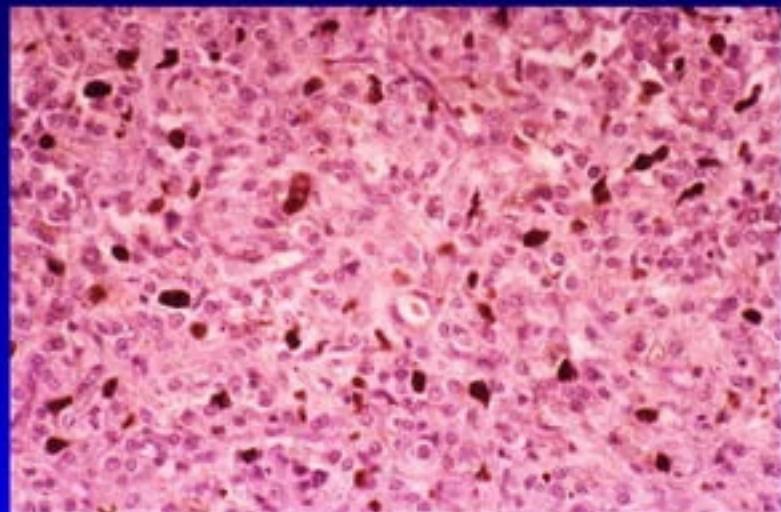


Эпителиоидноклеточная меланома собак

Цитологическая картина
опухоли,
окраска по Лейшману; $\times 400$



Гистологическая картина
опухоли, окраска
Гематоксилин - Эозин;
 $\times 200$



НЗТ меланомы губы у собаки

до лечения



через 1 месяц
после НЗТ



НЗТ меланомы губы у собаки

Состояние пациента через 2 месяца после НЗТ



ЖИВОТНОЕ ДО НЗТ И ЧЕРЕЗ 1 ГОД ПОСЛЕ НЗТ



ЖИВОТНОЕ ДО НЗТ И ЧЕРЕЗ 1 ГОД ПОСЛЕ НЗТ



Заключение

1. Опухоль исчезала в пределах своих границ и излечению были доступны нерезектабельные опухоли. Продолжительность жизни пациентов была не меньше, чем при хирургическом лечении. Общелучевые реакции выражены больше у пигментированных животных и преимущественно поражались пигментированные ткани.
2. При достаточной дозе борфенилаланина опухоль исчезала в более короткие сроки, чем при крупнофракционной гамма-терапии, лечению подлежали недоступные гамма-терапии опухоли, где при гамма-терапии не удавалось достичь полной регрессии опухолей.
3. Противоопухолевый эффект напрямую зависел от дозы борфенилаланина и дозы облучения (наблюдали прямую линейную зависимость), и не четко коррелировал со временем экспозиции борфенилаланина.

РЕПЛАНТАЦИЯ КОСТИ ПОРАЖЕННОЙ ОСТЕОСАРКОМОЙ, ПОДВЕРГНУТОЙ НЕЙТРОН-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

Митин В.Н., Хохлов В.Ф., Кулаков В.Н.,
Зайцев В.К., Портнов А.А., Соловьёв Ю.Н.,
Швед В.С., Козловская Н.Г., Ягников С.А.



Клиника экспериментальной терапии РОНЦ
им. Н.Н. Блохина РАМН
Российский институт биофизики РАН
Московский инженерно-физический
институт

2005г.

Реплантация облученной вне организма кости

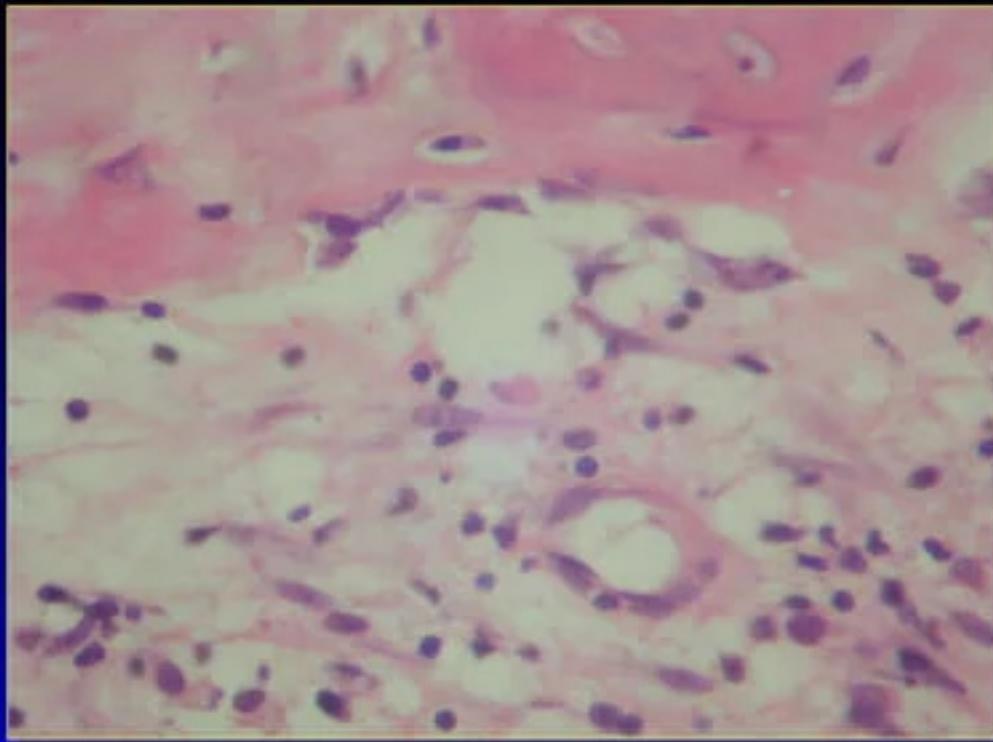
В Клинике экспериментальной терапии РОНЦ РАМН в **1981 году** впервые в мире при выполнении сохранной операции, для замещения дефекта кости, использовали облученный вне организма гамма-квантами резецированный фрагмент – реплантат, показав при этом принципиальную возможность одномоментного выполнения этой процедуры
(Митин В.Н., 1986)



Пациент перед началом лечения



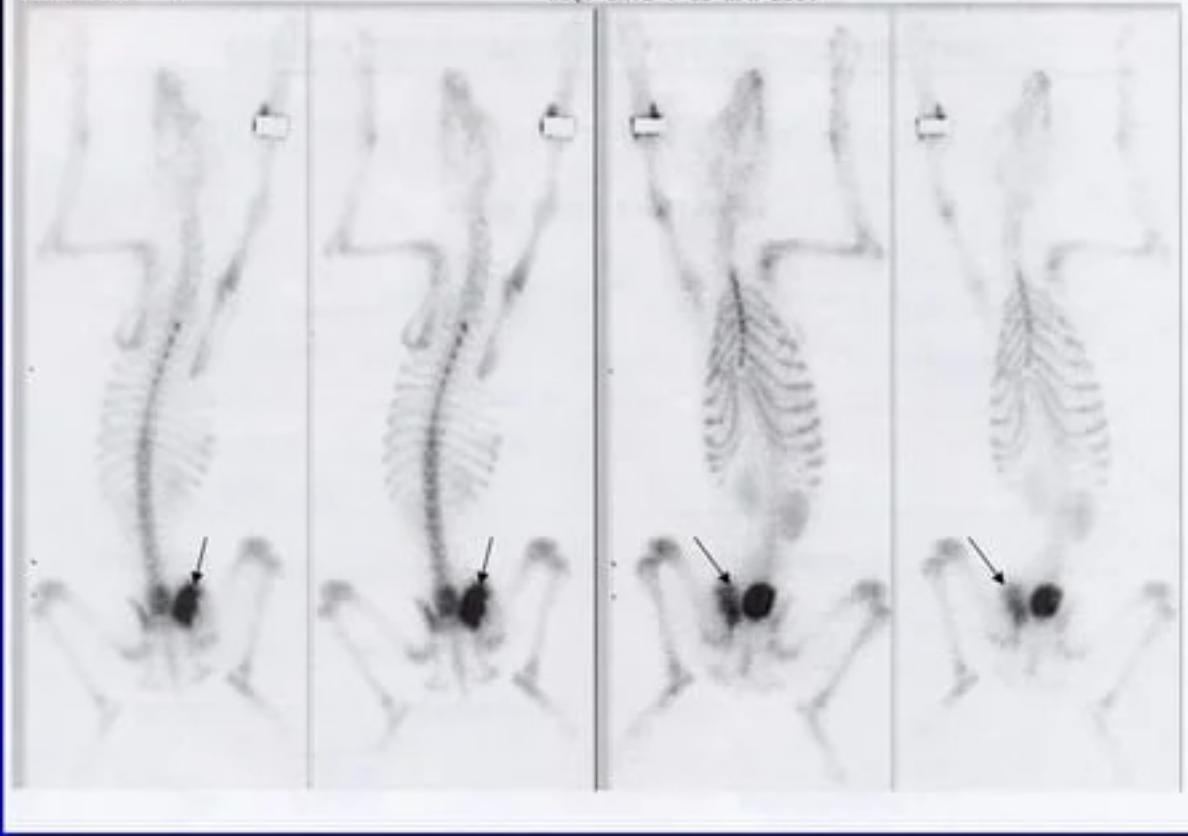
Опухоль крыла подвздошной кости



Мелкоклеточная остеосаркома, гематоксилин-эозин, $\times 10$

PATIENT NAME : BOHJA
PATIENT ID : 01/05.04.04
BIRTH DATE :

INSTITUTE : SIEMENS MEDICAL SYSTEMS, INC., 2501 NORTH
PROTOCOL : WHOLE BODY DUAL INTENSITY
RCG. DATE : 05-MAR-2004



Сцинтиграммы. Накопление радиофармпрепарата ^{99m}Tc в крыле подвздошной кости (КОН = 340% - специфическое поражение) и мочевом пузыре

**Диагноз: остеосаркома крыла
правой подвздошной кости (T₂ G₂ M₀)
IIb стадия**

Индукционная химиолучевая терапия:

DDP СД = 160 мг/м²

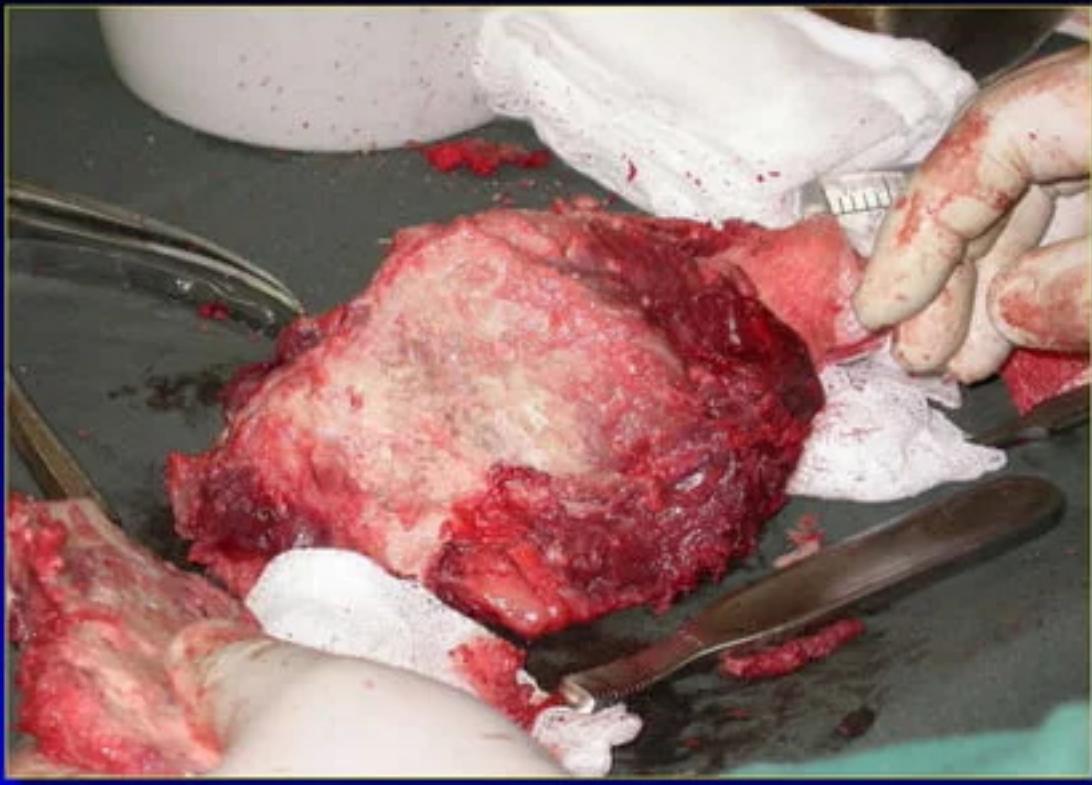
γ-терапия СД 28,8 Гр



Состояние перед операцией после курса химиолучевой терапии



Широкая сегментарная резекция крыла подвздошной кости



Резецированный фрагмент крыла подвздошной кости (этап скелетирования)



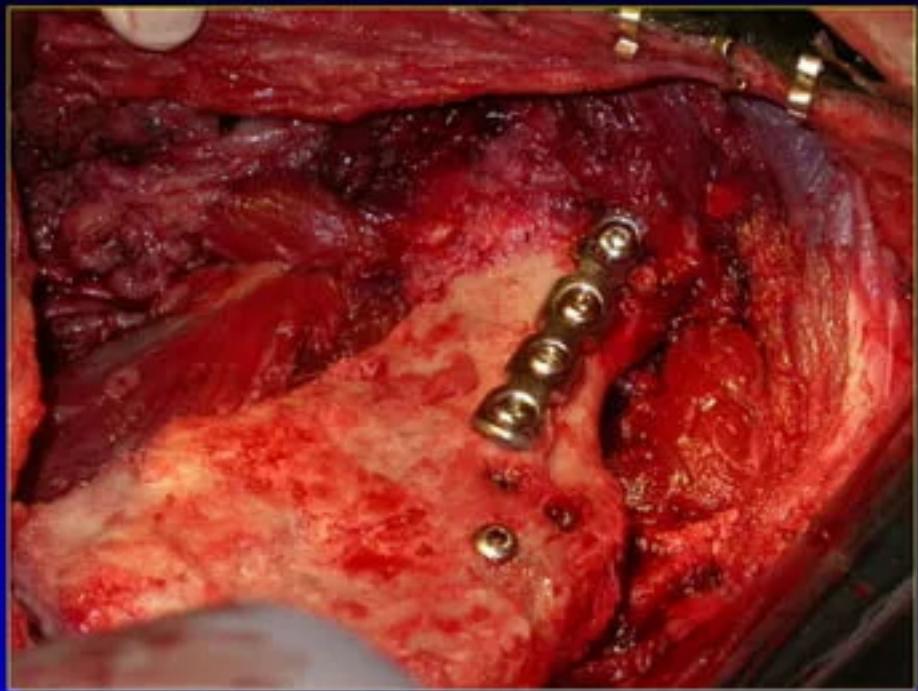
Охлаждение костного фрагмента в парах жидкого азота в сосуде Дьюара



Облучение костного фрагмента в канале реактора
Время облучения 45 мин



Реплантация облученной вне организма кости



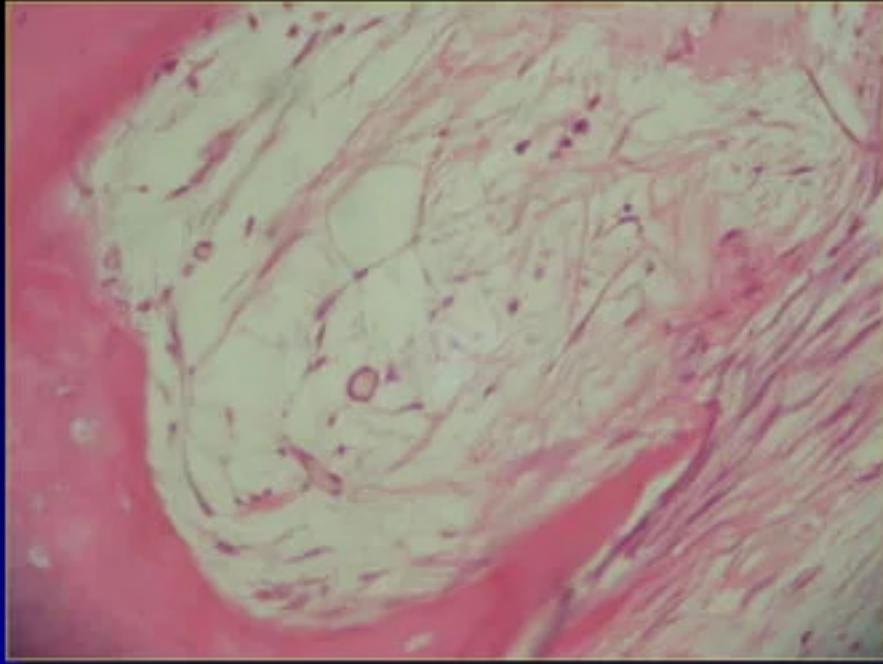
Остеосинтез реплантата



Рентгенограмма. Положение реплантата кости после операции



Состояние пациента через 24 часа после операции,
опороспособность конечности сохранена



через 1 месяц в биопсийных пробах из реплантата
опухолевые клетки гистологически не выявлены

Облученный реплантат кости. Безъядерные
поля опухолевой костной ткани в состоянии
некробиоза. Гематоксилин-эозин х 10

Адьювантная химиотерапия

**3 курса монохимиотерапии
ADR СД = 90 мг/м²**



Рентгенограмма. Состояние реплантата через **3 месяца после операции**
Анатомическое положение реплантата правильное, начальные признаки
консолидации его с материнской костью

СОСТОЯНИЕ РЕПЛАНТАТА ЧЕРЕЗ 9 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ



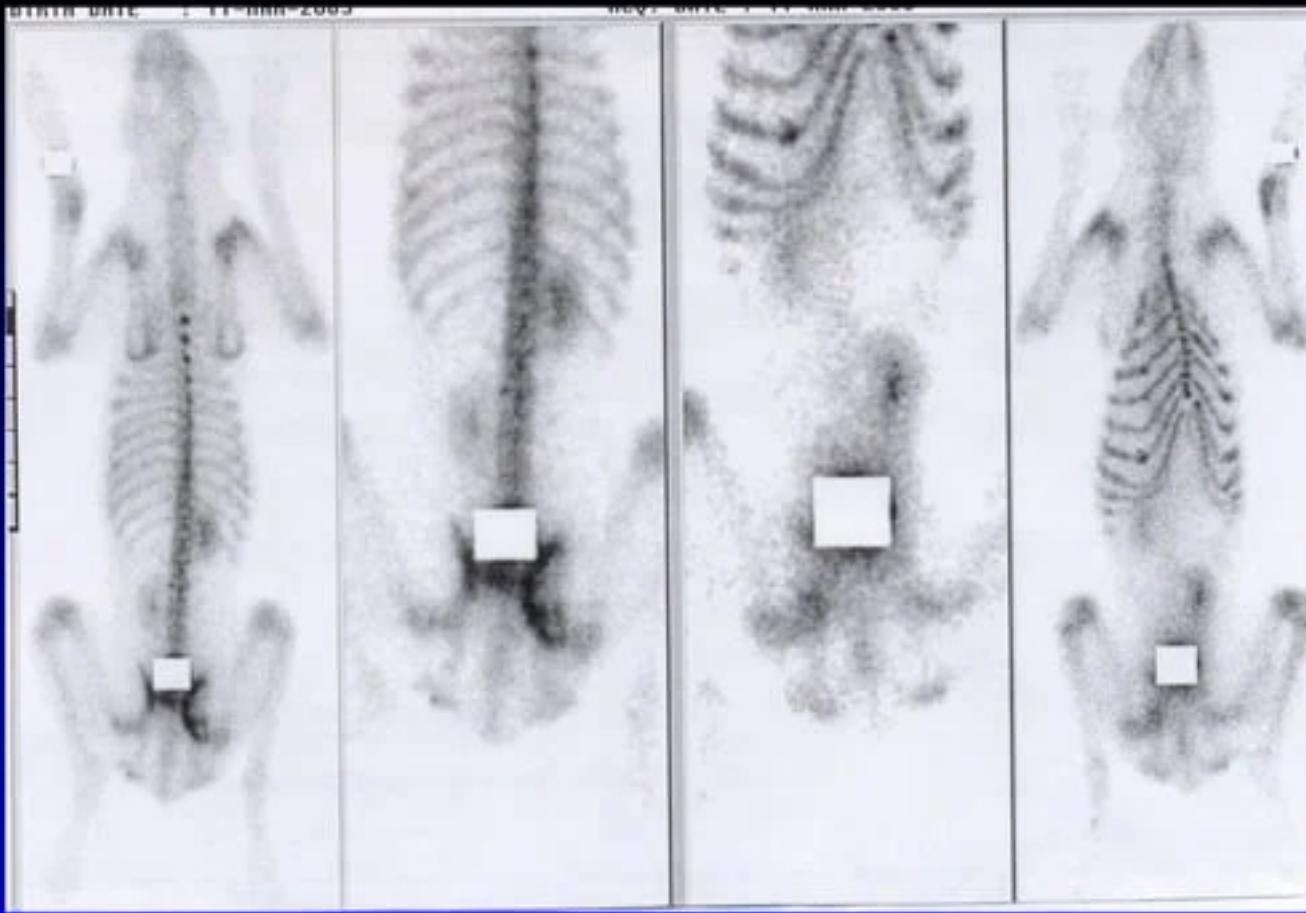
Анатомическое положение
реплантата правильное



В зоне бывшей остеотомии
заметна четко сформированная
костная мозоль



Пациент. Наблюдение 9 месяцев



Сцинтиграммы. Избирательное накопление радиофармпрепарата ^{99}Tc в реплантате ($\text{КОН} = 219\%$ - соответствует нормальному процессу перестройки кости), через 1 год после операции. Других специфических накоплений не обнаружено



Состояние пациента.
19.04.2005

