

УДК 613

## МЕСТО НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ В ПАЛЛИАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ПРИ МЕТАСТАЗАХ В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ШЕИ БЕЗ ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА, В ГОЛОВНОЙ МОЗГ, ГОЛОВЫ И ШЕИ

**Бобкова Г.Г., Важенин А.В.**

*ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» – Уральская клиническая база ФГУ «Российского научного центра рентгенорадиологии»*

*Министерства Здравоохранения РФ;*

*ПНИЛ «Радиационная онкология» ЮУНЦ РАМН, РФЯЦ ВНИИТФ – Федеральный ядерный центр им. акад. Е.И. Забабахина, Челябинск, e-mail: gulnarmedic@mail.ru*

Проблемы клинической онкологии были и остаются в центре внимания медиков всего мира в связи с постоянным ростом заболеваемости злокачественными опухолями. Принципиальным отличием нейтронной терапии от традиционных видов излучения является наличие радиобиологических преимуществ, высокая проникающая способность, которая позволяет с успехом использовать ее в тех клинических ситуациях, где фотоны или электроны малоэффективны. Использование в курсе лучевой терапии высокоэнергетического пучка быстрых нейтронов, получаемых на нейтронном генераторе НГ-12И с энергией пучка нейтронов 14 МэВ, показало высокую эффективность лечения рецидивных злокачественных опухолей, в сравнении с возможностями конвенциональной лучевой терапии запущенных радиорезистентных форм, которым и относятся метастатические опухоли.

**Ключевые слова:** сочетанная фотонно-нейтронная терапия; метастазы в головной мозг, головы и шеи, в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага; паллиативное лечение

## PLACE OF NEUTRON THERAPY IN PALLIATIVE TREATMENT AT METASTASES IN LYMPH NODES OF A NECK WITHOUT THE PRIMARY LOCUS, IN A BRAIN, HEADS AND NECKS

**Bobkova G.G., Vazhenin A.V.**

*GLPU Chelyabinsk region clinical oncological dispensary – Ural clinical base of the Russian Scientific Center of the fgu «rentgenoradiologii» of the Ministry of health of the Russian Federation;*

*PSRL «Radiation Oncology» UUNC RAMS, VNIITF RFNC – Federal nuclear Center Teaching*

*E.I. Zababahina, Chelyabinsk, e-mail: gulnarmedic@mail.ru*

Problems of clinical oncology were and remain in the center of attention of physicians of the whole world in connection with continuous growth of incidence by malignant tumors. Basic difference of neutron therapy from traditional types of radiation is existence of radio biological advantages, high penetration which allows to use with success it in those clinical situations where photons or electrons are ineffective. Use in a course of beam therapy of a high-energy bunch of the fast neutrons received on the neutron NG-12I generator with energy of a bunch of neutrons of 14 MEV, showed high efficiency of treatment of recurrent malignant tumors, in comparison with possibilities of konventsiyalny beam therapy of the started radio resistant forms which metastatic tumors belong.

**Keywords:** sochetanny photon and neutron therapy; metastasises in a brain, the heads and necks, in lymph nodes of a neck without the revealed primary center; palliative treatment

В настоящее время в связи с бурным развитием технического прогресса и улучшением качества жизни человечеству удалось достичь внушительного увеличения средней продолжительности жизни населения, особенно в экономически развитых странах. Данное обстоятельство привело к увеличению частоты встречаемости онкологической патологии [17].

Ежедневно в нашей стране заболевают раком 1250 человек. За год эта цифра составляет около 450 тысяч человек при смертности в 300 тысяч. На диспансерном учете стоят более 2 миллионов пациентов онкологического профиля. Причем за последние десять лет этот показатель увеличился на 25,5%. И по самым оптимистичным прогнозам, еще через десять лет он

увеличится на 15% по сравнению с сегодняшним днем [51].

По данным МНИОИ им. И.А. Герцина 30% онкологических больных с первые установленным диагнозом уже имеют генерализованный характер заболевания и являются инкурабельными, в результате чего противоопухолевое лечение оказывается неэффективным и таким больным назначаются симптоматические и паллиативные методы лечения [17].

Процесс образования метастазов рассматривается как проявление индивидуально различной реактивности организма и зависит от множества факторов: длительности существования первичной опухоли и её размеров, гистологической структуры, анатомических и функциональных особен-

ностей пораженного органа, условий крово- и лимфообращения, возраста больного, иммунологического статуса, гормонального баланса и др. [53]. В целом склонность давать метастазы является признаком более злокачественного течения опухоли, ставшей более автономной. В настоящее время метастазирование злокачественных новообразований однозначно рассматривается не как простой механический процесс переноса злокачественных клеток, а как сложный, во многом неясный биологический процесс [11]. Не вызывает сомнения, что чем дольше существует в организме злокачественная опухоль, тем вероятнее появление метастазов [49, 11, 63]. Приблизительно 80% солидных опухолей формируют метастазы преимущественно путем проникновения опухолевых клеток в лимфатическую систему, и только 20% – через кровеносные сосуды [49]. Как правило карциномы метастазируют лимфогенным (и значительно реже – гематогенным) путем, тогда как саркомы образуют вторичные опухолевые узлы главным образом после попадания опухолевых клеток в кровеносное русло [63].

Заболеваемость и смертность при метастатических новообразованиях

В настоящее время частота встречаемости метастазов в головной мозг составляет от 10 до 20 случаев на 100 000 населения при различных локализациях [21]. При средней онкологической заболеваемости в мире, варьирующей в пределах от 300 до 500 случаев на 100 000 населения, получаемые цифры имеют глобальный характер [61, 21]. Метастазы в головной мозг составляют 20-30% всех интракраниальных новообразований и не менее 8% от общего числа опухолей [20, 57] и эти цифры продолжают увеличиваться [18, 25]. В настоящее время заболеваемость вторичными опухолями ЦНС составляет 14 на 100 тысяч населения в год, то есть превосходит заболеваемость первичными опухолями ЦНС в 5-10 раз [10, 21, 69]. По данным аутопсии от 24 до 45% всех больных раком, имеют интракраниальные метастазы [57, 68]. Метастатическое поражение головного мозга – серьезное осложнение течения рака легкого, которое отмечается в 34-66% [10, 30]. По числу больных, у которых выявлены метастазы в головной мозг, рак легкого занимает ведущее место. Это связано с высокой заболеваемостью рака легкого и со значительной частотой метастазирования в мозг [4]. Внутримозговые метастазы в 10-22% могут быть первым проявлением заболевания [62].

При мелкоклеточном раке метастазы в головной мозг обнаруживаются в большинстве случаев в течении первого-второго года заболевания [55].

Нередко на момент осмотра данные пациенты имеют тяжелое общее состояние с угрозой развития смертельных для жизни осложнений, как со стороны организма, так и центральной нервной системы, низкий показатель качества жизни, нередко требуют экстренной госпитализации и незамедлительного лечения [64]. Согласно общестатистическим данным, медиана продолжительности жизни больных, не получающих лечения не превышает 1 месяц, при любом сочетании возможных методов лечения в среднем продолжительность жизни составляет 8-12 месяцев [62, 69, 70]. Порог двухлетней выживаемости преодолевают только 8%, а 5-летняя выживаемость составляет 2% [56, 58]. Качество жизни пациентов в течение всего этого периода времени в существенной степени зависит от выбранной тактики лечения [68, 69].

Злокачественные опухоли головы и шеи (ГиШ) занимают в структуре заболеваемости шестое место в мире и составляет 12,7 на 100 тыс. населения [40]. Среди пациентов злокачественными опухолями ГиШ в период с 1991 по 2006 год отмечена неблагоприятная тенденция к омоложению [1, 17]. В структуре онкологической заболеваемости злокачественные опухоли головы и шеи составляют – 6%. Ежегодно в мире регистрируется 9,5 случаев смерти на 100 тыс. случаев от опухолей головы и шеи, в странах Европы 10,7 [65]. Чаще заболевают мужчины в возрасте до 60 лет, из них более 55,9% поступают на 1 этап лечения при наличии III–IV стадии. Недостаточная эффективность методики лечения применяемых при местнораспространенных формах приводит к тому, что 49,1% больных погибают в 1-й год после установления диагноза [1, 43]. Более 50% всех больных не доживает до 63 лет. Наиболее часто наблюдается плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, рото- и носоглотки, гортани и гортаноглотки, придаточных пазух и среднего уха [46, 71]. Несмотря на то, что данные новообразования можно отнести к опухолям наружной локализации, до 75% этой группы больных поступают в специализированные лечебные учреждения с местнораспространенным процессом – T3-4 N0-3 MO. Это, в свою очередь, приводит к 40% смертности уже на первом году с момента

постановки диагноза [54, 56]. Проблема лечения больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага на долю которых приходится до 20% больных с впервые зарегистрированным диагнозом злокачественного новообразования является весьма актуальной и не решенной на сегодняшний день [22, 23, 44, 67]. Несмотря на то, что показатели заболеваемости данной категории пациентов превышают таковые при раке нижней губы, мочевого пузыря, пищевода, меланоме кожи, опухолях костей и мягких тканей и входят в первую десятку злокачественных новообразований, отношение к ним в различных онкологических учреждениях остается неоднозначным [23, 67].

Подавляющее большинство пациентов, 65-70% из этой категории, имеют метастазы плоскоклеточного рака, вероятный первичный очаг которых находится в области головы и шеи [66]. Несмотря на доступность визуального исследования органов головы и шеи, широкое распространение компьютерной и магнитно-резонансной томографии, эндоскопии, поиск первичной опухоли и на сегодняшний день остается нерешенной проблемой [41]. В отношении метастазов плоскоклеточного рака сложился определенный алгоритм лечения, при других морфологических подтипах метастазов единого в тактике лечения на сегодняшний день отсутствует [54, 66, 71].

Прогноз у пациентов с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага не всегда неблагоприятный [23, 65]. Лучшие результаты 5-летней выживаемости отмечены у больных с изолированными метастазами в паховых – 63,2%, подмышечных – 64,2%, шейных – 47% лимфатических узлах, получавших специальное лечение. Выживаемость выше у больных с изолированными метастазами, по сравнению в группе пациентов с множественными метастазами в лимфоузлах и сочетанным поражением лимфоузлов и/или органов. [45, 71]. Наилучшие результаты 5-летней выживаемости отмечаются в группе больных с метастазами плоскоклеточного рака различных локализаций, наихудшие – в группе больных с метастазами железистого и светлоклеточного рака [22, 23, 65, 67].

Лучевая терапия является одним из ведущих методов лечения больных со злокачественными новообразованиями, некоторыми системными и неопухолевыми заболеваниями [2, 7, 59]. Как самостоятельный метод или в сочетании с хирургиче-

ским или с химиотерапией лучевая терапия показана и эффективна более чем у 70% больных со злокачественными опухолями [6, 50].

Лучевая терапия как самостоятельное пособие также имеет целый ряд серьезных ограничений, поскольку полного повреждения опухолевой паренхимы в большинстве случаев можно добиться лишь подведением суммарных доз, заведомо превышающих толерантность нормальных тканей [3, 27]. При преимущественно метастазирующих злокачественных новообразованиях предпочтение отдается хирургическому вмешательству либо лучевой терапии, а иногда и обоим методам с химио- и гормонотерапией. Комбинированное химио-лучевое лечение применяется и при системных поражениях [52].

Врачи-онкологи, как правило, используют научно-обоснованный дифференцированный подход к выбору тактики лечения с использованием консервативных (химиотерапевтического и лучевого) методов и адекватного объема оперативного вмешательства у конкретного больного [31].

Понятие излечение пациента включает в себя две важных категории: первая из них и важнейшая – это излечение как биологическое понятие, т.е. уничтожение всей массы опухолей, и вторая – отсутствие или минимизация осложнений после проведенного лечения. Точный расчет совпадения этих двух параметров является одной из важнейших задач клинической радиологии вообще и лечения регионарных метастазов, в частности на шее, особенно – из-за опасности фиброза в зоне сосудисто-нервных пучков, что может привести к тяжелым последствиям, связанным с нарушением питания головного мозга. Исходя из сказанного, встает вопрос о точной радиологической дозировке излучения, которая была бы одновременно достаточной для разрушения метастазов и не приводила при этом к развитию лучевых повреждений нормальных тканей.

Первостепенной задачей лучевой терапии на протяжении всего периода ее применения является соблюдение основного радиотерапевтического принципа: максимальное повреждающее действие на опухоль и уменьшение лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани [2, 7].

В настоящее время бурно развивается раздел лучевой терапии, посвященный паллиативному лечению онкологических больных. Он направлен на обеспечение достой-

ной жизни больных с распространенными, генерализованными формами опухолевого процесса [50].

Согласно заключению экспертов ВОЗ, успех лучевой терапии примерно на 50% зависит от радиочувствительности опухоли, на 25% – от аппаратного оснащения и на 25% – от выбора рационального плана лечения и точности его воспроизведения от сеанса к сеансу облучения.

Чувствительность любой злокачественной опухоли к излучению зависит от специфических особенностей составляющих ее клеток и в первую очередь от радиочувствительности ткани, из которой опухоль произошла [27].

В зависимости от происхождения по степени радиочувствительности все опухоли делят на 3 большие группы [5].

1 группа – опухоли высокой степени радиочувствительности. Сюда относят опухоли из кроветворной ткани – гемобласты, включающие в себя лейкозы и злокачественные лимфомы, опухоли из половых клеток – семиномы, опухоли тимуса – тимомы, одна из наиболее злокачественных опухолей – мелкоклеточный рак легкого, недифференцированные раки, а также большинство опухолей, встречающихся в детском возрасте, типа нейробластомы, опухоли Вильмса или нефробластомы, саркома Юинга.

К опухолям средней степени радиочувствительности относят плоскоклеточный рак. В эту же группу относят рак молочной железы, мочевого пузыря, онкогинекологические заболевания.

К опухолям низкой степени радиочувствительности или к радиорезистентным опухолям относят все соединительнотканые саркомы, типа остеогенной саркомы, хондросаркомы, лейомиосаркома, рабдомиосаркомы и др., аденокарциномы желудочно-кишечного тракта, опухоли паренхиматозных органов, фолликулярный и папиллярный раки щитовидной железы, гипернефроидный рак почки, меланома, метастатические опухоли.

Одним из повышения эффективности лучевого воздействия является использование излучений с высокой линейной передачей энергии, в частности быстрых нейтронов [7, 14, 36].

В 1979 г. вышла первая монография Catterall M. и Bewly D. обобщающая опыт применения нейтронной терапии у онкологических больных. Основной клинический материал, накопленный авторами, был представлен больными с опухолями головы

и шеи, раком молочной железы и другими локализациями. При использовании нейтронной терапии достигнута полная регрессия злокачественных опухолей в 66-82% случаев, наблюдалось более редкое возникновение рецидивов после лечения быстрыми нейтронами средней энергией 8,0 МэВ [59].

В настоящее время в мире накоплен значительный клинический опыт нейтронной терапии в практике лечения онкологических больных. Базовые радиобиологические и экспериментальные исследования доказали перспективность нейтронной терапии в лечении радиорезистентных опухолей [16, 33].

Принципиальным отличием нейтронной терапии от традиционных видов излучения является наличие радиобиологических преимуществ, позволяющих с успехом использовать ее в тех клинических ситуациях, где фотоны или электроны малоэффективны [28, 14, 31].

Достоинства плотниоизирующего излучения [24, 26]:

1. Нивилировка различий в радиочувствительности разных биологических тканей независимо от отдельных стадий клеточного цикла;
2. Более высокий выход двунитевых разрывов ДНК при менее выраженной из способности к репарации;
3. Меньшая зависимость эффекта поражения от степени кровообращения опухолевых тканей.

При воздействии на ткани нейтроны захватываются ядрами атомов, что приводит к нарушению их структуры и сопровождается испусканием  $\alpha$ - или  $\beta$ -частиц и  $\gamma$ -квантов. Кроме того, при ядерных превращениях освобождаются ядра отдачи, которые обладают большой энергией, производят высокую ионизацию среды. Их ионизирующая способность близка к ионизирующей способности  $\alpha$ -частиц. Однако поражающее действие нейтронов значительно выше вследствие их большой проникающей способности. При облучении нейтронами в клетке возникает одномоментный разрыв ДНК, что приводит к ее гибели. Так как гибнут не только опухолевые, но и здоровые клетки, для нейтронов характерен высокий процент лучевых повреждений [26, 31, 59]. Из всех видов ионизирующего излучения быстрые нейтроны обладают наибольшей радиационной опасностью [28, 31]. Быстрые нейтроны лучше замедляются на ядрах легких элементов (вода, парафин, жировая ткань). Следовательно, поглощенная

доза оказывается большей в жировой ткани, что приводит к лучевым повреждениям [34]. Поэтому, одной из проблем дистанционной нейтронной терапии является развитие тяжелых поздних местных лучевых осложнений, что объясняется особенностями биологического действия этого вида излучения [16, 32]. В результате чего, использование нейтронов требует очень высокой квалификации радиотерапевтов, поскольку незнание особенностей действия нейтронов, отсутствие надлежащего планирования и дозиметрического контроля, применение неадекватных методик лечения может приводить к развитию тяжелых лучевых осложнений у больных. [12, 59, 60].

Перспективным путем преодоления этого недостатка является использование смешанной нейтронно-фотонной терапии [29, 36, 60].

Использование подобных схем лучевой терапии позволяет сохранить многие преимущества чисто нейтронного облучения и избежать или ослабить его недостатки, что дает возможность резко расширить контингент больных, получающих лучевое лечение, включающее нейтроны [6, 9, 16, 37].

В Российской Федерации первые исследования по применению нейтронной терапии в онкологии начались в 1983 г. в городе Томске на базе циклотрона У-120 совместными усилиями ученых НИИ онкологии ТНЦ АМН СССР и НИИ ядерной физики при Томском политехническом институте [19, 36].

На основе результатов применения лучевой терапии быстрыми нейтронами с энергией 6,3 МэВ были разработаны схемы и программы лечения пациентов со злокачественными образованиями различных локализаций [35, 47].

Оптимальным вариантом для нейтронной терапии явились следующие локализации: опухоли слюнных желез, местнораспространенные формы рака щитовидной железы, полости носа и околоносовых пазух, больные с одиночными метастазами, с рецидивами злокачественных новообразований [16, 40, 48]. Менее эффективным было использование при раке ротоглотки и слизистой оболочки полости рта из-за раннего развития острых лучевых реакций слизистых, что не позволяло довести очаговую дозу до необходимого уровня. Метастазы плоскоклеточного рака в лимфоузлы шеи проявляли выраженную кожную реакцию. Больные с одиночными метастазами явились клинической моделью, на которой

полярографическим методом измерялось напряжение кислорода в опухоли в условиях применения различных режимов нейтронной терапии [38, 39].

Разработан способ и определены показания к проведению нейтронной и нейтронно-фотонной терапии у больных с первичными местно-распространенными и радиорезистентными формами местных рецидивов РМЖ [9, 39].

Двадцатилетний опыт лучевой терапии быстрыми нейтронами в НИИ онкологии показал, что нейтронная терапия эффективна при лечении онкологических больных определенных локализаций с выраженными признаками первичной резистентности к фотонной терапии или приобретенной в результате проведения лучевой терапии редкоизирующим излучением. Это неглубоко расположенные опухоли области головы и шеи, первичные местнораспространенные формы рака молочной железы, местные рецидивы рака молочной железы, метастазы, при которых высокая эффективность плотниоизирующего излучения была доказана проводимыми клиническими испытаниями [38, 39].

С 1985 г. нейтронная терапия применяется в городе Обнинске Калужской области. Исследования по терапии быстрыми нейтронами проводятся в рамках сотрудничества двух научных центров: Физико-энергетический институт и Медицинский радиологический Научный центр РАМН. В ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития были впервые разработаны и успешно использованы при лечении больных местнораспространенными формами злокачественных опухолей лечебные технологии, включающие быстрые нейтроны реактора [42]. Осуществлена терапия около 500 больных различными новообразованиями головы и шеи, молочной железы, саркомами с помощью сочетанной гамма-нейтронной терапии. Новизна и перспективность разработанной в Обнинске высокой радиологической лечебной технологии, включающей плотниоизирующее излучение, заключается в том, что позволяет реализовать как конформное облучение опухоли, так и радиобиологические преимущества нейтронов по сравнению с фотонным излучением [13, 14]. В результате использования такого метода пятилетняя безрецидивная выживаемость больных местнораспространенным раком гортани после радикального курса сочетанной гамма-нейтронной терапии составила 63 % по сравнению с 43 % при традиционной лучевой терапии [14, 42].

Накопленный клинический опыт свидетельствует о перспективности такого лечения опухолей, особенно молочной железы, головного мозга, гортани, органов полости рта и ротоглотки. Наибольшая эффективность достигается, когда раковые клетки вначале подвергаются гамма, а затем нейтронному облучению [50].

В результате работы центра было доказано, что использование сочетанной фотонно-нейтронной терапии в комплексном лечении больных раком молочной железы III–IV ст. позволяет существенно улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения, не снижая при этом качества жизни пациенток [15].

Доказано, что наличие метастазов в лимфатические узлы шеи и степень регрессии опухоли в процессе лечения являются основными факторами, оказывающими негативное влияние на отдаленные результаты лечения. Выживаемость больных с метастазами в лимфатические узлы шеи составила  $69,6 \pm 9,6\%$ , в то время как выживаемость больных без метастазов составила  $89,9 \pm 3,9\%$ . Общая трехлетняя выживаемость больных с полной регрессией опухоли была почти в два раза выше выживаемости больных с частичной регрессией –  $90,6 \pm 3,2$  и  $54,5 \pm 15\%$ , соответственно [46].

В 1999 г. был открыт Центр нейтронной терапии в Российском ядерном центре города Снежинска Челябинской области. Источником нейтронов с энергией 10–12 МэВ в Центре является генератор НГ-12И. Поток нейтронов  $1,5 \cdot 10^{12}$  нейтрон/с получают при бомбардировке тритиевой мишени, формируя составным коллиматором. Расстояние от источника до облучаемой поверхности 105 см. Лучевое лечение проводится в режиме мультифракционирования 0,3 Гр·2 раза в день до 2,4 Гр, что соответствует 14,4 Гр фотон-эквивалентной дозы. [7, 39].

За период с 1999–2010 год в Уральском центре нейтронной терапии курс лечения быстрыми нейтронами получили 1000 пациентов [32]. Основные локализации составили плоскоклеточный рак слизистой дна полости рта, языка, ротоглотки, гортани, гортаноглотки, носоглотки, носа, нижней челюсти, орбит, верхнечелюстной пазухи, опухоли головного мозга, метастазы рака при опухолях головы и шеи, лимфатические узлы шеи, головной мозг, опухоли слюнной и щитовидной железы [6, 8, 32].

Использование в курсе лучевой терапии высокоэнергетического пучка быстрых нейтронов, получаемых на нейтронном гене-

раторе НГ-12И с энергией пучка нейтронов 14 МэВ, показало высокую эффективность лечения первичных и рецидивных злокачественных опухолей, в сравнении с возможностями конвенциональной лучевой терапии запущенных радиорезистентных форм [8, 31].

Таким образом, учитывая 27-летний опыт томских коллег по изучению эффективности пучка нейтронов, 15-летний опыт коллег из Обнинска использующих в лечении быстрые нейтроны реактора, результаты, полученные зарубежными коллегами и большой клинический материал, накопленный в Уральском центре нейтронной терапии – ярко демонстрируют успех применения быстрых нейтронов в онкологии и позволяют считать целесообразным продолжение исследований в данном направлении, особенно на базе использования источников нейтронов высоких энергий. Результаты исследований указывают на ряд преимуществ, а именно улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости без увеличения удельного веса лучевых реакций и повреждений. Впервые, на большом клиническом материале представлены результаты лечения больных, у которых распространенность процесса и форма опухоли не позволяли надеяться на положительный эффект.

Актуальной является проблема дозиметрического планирования нейтронной и нейтронно-фотонной терапии, определение величин суммарных очаговых доз послеоперационного курса нейтронной терапии, лучевой нагрузки на соседние критические органы и ткани [12]. Отсутствуют данные об эффективной величине вклада быстрых нейтронов в курсовую дозу при смешанной нейтронно-фотонной терапии [26]. Немногочисленны сведения по лучевым реакциям и отдаленным повреждениям нормальных тканей, не разработаны методы их профилактики и лечения.

При большинстве опухолей многими авторами сегодня обсуждается уже не сам факт целесообразности и эффективности нейтронной терапии, а детали ее использования: концепция в определении оптимального режима фракционирования, показания к назначению в различных комбинациях комбинированного и комплексного лечения, четкое представление о последовательности применения. Особое звучание приобретают вопросы тактики при лечении ранних рецидивов после проведения конвенциональной лучевой терапии. Использование нейтронного излучения не заменяет

и не противопоставляется развитию других способов лечения онкологических больных, а позволяет существенно расширить показания к лучевой терапии и увеличить ее эффективность.

Принимая во внимание выше перечисленное, а также неуклонный рост частоты онкологических заболеваний на фоне запущенности процесса, мозаичность оснащения онкорádiологических лечебных учреждений, немногочисленные (практически, только в двух центрах мира – Амстердам и Челябинск) исследования по изучению эффективности воздействия на злокачественную опухоль высокоэнергетических нейтронов, получаемых в нейтронных генераторах, следует считать необходимым продолжить научные исследования и практические разработки в сфере изучения эффективности нейтронного излучения в онкологии.

### Список литературы

- Аксель Е.М. // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2006. – Т.17, №3. – С 78-101. – Прил.1.
- Артемова Н.А., Минайло И.И., Страх А.Г., Фидарова Е.Ф., Казак Е.А. Объемное планирование лучевой терапии // Медицинские новости – 2005. – № 11. – С. 5-10.
- Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Демидова Л.В. и соавт. Радиомодификация при лучевой терапии больных со злокачественными опухолями /Методические рекомендации. – М. 1996. – 11 с.
- Бычков М.Б., Орел Н.Ф., Насхлетишвили Д.Р. Современные возможности лечения мелкоклеточного рака легкого // Вопросы онкологии (М.). – 2001. – №6. – С. 757-761.
- Ваганов Н.В., Важенин А.В. Медико-физическое обеспечение лучевой терапии. – Челябинск, 2004. – С. 22-30.
- Важенин А.В., Рыкованов Г.Н. Уральский центр нейтронной терапии: История создания, методология, результаты работы. – М., 2008. – С. 13-27.
- Первый опыт использования фотонно-нейтронной терапии: преимущества, проблемы / А.В. Важенин, М.В. Васильченко, Г.А. Рыкованов, Э.П. Магда, Г.В. Мокичев, В.А. Матвеев, З.З. Мунасилов, Л.Е. Васильченко, Т.М. Шарабубра, О.Н. Клошина, Н.А. Абдулина, А.С. Доможирова // Вестник Российской академии медицинских наук. – М.: Медицина, 2002. – С. 51.
- Нейтронно-фотонная лучевая терапия опухолей головного мозга // Вопросы онкологии / А.В. Важенин, А.С. Доможирова, М.В. Васильченко, З.З. Мунасилов, Г.В. Мокичев, Э.П. Магда. – 2003. – Т. 49, №3. – С. 328-331.
- Великая В. В. Эффективность нейтронной и нейтронно-фотонной терапии в комплексном лечении местных рецидивов рака молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2007.
- Горбунов В.А., Маренич А.Ф., Михина З.П. Консервативное лечение рака легкого – М.: Литерра, 2005. – 128 с.
- Ганцев Ш.Х. Новое к теории метастазирования рака и подходам к его лечению // Креативная хирургия и онкология. – 2010. – № 3 – С. 82-93.
- Гулидов И.А., Мардынский Ю.С. Андронная терапия злокачественных новообразований // Вместе против рака. – 2005. – № 3.
- Гулидов И.А., Мардынский Ю.С. Терапевтическая радиология Андронная лучевая терапия злокачественных новообразований / под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. 2010. – С. 408-427.
- Нейтроны ядерных реакторов в лечении злокачественных новообразований / И.А. Гулидов, Ю.С. Мардынский, А.Ф. Цыб, А.С. Сысоев. – Обнинск, 2001. – 32 с.
- Сочетанная фотонно-нейтронная терапия в комплексном лечении больных раком молочной железы III и IV стадии / И.А. Гулидов, Ю.С. Мардынский, И.А. Смирнова, А.С. Сысоев, Г.Г. Аминов // Сибирский онкологический журнал. – 2004. – №2-3.
- Грибова О.В. Нейтронная и нейтронно-фотонная терапия злокачественных новообразований слюнных и щитовидной желез: автореф. дис. ... канд. мед. – Томск, 2008.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Смертность от злокачественных новообразований населения России и странах СНГ в 2004 г. // Вестн. РОЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2006. – Т. 17, №3. – С 45-77. – Прил.1.
- Комплексная диагностика метастатического поражения головного мозга / М.Б. Долгушин, В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин, Н.А. Костеников, А.Ю. Зайцева // Медицинская визуализация. – 2004. – №3.
- Зырянов Б.Н. Дистанционная нейтронная терапия / Б.Н. Зырянов, Л.И. Мусабаева, В.Н. Летов, В.А. Лисин. – Томск: МЗД-во Том ун-та, 1991. – С. 300.
- Канаев С.В., Дьяченко А.Д. Лучевая терапия злокачественных опухолей головы и шеи // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 15-24.
- Карахан В.Б., Семенова Ж.Б., Брюховецкий А.С., Фу Р.Г., Крат В.Б. Метастатические опухоли мозга / заседание № 504. – 2004.
- Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. – М.: Триада-Х, 2002. – 136 с.
- Комов Д.В., Комаров И.Г., Кочоян Т.М. Диагностическая и лечебная тактика при метастазах злокачественных опухолей без выявленного первичного очага / Заседание № 351 Метастазы опухолей без выявленного первичного очага 17 октября 2006.
- Коноплянников А.Г., Саенко А.С. Проблема радиочувствительности и радиорезистентности злокачественных опухолей. V Российская онкологическая конференция. – М., 11.2001.
- Константинова М.М. Лекарственная терапия солидных опухолей с метастазами в головном мозге // Современная онкология. – 2006. – Т. 8, № 4.
- Костылев В.А., Наркевич Б.Я. Медицинская физика. – М, 2008. – С. 136-137.
- Курпешев О.К., Мардынский Ю.С. Терапевтическая радиология // Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей / под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. – 2010. – С. 13-26.
- Мардынский Ю.С. Нейтроны в дистанционной лучевой терапии злокачественных новообразований / Ю.С. Мардынский, И.А. Гулидов // Вopr. онкологии. – 1993. – Т.39, N4/6. – С. 153-161.
- Мардынский Ю.С. Технологические проблемы использования исследовательских реакторов на быстрых нейтронах для лучевой терапии больных злокачественными опухолями / Ю.С. Мардынский, А.С. Сысоев, И.А. Гулидов и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1997. – №4. – С. 26-29.
- Михина З.П., Бычков М.Б., Насхлетишвили Д.Р. Новое в терапии рака легкого / под ред. проф. Н.И. Переводчиковой. – М, 2003.
- Мунасилов З.З. Организация и методика высокоэнергетической фотонно-нейтронной терапии при лечении некоторых форм злокачественных новообразований: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 127 с.
- Мунасилов З.З., Важенин А.В., Лукина Е.Ю., Кузнецова А.И. Уральский центр нейтронной терапии. Итого 10-летней работы // Креативная хирургия и онкология. – 2010. – №4. – С. 39-41.
- Мусабаева Л.И., Лисина В.А. Нейтронная терапия злокачественных новообразований // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 2. – С. 45-47.

34. Мусабаева Л.И., Лисин В.А. Режим фракционирования дозы при лучевой терапии быстрыми нейтронами 6,3 МэВ злокачественных опухолей различных локализаций // Применение нейтронов в онкологии. – Томск, 1998. – 72 с.
35. Мусабаева Л.И. Нейтронная терапия в онкологии // Медицинская радиология. – 1985. – №9. – С. 57-62,
36. Мусабаева Л.И. Быстрые нейтроны в онкологии / под ред. Л.И. Мусабаевой. – Томск: Изд-во НТЛ, 2000. – С. 188.
37. Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Жогина Ж.А., Великая В.В., Грибова О.В. Результаты нейтронной и нейтронно-фотонной терапии злокачественных новообразований отдельных локализаций // Сибирский онкологический журнал. – 2009. Приложение. – № 2. – С. 144-145.
38. Мусабаева Л.И., Лисин В.А. Нейтронная терапия – 20 лет // Сибирский онкологический журнал. – 2004. – № 2-3. – С. 70-74.
39. Нейтронная терапия злокачественных новообразований / НИИ онкологии Том. науч. центра СО РАМН; под ред. Л.И. Мусабаевой, В.А. Лисина. – Томск: Изд-во науч.-техн. лит., 2008.
40. Новиков В.Л., Мусабаева Л.И., Книманок З.А., Лисин В.Л. Опухоли полости носа и околоносовых пазух (новые технологии в лечении и реабилитации). – Томск: Изд-во НТЛ, 2002. – С. 202.
41. Новик А.В., Моисеенко В.М. Диагностика и лечение опухолей неизвестной первичной локализации // Вопросы онкологии. – 2004. – Т. 50, № 3. – С. 271–278.
42. Нейтронная терапия злокачественных опухолей в России / С. Таскаев // Энергия-импульс [Электронный ресурс]. – Электрон. Журн. – 2001. – Режим доступа к журн.: <http://www.inp.nsk.su/bnct/publics/Energyimpuls> 2001/energyimpuls.ru.html.
43. Поварова И.А. Психический статус больных после резекции или экстирпации гортани вследствие онкологического заболевания // Рос.оториноларингология. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 53.
44. Рудык А.Н. Тактика диагностики и лечения больных с метастазами в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага / А.Н. Рудык, С.В. Зинченко, Р.Ш. Хасанов // Академический журнал Западной Сибири. – 2007. – №2. – С. 51-52.
45. Рудык А.Н., Зинченко С.В., Хасанов Р.Ш., Хамидуллин Р.Г., Чернышев В.А. Результаты диагностики и лечения больных с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – №1 (37).
46. Семин Д.Ю. Комбинированное лечение рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки (внутриканальная нейтронная терапия, дистанционная лучевая терапия, полихимиотерапия): дис. ... канд. мед. наук. – Обнинск, 2003.
47. Чойнзонов Е.Л., Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Жогина Ж.А., Великая В.В., Грибова О.В., Дорошенко А.В. 20-летний опыт нейтронной терапии на циклотроне – У-120 // III съезд онкологов и радиологов СНГ: материалы съезда. – Минск, 2004. – С. 354-355,
48. Чойнзонов Е.Л., Мусабаева Л.И., Авдеенко М.В., Грибова О.В. Комбинированное и лучевое лечение злокачественных новообразований околоушной слюнной железы // Российский онкологический журнал. – 2010. – №4.
49. Фильченков А.А. Лимфогенез и метастазирование опухолей // Онкология. – 2009. – Т.11 № 2 (40). – С. 94–103.
50. Цыб А.Ф., Гулидов И.А. Современное состояние лучевой терапии злокачественных новообразований // Терапевтическая радиология; под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. – 2010. – С.7-13.
51. Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С., Гулидов И. Современные методы лечения онкологических заболеваний // Экономика и медицина сегодня. – 2012. – №3.
52. Цыб А.Ф. Физико-технические, радиобиологические и клинические аспекты использования быстрых нейтронов реактора в лучевой терапии онкологических больных / А.Ф. Цыб, Ю.С. Мардынский, Г.М. Обатуров и соавт. // Быстрые нейтроны в лучевой терапии злокачественных опухолей: труды Всесоюзной конференции. – Томск, 1992. – С. 8-12.
53. Чехун В.Ф. Метастазирование – QUOVADIS? // Онкология. – 2009. – т. 11, №2 (40). – С. 84-85.
54. Argiris A., Smith S.M., Stenson K. et al. Concurrent chemoradiotherapy for N2 or N3 squamous cell carcinoma of the head and neck from an occult primary // Ann Oncol. – 2003. – Vol. 14, №8. – P. 1306–1311.
55. Armstrong P., Reznick R., Phillips R. Diagnostic imaging of lung cancer // In: Spiro S. Carcinoma of the lung. – 1995. – V. 1, №. 1. – P. 162-180.
56. Boring C.C. Cancer statistics, 1994. CA / C.C. Boring, T.S. Squires, T. Tong // Cancer J. Clin. – 1994. – № 44. – P. 7–26.
57. Brem S., Panatier J.G. // Aneurofraprad advancement: diagnosis and treatment of metastatic brain cancer // Neurosurgery (Suppl). – 2005. – vol. 57, №5.
58. Caron J.L. Dynamic stereotactic radiosurgery in the palliative treatment of cerebral metastatic tumors / J.L. Caron, L. Souhami, E.B. // Podgorsak J. Neurooncol. – 1992. – № 12. – P. 173–179.
59. Catterall I.M. Fast neutrons in the treatment of Cancer / M. Catterall, D.K. Bewly. – London: Academic Press, New York, Grune and Stratto, 1979. – 394 p.
60. Franke H. Clinical results after therapy with fast neutrons (dt, 14MeV) since 1976 in Hamburg Eppendorf / H. Franke, A. Hess, K. Schmidt // Stahlen-therapie. – 1985. – Vol. 161 №12. – P. 776-783.
61. Gavrilovic I., Posner J. Brain metastasis: epidemiology and pathophysiology // J Neuro-Oncology. – 2005. – №75. – P. 5-14.
62. Hall W.A., Djalilian H.R., Nussbaum E.S. et al. Long-term survival with metastatic cancer to the brain // Med Oncol. Nov. – 2000. – №17(4). – P. 279-86.
63. Kaiserling E., Krober S., Gelleff S. Lymphatic vessels in the colonic mucosa in ulcerative colitis. – Lymphology, 200. – №36. – P. 52-61.
64. Khansur T. Brain metastases from unknown primary site / Khansur T., Routh A., Hickman B.J. / Miss. State Med. Assoc. – 1997. – Jul. 38:7. – P. 238–42.
65. Mistry R.C., Qureshi S.S., Talole S.D. et al. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary: Outcomes and patterns of failure // Indian Journal of Cancer. – 2008. – № 8. – P. 54-58.
66. Nieder C., Gregoire V., Ang K.K. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple? // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2001. – Vol. 50, №3. – P. 727-733.
67. Pavlidis N., Briassoulis E., Hainsworth J. et al., Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary // European Journal Cancer. – 2003. – Vol. 39, №14. – P. 1990-2005.
68. Prasad D. Gamma Knife Surgery and Microsurgery: a comparison of published results // University of Virginia. – December 2002. – P. 647-54.
69. Siomin V., Vogelbaum M., Kanner A. et al. Posterior fossa metastases: risk of leptomeningeal disease when treated with stereotactic radiosurgery compared to surgery // Journal of neuro-oncology. – 2004. – №67, 1-2. – P. 115-21,
70. Soffietti R. Cerebral metastasis / Soffietti R., Ruda R., Nobile V. / Diagnostic and therapeutic features. – Recent. Prog. Med., 2000, ‘ 91, P. 327-331. Van de Wouw A.J., Jansen R.L., Speel E.J. et al The unknown biology of the unknown primary tumour: a literature review // Annals of Oncology. – 2003. – vol. 14, №2. – P. 191-196.
71. Zuur C., Velthuisen M., Schomagel J., Hilgers F., Balm A. Eur Diagnosis and treatment of isolated neck metastases of adenocarcinomas. – Surg Oncol. – 2002. – Var 28 (2). – P. 147-52.