

ШЕСТЬДЕСЯТ ЛЕТ ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ, ПРОБЛЕМЫ И ТЕНДЕНЦИИ

Г.И. Клёнов¹, Ю.Ф. Козлов², В.С. Хорошков²

¹ Московский радиотехнический институт РАН, Москва

² Институт теоретической и экспериментальной физики
НИЦ “Курчатовский институт”, Москва

Первый пациент был облучен протонами в Беркли (США) в 1954 году. Вся историю протонной терапии можно разделить на два периода: экспериментальный (1954–1990 гг.) и, начиная с 1990 г. – быстрого внедрения протонной лучевой терапии (ПЛТ) в практическое здравоохранение. Результаты, достигнутые в ПЛТ, проблемы сегодняшнего дня, новые тенденции кратко обсуждаются в статье.

Ключевые слова: *протонная лучевая терапия, кривая Брэгга, опухоль, доза*

Первый больной был облучен протонами в 1954 г. в Беркли (США). Вся история протонной лучевой терапии (ПЛТ) делится на два этапа: первый экспериментальный (1954–1990 гг.) и второй с 1990 г. – быстрого внедрения ПЛТ в практическое здравоохранение. Россия была третьей страной, где с 1968 г. после США и Швеции начались клинические исследования в этой области. Вклад российских ученых в протонную терапию, особенно на первом экспериментальном этапе исследований неоспоримо велик. Пионерам протонной лучевой терапии – выдающимся российским клиницистам, радиобиологам и физикам тогда еще великой державы посвящается этот доклад. Вот их имена.

Н.Н. Блохин, А.И. Рудерман, В.П. Дзжелепов, И.Я. Померанчук, А.И. Алиханов, Л.Л. Гольдин, Б.А. Коннов, О.В. Савченко, Е.И. Минакова, Г.Д. Монзуль, А.Ф. Бровкина, Г.Д. Зарубей, Б.В. Астрахан, Т.Г. Ратнер, М.Ф. Ломанов, С.П. Ярмоненко, А.А. Вайнсон.

Впервые достоинства пучков ускоренных протонов при их использовании в дистанционной лучевой терапии были сформулированы Робертом Вильсоном в 1946 г. [1] и кратко сво-

дились к трем особенностям взаимодействия тяжелых заряженных частиц с веществом.

- ✓ Заметное возрастание линейных потерь энергии (ЛПЭ) частиц и, соответственно, поглощенной дозы к концу их пробега в веществе, рис. 1.
- ✓ Полная остановка всех частиц монохроматического пучка на одной и той же глубине и жесткая связь места остановки с энергией пучка, рис. 1.
- ✓ Слабое боковое рассеяние частиц в веществе.

Эти особенности при облучении больного позволяют заметно уменьшить поглощенную дозу в транзитных (по пути к опухоли) тканях, практически исключить облучение здоровых тканей сбоку опухоли и, правильно выбрав энергию частиц, полностью исключить облучение здоровых тканей за опухолью. Все это, в конечном итоге, дает возможность вдвое по сравнению с гамма- и электронным облучением уменьшить дозу на здоровые ткани и организм в целом, которая всегда лимитирует дозу в мишени. Поэтому уменьшение дозы на здоровые ткани позволяет заметно поднять дозу в

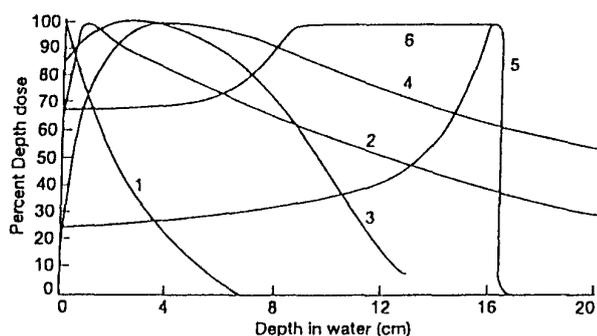


Рис. 1. Глубинные дозные распределения различных типов излучения: кривая 1 – рентгеновское излучение, $E=140$ кВ; 2 – гамма-излучение ^{60}Co , $E=1,17$ МэВ и $E=1,33$ МэВ; 3 – пучок электронов, $E=25$ МэВ; 4 – тормозное излучение $E=25$ МВ; 5 – монохроматический протонный пучок, $E=160$ МэВ (кривая Брэгга); 6 – модифицированная кривая Брэгга, энергетический спектр модифицирован для облучения мишени протяженностью по глубине от 9 до 16 см

опухоли без риска увеличения частоты и степени тяжести постлучевых реакций и осложнений. Кроме того, высокие краевые градиенты дозного поля обеспечивают возможность облучать опухоли, в т.ч. малых размеров, расположенные вплотную к критическим, боящимся облучения органам и структурам. Повышение дозы в опухоли сулило соответствующее повышение шансов ее резорбции (повышение вероятности локального контроля опухоли), а резкий обрыв дозного поля на задней и боковых границах мишени открывал новую и довольно значительную нишу применения дистанционной лучевой терапии (облучение опухолей центральной и периферической нервной системы, опухолей глаза и т.п.), ранее для нее недоступную.

Статистически достоверные клинические доказательства открывшихся возможностей были накоплены к середине 80-х годов прошлого века. Исследования в период 1954–1990 гг. велись клиницистами в 10 экспериментальных центрах ПЛТ в научных физических институтах на ускорителях, созданных для экспериментальной физики. Там же создавались и отработывались новые поколения необходимых технических средств для ПЛТ, медицинские технологии (методики, протоколы) ПЛТ, средства дозиметрии, специфические ИТ и ПО и т.п. [2–4]. Фронт работ и полученные в России в

этот период результаты были наиболее масштабны. Достаточно сказать, что из 10 работавших в мире экспериментальных центров, три (ОИЯИ, Дубна; ИТЭФ, Москва; ЛИЯФ – ЦНИРРИ, С. Петербург) были российскими. Из 8678 больных, получивших ПЛТ во всем мире к 1990 г., почти одна треть – 2533 больных были пролечены в России [5]. Уже в эти годы ниша использования ПЛТ в России была заметно шире, чем в других регионах мира, где осуществлялась ПЛТ больных только с внутричерепными злокачественными новообразованиями и с опухолями глаза. В России, наряду с лечением больных этого профиля, проводилось лечение достоверно значимых групп больных раком молочной и предстательной желез, шейки матки, гортани, пищевода, легкого. Результативно отработывались технологии ПЛТ больных со всеми этими локализациями опухолей в широком спектре стадий заболевания.

Накопленные во всем мире к середине 80-х годов позитивные клинические результаты ПЛТ подтвердили начальные ожидания и явились побудительной причиной переноса работ из экспериментальных центров ПЛТ в клиники. Первый клинический Центр ПЛТ был сооружен и в 1990 г. введен в эксплуатацию в многопрофильном крупном госпитале в г. Лома-Линда (США) [6]. Этот год оказался поворотным для ПЛТ. Началось быстрое внедрение ПЛТ в практическое здравоохранение развитых стран мира. С этого момента активно сооружаются крупные (1000 и более больных в год) клинические центры. Каждый оснащается 3–5 процедурными кабинетами с лучевыми установками для многопольного облучения ротируемым пучком широкого спектра опухолей, локализованных в различных областях тела. Сегодня в мире эксплуатируется 54 центра протонной и ионной (используются, в основном, многозарядные ионы углерода) терапии. Примерно столько же центров сооружается [7]. Прогноз 2032 г. – не менее 300 работающих центров протонной и ионной (адронной) терапии. Центры сооружаются, в основном, в развитых странах северной Америки, Европы, Юго-Восточной Азии. Легко показать, что к 2030 годам потребность населения (один центр на 5–10 млн. человек) этих стран в адронной лучевой терапии будет полностью обеспечена.

В России, к сожалению, по разным причинам практически прекращены работы в трех действующих десятилетиях экспериментальных центрах ПЛТ. Неспешно сооружается (срок пус-

ка переносится третий раз) Центр ПЛТ в г. Димитровграде; заключен контракт на создание частного Центра ПЛТ в г. С.-Петербурге. Оба центра – полностью иностранного производства. Попытки использовать отечественный промышленный и научный потенциал (а он сохранен) для создания и оборудования подобных центров российского производства успешно пресекаются чиновниками в угоду закупкам зарубежной, зачастую давно устаревшей, медицинской техники. Так, в Москве новым руководством города закрыт проект клинического Центра ПЛТ, выполненный 15 российскими предприятиями и уже прошедший Госэкспертизу. Проект, кстати, обошелся казне почти в 500 млн. руб.

Как любое инновационное направление в науке, индустрии и, особенно, в медицине протонная и ионная терапия сталкивается с проблемами и трудностями. Необходимо отметить определенные экономические трудности сегодняшнего дня, вообще говоря, притормаживающие широкомасштабное применение ПЛТ. Метод по-прежнему остается самым дорогим в дистанционной лучевой терапии. С другой стороны, закрыть полностью финансовое обеспечение этого метода лечения страховой медициной до сих пор не удается. Страховые компании, как и всегда, требуют достоверных результатов рандомизированных сравнительных исследований, особенно учитывая дороговизну ПЛТ. Понимание необходимости выполнения подобных исследований у клиницистов существует, но их выполнение в крупных госпиталях затруднено необходимостью напряженного рутинного лечения больших потоков больных.

В заключение стоит отметить два интересных инновационных направления развития технических средств ПЛТ. Как отмечалось выше, вплоть до последнего времени во всем мире крупные центры ПЛТ (один ускоритель, 3–5 лучевых установок, годовой поток – тысяча и более больных) сооружались в больших онкологических или многопрофильных госпиталях. В то же время, существует очень большая “рыночная ниша” в малых и средних, в основном частных, хорошо оснащенных госпиталях, нуждающихся лишь в одной протонной лучевой установке на поток 250–300 больных в год. Долгие годы сооружение такого рода “малых” центров ПЛТ небезосновательно представлялось крайне невыгодным. Так, уменьшение числа лучевых установок с четырех до одной уменьшало поток больных в четыре раза, при

этом стоимость сооружения и оборудования падала лишь вдвое, поскольку довольно высокая цена ускорителя и инфраструктуры практически оставалась неизменной. Тем не менее, спрос рождает предложение, идет постоянный процесс совершенствования техники и снижение ее цены, и сегодня на рынке появились комплексы – один ускоритель с одной лучевой установкой [8].

Вторая интересная тенденция – использование новых методов ускорения с целью уменьшения габаритов ускорителей и лучевых установок и соответствующего снижения капитальных затрат и стоимости лечения. В частности, в мире ведутся активные исследования по созданию так называемых лазерных ускорителей протонов и более тяжелых ионов в качестве базовых для центров адронной терапии. Упрощенно схема лазерного ускорителя выглядит следующим образом. Мощный лазерный импульс бьет по водородосодержащей мишени и выбивает из нее по направлению “вперед” множество электронов. Организованный таким образом объемный отрицательный заряд впереди мишени вытягивает из нее протоны и ускоряет их своим полем. Где главная изюминка использования такого ускорителя для ПЛТ? Дело в том, что наиболее громоздким (диаметр 12 м, длина 12 м) и тяжелым (~60 тонн) элементом центра ПЛТ является лучевая установка для ротационного облучения лежащего пациента – гантри (рис. 2а). Конструкция, осуществляющая транспортировку и точный поворот протонного пучка в диапазоне $\pm 180^\circ$, обходится слишком дорого – цена двух гантри примерно равна цене ускорителя. Тем не менее, именно установка гантри обеспечила с 1990 г. кардинальное расширение сферы использования ПЛТ. Сегодня ни один клинический центр ПЛТ (за исключением одного, странного на наш взгляд, российского проекта) не строится без 2–4 установок гантри. В обсуждаемом варианте – использование лазерного ускорителя – вместо транспортировки и поворота протонного пучка предлагается использовать легкую (и поэтому сравнительно дешевую) конструкцию (поворотную раму) с отражателями, чтобы транспортировать и поворачивать лазерный луч, а протоны генерировать за 2,5–3 м до больного. В этом зазоре между мишенью – генератором протонов и больным размещаются системы формирования дозного поля, монитор дозы и т.п. (рис. 2б).

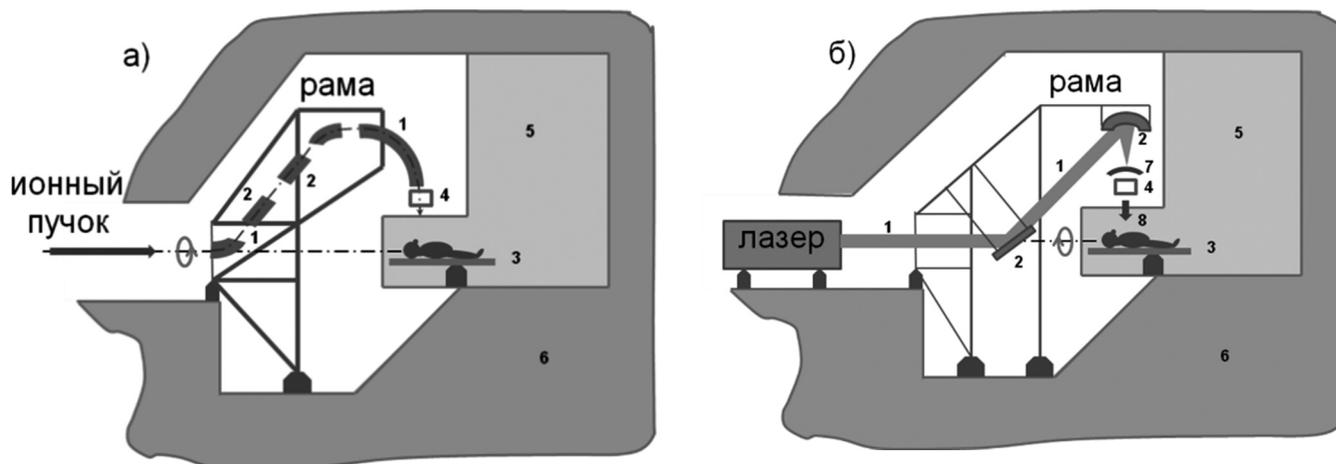


Рис. 2. Сравнение классической схемы гантри и ее оптического аналога. В обоих вариантах рама с размещенными на ней элементами может поворачиваться на $\pm 180^\circ$. а) Классическая схема гантри (рама): (1) поворотные магниты, (2) квадрупольные линзы, (3) позиционер, (4) система формирования дозы и мониторинга дозы, (5) процедурная комната, (6) бетонная защита. б) Лазерный ускоритель и оптическая схема гантри: (1) лазерный луч, (2) оптическая система транспортировки и фокусировки лазерного импульса, (3) позиционер, (4) система мониторинга дозы, (5) процедурная комната, (6) бетонная защита, (7) мишень – генератор протонов или ионов, (8) ионный пучок

В мире во многих лабораториях ведутся активные исследования по решению трех задач, стоящих на пути подобного применения лазерных ускорителей в ПЛТ:

- ✓ достижение необходимой энергии протонного пучка – 200–230 МэВ; пока пройден рубеж в 100 МэВ;
- ✓ получение необходимого для ПЛТ монохроматического $\langle \frac{\Delta E}{E} \leq 10^{-2} \rangle$ пучка; к сожалению, пучок лазерного ускорителя по природе своей имеет широкий энергетический спектр;
- ✓ увеличение пока еще невысокой частоты посылок лазерного импульса и, соответственно, частоты посылок импульса протонов; пожалуй, одна из самых сложных проблем.

Прорыв в этих направлениях может кардинально удешевить центры ПЛТ. Кстати сказать, идея использования лазерных ускорителей в ПЛТ была впервые предложена российскими исследователями С.В. Булановым и одним из авторов этой статьи [9, 10].

Авторы заканчивают статью с робкой надеждой, что когда-нибудь разум победит корыстолюбие чиновников, и в России начнут использовать накопленный выдающимися русскими учеными за многие десятилетия на-

учный, клинический и физико-технический опыт ПЛТ и еще не уничтоженный промышленный потенциал для изготовления отечественных технических средств адронной лучевой терапии.

Список литературы

1. Wilson R.R. Radiological use of fast protons. // *Radiology*, 1946, **47**, P. 128–137.
2. Abasov V.I., Astrakhan B.V., Blokhin N.N. *at al.* Use of proton beams in the USSR for medical and biological purposes, E – 5854, ОИЯИ, 1971.
3. Proceedings of the First Int. Sem. on the Uses of proton beams in Rad. Therapy, в трех томах, ГКАЭ СССР, АМН СССР, 1979.
4. Гольдин Л.Л., Воронцов И.А., Хорошков В.С., Минакова Е.Л. Протонная терапия в СССР. Препринт ИТЭФ № 102-88, М., 1988 г. С. 1–41.
5. PTCOG Newsletter, No. 6, June 1990.
6. Slater J.M. *at al.* Proton beam irradiation: toward routine clinical utilization. // In Proceedings of the First Int. Symp: on Hadron therapy, Como, Italy, 18–21 Oct. 1993, – Elsevier 1994, P. 130–137.
7. Particle Therapy Cooperative Group-52, <http://www.ptcog52.org/>
8. <http://www.mevion.com/>

9. *Bulanov S.V., Khoroshkov V.S.* On the use of the laser accelerators in proton therapy. *Particles, PTCOG Newsletter*. No. 29, January 2002, P. 10–12.
10. *Буланов С.В., Хорошков В.С.* Возможность использования лазерных ускорителей в протонной терапии. // *Физика плазмы*, 2002, **28**, № 5, С. 493–496.

60 YEARS OF THE PROTON THERAPY: RESULTS, PROBLEMS, TENDENCIES

G.I. Klenov¹, Yu.F. Kozlov², V.S. Khoroshkov²

¹ *PhD Moscow Radio technical Institute, Moscow, Russia*

² *Institute for Theoretical and Experimental Physics, Moscow, Russia*

The first patient has been irradiated by protons in 1954 in Berkley Cal, USA. All history of the proton therapy included two stages: the experimental one (1954–1990) and the second one since 1990 – fast introduction of the proton therapy to the public health. Russia was the third country (after the USA and Sweden) where since 1968 the clinical research has been initiated. The reached results in the field of the proton therapy, the today problems, and the tendencies are discussed shortly in the article.

Key words: *proton therapy, Bragg curve, tumor, dose*

E-mail: Khoroshkov@itep.ru