

**Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова
Научно-исследовательский институт ядерной физики
им. Д.В. Скобельцына
НИЦ «Курчатовский институт» – ИТЭФ**

В.С. Хорошков, Г.И. Кленов

**ФИЗИКО-ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ:
ОТ РЕНТГЕНА К АДРОНАМ**

**Москва
Физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова
2018**

УДК 615.849
УДК 621.384
ББК 539.1
Х 82

В.С. Хорошков, Г.И. Кленов

Физико-технические аспекты дистанционной лучевой терапии: от рентгена к адронам. М.: Физический факультет им. М.В. Ломоносова 2018. 104 с.
ISBN 978-5-8279-0160-0

В учебном пособии рассмотрена эволюция технических средств и технологий дистанционной лучевой терапии – одного из кластеров медицинской радиологии. Авторы, являясь физиками, не рассматривают клиническую сторону проблемы – медицинские технологии, клинические результаты, динамику их улучшения и т.п. – и лишь иногда при необходимости для понимания излагаемого материала касаются этих вопросов. Использование дистанционной лучевой терапии в лечении больных началось в 1898 году, всего через три года после великого открытия В.К. Рентгена. За 120 лет, прошедших после открытия рентгеновского излучения, арсенал дистанционной лучевой терапии пополнился целым рядом источников и типов ионизирующих излучений. Хронологически последним, но, пожалуй, наиболее эффективным и зачастую безальтернативным инструментом дистанционной лучевой терапии оказались пучки ускоренных адронов – протонов и более тяжелых ионов. Их применение в здравоохранении рассмотрено в учебном пособии наиболее подробно.

Поскольку основной сферой использования дистанционной лучевой терапии является лечение онкологических больных, в учебном пособии приводятся основные факты и цифры, характеризующие непростую ситуацию в этой тревожной области здравоохранения – онкологии. Представлены история развития технических средств дистанционной лучевой терапии, их состояние сегодня, основные направления развития. Рассмотрены аппаратные, технологические и методические аспекты использования дистанционной лучевой терапии. Кратко изложены вовлекаемые в лучевую терапию достижения других областей знаний – лучевой диагностики, информационных технологий, ускорительной техники, компьютерных технологий и т.п., без которых достигнутая сегодня высокая эффективность лучевого лечения невозможна.

Учебное пособие предназначено для студентов и выпускников физических факультетов университетов, биологических факультетов и медицинских ВУЗов, специализирующихся в области радиобиологии и медицинской радиологии.

Авторы будут признательны за любые предложения и замечания, которые можно присылать по адресу: Москва 117259, ул. Б. Черемушкинская, 25, НИЦ «КИ» – ИТЭФ; Москва 119899, Ленинские горы, МГУ, Физический факультет, кафедра физики ускорителей высоких энергий.

Рецензенты:

гл. н. с. НИЦ «Курчатовский институт» – ИТЭФ, д. ф.-мат. н. *М.Ф. Ломанов*,
ст. н. с. ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, к. тех. н. *Т.Г. Ратнер*

ISBN 978-5-8279-0160-0

© В.С. Хорошков, Г.И. Кленов, 2018
© Физический факультет МГУ им.
М.В. Ломоносова, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

Часть 1. Онкология и медицинская радиология.....	4
Глава 1.1. Онкология: некоторые цифры и факты.....	4
Глава 1.2. Медицинская радиология: кластеры и терминология.....	7
Глава 1.3. Ионизирующие излучения и живые объекты.....	9
Часть 2. Физико-технические основы дистанционной лучевой терапии.....	22
Глава 2.1. Краткий исторический очерк.....	22
Глава 2.2. Технологии дистанционной лучевой терапии.....	30
Глава 2.3. Дозовые распределения и конформность облучения.....	36
Глава 2.4. Клиническая дозиметрия.....	39
Часть 3. Адронная лучевая терапия.....	42
Глава 3.1. Предпосылки использования адронов в лучевой терапии.....	42
Глава 3.2. Этапы развития адронной терапии.....	45
Глава 3.3. Протонная лучевая терапия.....	60
Часть 4. Ускорительная техника.....	73
Глава 4.1. Принципы ускорения заряженных частиц.....	74
Глава 4.2. Медицинские ускорители протонов и более тяжелых ионов.....	82
Глава 4.3. Перспективные ускорительные проекты и однокабинные комплексы протонной лучевой терапии.....	89
Заключение.....	94
Приложение 1. Прохождение заряженных частиц через вещество.....	96
Приложение 2. Пробег в воде протонов при различных энергиях.....	98
Приложение 3. Оценка необходимой интенсивности пучка протонов, генерируемого специализированным медицинским ускорителем центра протонной лучевой терапии.....	98
Литература.....	100

Часть 1

ОНКОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ

Родившаяся в конце девятнадцатого века лучевая терапия занимает сегодня наряду с хирургией и лекарственными методами лечения (химиотерапией, иммунотерапией) заметное место в лечении онкологических больных. В развитых странах 70% онкологических больных получают этот вид лечения и примерно в 40% случаев лучевая терапия является решающим фактором, обеспечивающим успех лечения. Прогресс лучевой терапии в XX и XXI столетиях определился не только расширением типов и источников применяемых излучений, но и бурным развитием во второй половине XX века диагностических средств и компьютерных технологий. Все эти три обязательных компонента современного лучевого лечения обязаны своим рождением и развитием успехам фундаментальных физических исследований. Прежде чем определить состав, структуру, роль и место в здравоохранении быстро развивающейся медицинской радиологии и одного из ее кластеров – лучевой терапии – необходимо хотя бы кратко изложить ситуацию в важнейшей сфере их использования – онкологии.

Глава 1.1. Онкология: некоторые цифры и факты

Рассмотрим основные показатели онкологической заболеваемости, эффективности лечения онкологических больных, уровня смертности и, что не менее важно, многолетнюю динамику изменения этих показателей.

Заболеваемость. В мире ежегодно появляется более 14 млн. новых онкологических больных, эта цифра постоянно растет и по прогнозам ВОЗ достигнет к 2020 г. 22 млн. [1]. В России полумиллионный рубеж ежегодной заболеваемости был впервые пройден в 2010 году, когда раком заболели 505 тысяч человек. В 2012 году число заболевших составило уже 526 тысяч человек [2–4] или 376 человек на 100 тысяч населения¹. Для сравнения в США в 2012 году заболело раком 1639 тысяч человек, в 2013 году – 1660 тысяч человек [5] или 523 человека на 100 тысяч населения. Мы с трудом воспринимаем и оцениваем большие цифры. Но вышеприведенные показатели заболеваемости можно представить в другом, более наглядном и, к сожалению, ошеломляющем виде. Легко показать, что при существующем уровне заболеваемости (а он растет) раком заболеет в том или ином возрасте каждый третий-четвертый (sic!) из ныне живущих. Психологическая драма – тяжелейшая болезнь близкого родственника – пройдет через каждую, даже маленькую семью.

¹ Общепринятый стандартный показатель заболеваемости – число новых больных в год на 100 тысяч населения.

Отметим два важных обстоятельства. Из приведенных цифр ясно, что рост онкологической заболеваемости в России составил около 2% в год, в США – 1,3%. Постоянный рост заболеваемости характерен для всех регионов мира. Тенденция крайне неприятная, характерная именно для онкологической заболеваемости и, к сожалению, сохраняющаяся на протяжении последних столетий. Основные причины постоянного роста заболеваемости следующие: увеличение средней продолжительности жизни – рак, в основном, болезнь пожилых людей, и все большая часть населения доживает до своего рака; ухудшение среды обитания в широком смысле слова – не только загрязнение воды, земли, атмосферы, но и, например, информационное стрессовое давление, что обрушивает иммунитет; успехи профилактики и лечения других заболеваний – регистры учета заболеваемости и смертности от этих болезней пустеют, плавно «перетекая» в другие регистры, в том числе в регистр онкологических заболеваний и, наконец, постоянное улучшение скрининга населения, все более полное выявление онкологических больных.

Второе, на первый взгляд странное обстоятельство – громадный разрыв в заболеваемости в США и России (523 и 376 новых больных в год на 100 тысяч населения, соответственно). Обстоятельство странное лишь на первый взгляд. Вероятно, срабатывают два фактора. Как уже отмечалось, рак, в основном, является уделом пожилых людей, а средняя продолжительность жизни в США вплотную приблизилась к 79 годам, в то время как в России едва перевалила за 70 лет. Второй фактор – плохое выявление онкологических больных в России: велик процент латентной заболеваемости, и мы просто «не видим» большого количества вновь заболевших.

Эффективность лечения. Основным показателем успешности или не успешности лечения онкологических больных является уровень (% от общего числа заболевших) пятилетней безрецидивной выживаемости² после постановки диагноза и лечения. Этот показатель является, пожалуй, наиболее объективным, поскольку основная гибель онкологических больных происходит в течение первых пяти лет болезни. Больной, проживший этот срок без рецидива и метастазов, может считаться «практически излеченным», хотя в онкологии этот термин не приветствуется: рецидивы случаются и позже, и больной практически всю жизнь состоит на учете. В конце XIX столетия этот показатель, обобщенный по всем локализациям злокачественных новообразований, составлял всего 5%– лишь пять больных из ста переживали пятилетний срок. К концу XX века в развитых странах пятилетняя выживаемость перешагнула 50% порог. Казалось бы, прогресс впечатляет. Но оптимизм заметно падает, как только наступает понимание того, что темп развития

² Five year survival rate (англ.).

успеха не превышал 0,5% в год. Более того, кривая развития успеха по декадам XX столетия практически линейна. Кривая не меняет наклона и во второй половине XX века, несмотря на все достижения, ярко проявившиеся после Второй мировой войны: невероятные успехи, достигнутые в (военной) хирургии, появление эффективной химиотерапии, прорыв за прорывом в лучевой терапии, расцвет лучевой диагностики. К сожалению, и в XXI веке темп развития успеха изменился слабо. В США к 1977 году пятилетняя выживаемость составила 49% , к 2009 году - 68%, т.е. темп ее роста в этот период оказался чуть больше 0,6% в год [5]. В странах Европы пятилетняя безрецидивная выживаемость находится сегодня на отметке 55÷60%. Таким образом, ситуация не столь трагична, как представляется непрофессионалам: сегодня в развитых странах удается успешно пролечить до двух третей онкологических больных.

В России традиционно (со времен СССР) этот важнейший объективный показатель качества лечения – пятилетняя безрецидивная выживаемость онкологических больных – не публикуется. В то же время, используя ежегодно публикуемые данные (например, [2–4]), пятилетнюю выживаемость можно определить с точностью 2÷3%. С точки зрения авторов, она не превышает в России 42÷43% и является самой низкой в Европе, что подтверждается зарубежными публикациями [6].

Не вдаваясь в детали, представляется важным отметить решающую роль ранней диагностики рака и хорошо налаженного скрининга населения в повышении эффективности лечения. Примерно 70% больных, которым была обеспечена пятилетняя выживаемость, рак был диагностирован на I-II стадиях заболевания. Но если в США доля таких «во-время схваченных» больных превышает 80%, в России она чуть выше 50% [2,3,5]. Российские онкологи вынуждены иметь дело с массивом онкологических больных, среди которых «хорошо курабельных» лишь половина.

Из всего изложенного с очевидностью следует, что темп роста заболеваемости раком постоянно превышает темп развития успеха в борьбе с ним даже в развитых странах с высоким уровнем финансирования здравоохранения³. Поэтому смертность от онкологических заболеваний, традиционно занимающая второе место после смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в абсолютном исчислении растет во всех развитых странах. Так, в США в 2013 г. умерли от рака 580350 больных, в 2014 г. – 585720 больных [5]. Иначе обстоит дело в странах, где качество лечения и уровень пятилетней выживаемости пока еще низки. Здесь существует некий резерв для более быстрого улучшения ситуации, используя чужие достижения. Так, в России в 2002 году от рака умерли

³ Консолидированный бюджет здравоохранения (федеральный, региональный, страхование) в пересчете на душу населения составляет в последние годы в странах западной Европы \$2700÷4500 на человека в год; в США - \$7300; в России не превышает \$600 [7], а по курсу 2015 г. - \$300.

290,3 тысячи больных, в 2012 году – 287,8 тысячи больных. Пока еще абсолютное количество умерших больных уменьшается в стране за последние годы примерно на 0,1% в год. «Пока еще» потому, что в предыдущие 5 лет (до 2002 года) число умерших уменьшалось примерно на 0,3% в год [4]. Тенденция очевидна – скоро следует ожидать ежегодного роста абсолютного числа умерших от рака и в России. Мы обязаны пока что⁴ беспрестанно улучшать технические и технологические возможности всех трех методов онкологической помощи – хирургии, лекарственного и лучевого лечения.

Глава 1.2. Медицинская радиология: кластеры и терминология

Медицинская радиология – область медицины, разрабатывающая теорию и практику применения излучений и физических полей в медицинских целях. Радиология разделяется на ряд кластеров в зависимости от областей применения и от используемых средств и методов. Во всём мире эта область медицинской науки и практики и её кластеры давно строго детерминированы. Попытаемся терминологически правильно в соответствии с общемировыми нормами дать определение медицинской радиологии и её кластерам, а также очертить аппаратное содержание и сферу применения каждого из них.

Упомянув об общемировых нормах, отметим, что в разных источниках действительно существует единство в структуризации медицинской радиологии – разбиение её на отдельные кластеры, рис. 1. В то же время, определения кластеров иногда слегка отличаются [8–11]. Авторам наиболее импонирует подход к классификации и терминологии, представленный в работе [11], и ниже мы будем их максимально придерживаться, более того – цитировать без кавычек.

Медицинская радиология (МР) – наука и раздел медицины, изучающие применение излучений для диагностики и лечения различных заболеваний, а также патологических состояний после воздействия ионизирующих излучений. МР включает четыре кластера: лучевая диагностика, лучевая терапия, ядерная медицина и радиационная медицина⁵.

Лучевая диагностика – наука и раздел медицины о применении излучений для изучения строения и функций нормальных и патологически изменённых органов и систем человека в целях распознавания и профилактики болезней.

⁴ Генетики уже несколько десятилетий обещают «панацею» от рака, исправление «поломок» на геномном уровне, но успехи пока не велики.

⁵ В последние годы все отчетливее определяется еще один кластер – интервенционная радиология; он специфичен, далек от дистанционной лучевой терапии, и мы не будем его рассматривать.

Лучевая терапия – наука и раздел медицины о применении ионизирующих⁶ излучений для лечения больных. Лучевая терапия, в свою очередь, делится на два раздела, чётко определяемых аппаратно и методически: **контактная лучевая терапия** (brachytherapy, internal radiation therapy) и **дистанционная лучевая терапия** (external radiation therapy⁷).

В первом случае радиоактивный источник размещается вплотную к патологическому очагу: на коже (аппликационная терапия), в естественной полости тела (внутриполостная терапия) и, наконец, внедряется в тело (внутриканевая терапия). При дистанционной лучевой терапии источник излучения находится вне тела больного.

Ядерная медицина – раздел МР, который занимается применением открытых источников излучения – радионуклидов и радиофармпрепаратов на их основе.

Радиационная медицина – наука и практика диагностических исследований и лечебных воздействий при острой и хронической лучевой болезни, локальных и общих лучевых повреждениях, стохастических радиационно-индуцированных поражениях.

Отметим несколько важных обстоятельств, уточняющих приведенную выше структуризацию и терминологию.

1. Кластер и термин «Ядерная медицина» возник в 60-70 годах прошлого века, когда в радиологии все активнее стали применяться радионуклиды (РН) и радиофармпрепараты (РФП) на их основе. Они используются как в лучевой терапии, так и в лучевой диагностике (см. рис. 1) в 12÷15% случаев в каждой [5].

2. Еще раз подчеркнем, что в лучевой терапии и в лучевой диагностике используются только закрытые источники (радионуклидные и генерирующие), чье излучение испускается вне организма больного, хотя сам источник может находиться внутри полостей и тканей тела больного (брахитерапия). В отличие от этого, в ядерной медицине применяются только открытые источники ионизирующих излучений, вводимые внутрь тела пациента или внутрь пробы крови, отобранной из тела пациента.

3. Следует отметить, что за рубежом (Европа, США) применение термина Радиология (Radiology) не всегда однозначно. Иногда его используют для определения всего этого раздела медицины (так, как мы сформулировали его в начале главы), иногда – лишь для определения кластера «Лучевой диагностики». Так, например, очень старый и

⁶ Стоит обратить внимание, что слово «ионизирующих» впервые применено лишь в этом третьем определении. В МР, в т.ч. в лучевой диагностике применяются не только ионизирующие излучения, напр., ультразвук.

⁷ Русскоязычные авторы зачастую в своих англоязычных статьях и докладах употребляют несуществующий термин distant therapy. Это неверно.

известный журнал *Radiology* последние годы публикует лишь материалы по лучевой диагностике. В то же время, впервые статью о возможности применения протонных пучков в лучевой терапии и об их достоинствах Роберт Вильсон (R.Wilson) опубликовал именно в этом журнале [12]. Ещё один пример. Основанное в 1934 г. американское общество American Board of Radiology [13] объединяет паритетно и лучевых терапевтов, и лучевых диагностов. И таких примеров много. Поэтому, когда англоязычный коллега говорит или пишет «radiology», следует разобраться, что он имеет в виду.



Рис. 1. Классификационная схема медицинской радиологии

Глава 1.3. Ионизирующие излучения и живые объекты

Ионизирующие излучения (ИИ) различных типов – потоки быстрых частиц и потоки фотонов – являются основными инструментами лучевой терапии. Энергия фотонов и заряженных частиц измеряется в электрон-вольтах (эВ). Ионизирующее излучение – это вид энергии, высвобождаемой атомами в форме электромагнитных волн или частиц. Их основной признак – способность осуществлять ионизацию атомов и молекул при прохождении ИИ через вещество. С точки зрения самого процесса ионизации, используемые в лучевой терапии ИИ, делятся на два кластера. Первый кластер – потоки ускоренных заряженных частиц – электронов, протонов и более тяжелых ионов, которые ионизируют атомы, **непосредственно взаимодействуя** с атомами и передавая при этом часть своей энергии одному из орбитальных электронов атома среды⁸, либо переводя его на другую орбиту (возбуждение атома с испусканием гамма-кванта), либо удаляя электрон из атома. В последнем случае и образуется ионная пара – положительно заряженный ион, потерявший орбитальный электрон и выбитый электрон. Второй кластер – потоки фотонов и нейтронов, **косвенно, «в два приема» ионизирующие атомы среды** –

⁸ Действительного контакта не происходит, налетающая частица воздействует на орбитальный электрон своим электромагнитным полем.

при взаимодействии с веществом они генерируют частицы (как правило, электроны), а лишь затем эти частицы ионизируют атомы среды.

Способам получения потоков заряженных частиц с энергией сотни миллионов электронвольт–протонов и более тяжелых ионов, будет уделено много внимания в следующих частях книги. Остановимся на получении наиболее часто используемых в дистанционной лучевой терапии фотонов с энергией 60 кэВ – 20 МэВ.

Существует три способа, три источника фотонного излучения, каждый из которых генерирует потоки фотонов в определенном энергетическом диапазоне. Каждый из трех энергетических диапазонов фотонного излучения имеет свое название. Рентгеновское излучение с энергией 60-250 килоэлектронвольт (кэВ) для облучения поверхностно и неглубоко расположенных опухолей; гамма-излучение с энергией, близкой к 1 миллиону электронвольт (МэВ), возникающее при распаде радионуклидов (наиболее широко распространенный источник – ^{60}Co) и, наконец, так называемое тормозное излучение с энергией 6÷20 МэВ, генерируемое на линейных ускорителях электронов при взаимодействии пучка ускоренных электронов с мишенью полного поглощения. В последнем случае пучок электронов, взаимодействуя с материалом мишени, образует поток фотонов с широким энергетическим спектром, максимум которого равен энергии падающего пучка ускоренных электронов.

Возвращаясь к вопросу косвенной (в два этапа) ионизации вещества потоком быстрых фотонов, следует отметить следующее. Генерация на первом этапе процесса в веществе частиц, вызывающих затем ионизацию (истинных «виновников» ионизации), осуществляется тремя разными процессами, каждый из которых имеет свой механизм: фотоэффект (выбитый электрон называется фото-электроном, его энергия невелика и равна энергии связи); комптон-эффект или комптоновское рассеяние (выбитый электрон с малой энергией связи основную долю энергии приобретает от налетевшего фотона, фотон с оставшейся энергией рассеивается под некоторым углом); образование пар (когда фотон всю свою энергию передает на образование пары $e^- e^+$). Фотоэффект осуществляется при относительно малых энергиях фотонов – примерно 60÷70 кэВ; комптон-эффект генерирует максимальное количество ионизирующих частиц при энергии фотонов около 100 кэВ, затем его доля участия в их генерации падает; образование пар начинается при энергии фотона 1,02 МэВ, а затем эффективность этого процесса постоянно растет.

Таким образом, дистанционная лучевая терапия использует фотоны или частицы, энергии которых лежат в интервале от тысяч эВ (кэВ) до миллионов эВ (МэВ). Проникая в живой объект на значительную глубину или проходя сквозь весь объект (тело человека), ИИ осуществляют на своем пути акты ионизации, разбивая молекулы на ионы, что, в конечном итоге, наносит непоправимый вред клетке, прекращая ее

жизнедеятельность либо сразу, либо через несколько циклов деления. На один акт ионизации фотон, электрон или другая корпускулярная частица затрачивает ничтожную энергию – в среднем 34 эВ. Мерой воздействия ИИ на живой объект является энергия, затраченная излучением на ионизацию⁹ в определенной массе вещества, которая носит название «поглощенная доза». Единицей поглощенной дозы является 1 грей (Гр) = 1 джоуль/1 кг (1 эВ = $1,6 \cdot 10^{-19}$ джоуля).

С энергетической точки зрения, поглощенная доза, достаточная для возникновения катастрофических последствий в живом объекте, вплоть до его гибели, ничтожна. Так, поглощенная доза, подведенная к опухоли за весь курс фракционированного облучения (1÷1,5 месяца) и, в случае успеха, вызвавшая её резорбцию (исчезновение или так называемый локальный контроль опухоли, ЛКО¹⁰) составляет, как правило, 60÷70 Гр. Если для наглядности представить себе, что всю эту энергию удалось превратить в тепло, то его количество позволило бы нагреть облучаемый объем всего на сотые доли градуса. Недаром в начале XX века этот феномен гибели биологического объекта под воздействием столь ничтожных количеств энергии получил название «энергетического парадокса», а в середине XX века великий российский радиобиолог Н.В. Тимофеев-Ресовский назвал его «радиобиологическим парадоксом» [14]. Рассмотрим три основных механизма взаимодействия ИИ с клеткой, приводящие к её гибели.

Первыми, пожалуй, основным механизмом, вызывающим гибель клетки, являются так называемые хромосомные aberrации – одиночные или двойные разрывы нитей спирали дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в месте акта ионизации под воздействием ИИ. ДНК является основным носителем наследственной информации, и эти повреждения приводят к утере наследственного механизма клетки и ее гибели при первом или последующих митозах (фазах деления клетки), а при двойных и многократных повреждениях иногда сразу, в интерфазе.

Вторым механизмом, приводящим к гибели клетки, является ионизационное повреждение внутриклеточных мембран, на которых осуществляются сложные процессы клеточного метаболизма, митохондрий и других важных структур клетки.

И, наконец, важным следствием ионизирующего облучения является образование большого количества высокоактивных радикалов и перекисей (фрагментов ионизированных молекул), которые уже после облучения

⁹ В ряде случаев энергия излучения тратится и на осуществление ядерных реакций в атомах вещества. Вклад такого рода событий в обсуждаемом механизме воздействия и применяемых энергиях ИИ на живой объект невелик, и мы не будем их рассматривать.

¹⁰ ЛКО – очень важный и часто употребляемый термин, означающий, что в процессе лечения удалось либо ликвидировать опухоль, либо стабилизировать (остановить) ее рост.

взаимодействуют со свободным кислородом и другими молекулами, образуя, назовем их так – ядовитые соединения, которые вызывают разрушение различных структур клетки [14,15].

После нанесения такого рода ионизационных поломок различных структур клетки всегда существует два возможных сценария последующего развития событий. В первом случае (первый сценарий) нанесенное повреждение не приводит к гибели клетки – так называемое сублетальное или потенциально летальное повреждение не переходит в летальное. Это происходит либо вследствие быстрого восстановления разрушенной молекулы – образовавшиеся ионы быстро рекомбинируют, либо включаются мощные внутриклеточные восстановительные процессы, и поломка ремонтируется до наступления следующего митоза. Во втором случае (второй сценарий) поломка не ремонтируется, и клетка, как уже отмечалось, гибнет при первом или последующих митозах, а при достаточно серьезных или множественных повреждениях её гибель возможна и в других фазах развития клетки. Так, например, двойной разрыв (обеих нитей) хромосомы в одном месте почти всегда оказывается летальным для клетки.

Радиочувствительность опухолевых и нормальных клеток почти одинакова, а индивидуальные отличия составляют не более 20÷25%. Значительно сильнее выражены различия в способности к восстановлению (возможность ремонта повреждений), которые часто отличаются в 2÷3 раза и более [14,15]. В конечном итоге, возможность и успех лучевого лечения как раз и обусловлены более активным восстановлением нормальных клеток по сравнению со злокачественными клетками опухоли при правильном выборе режима лучевого лечения – курсовой дозы, дозы за фракцию, режима фракционирования. Итоговая разница в гибели злокачественных и доброкачественных клеток носит название «терапевтический интервал». Из рис. 2 легко понять, что именно существование терапевтического интервала (разрыва между двумя кривыми) позволяет, используя ионизирующие излучения, уничтожать при одной и той же подводимой поглощенной дозе большее количество злокачественных клеток, нежели доброкачественных, в том числе и находящихся внутри самой опухоли и получивших ту же дозу, что и злокачественные.

К сожалению, существует целый класс так называемых радиорезистентных злокачественных опухолей, в клетках которых репарационные процессы (ремонт радиационных повреждений) протекают активнее, чем в клетках нормальных тканей. При этом, если рассматривать ситуацию в категориях рис. 2, происходит смещение левой кривой вправо, кривые сливаются, или более того, кривая гибели злокачественных клеток оказывается правее кривой гибели нормальных клеток. В этой ситуации без применения специальных способов лучевая терапия оказывается

бессильной – при одних и тех же дозах гибнет больше нормальных клеток, чем злокачественных. Существует два основных фактора, вызывающих радиорезистентность опухолей вследствие повышения в злокачественных клетках эффективности репарационных процессов: неадекватность клеточного цикла и гипоксия тканей опухоли.

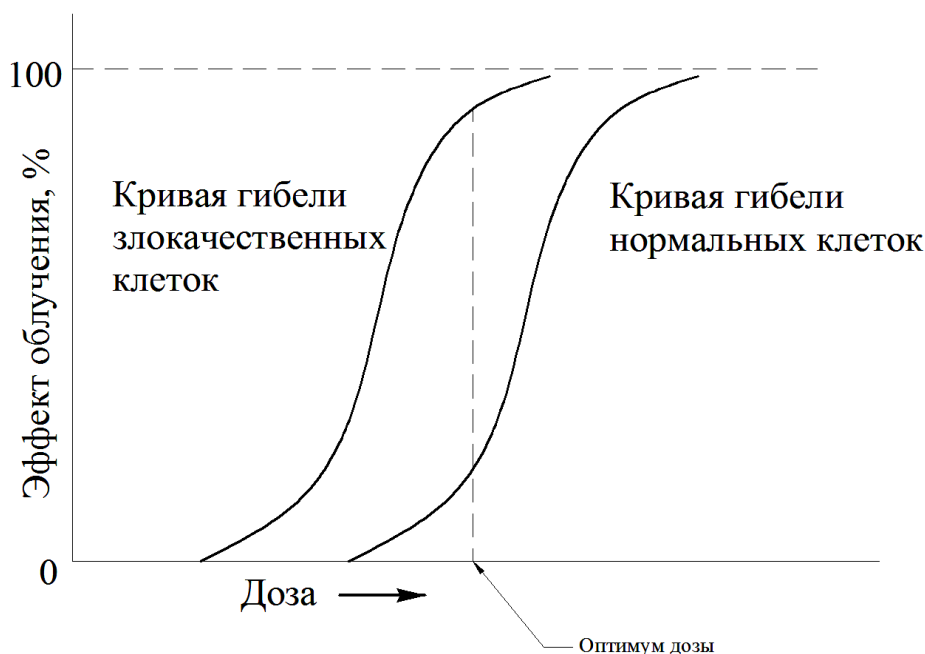


Рис. 2.Терапевтический интервал. Кривые зависимости эффекта облучений(доля погибших клеток) злокачественных(слева) и доброкачественных (справа)клеток от поглощенной дозы

Неадекватность клеточного цикла. Громадным количеством радиобиологических экспериментов доказано, что максимальная гибель клеток происходит в случае их облучения в фазе G₂ (постсинтетический период) и в фазе М (митоз), рис. 3. Это представляется естественным, поскольку главный поражающий удар, определяющий возникновение хромосомных aberrаций – повреждение ДНК в фазах G₂ и М, наносится уже после её синтеза. Вероятность того, что ионизационные повреждения ДНК и других критических структур, нанесенные в других циклах развития клетки (G₁ – предсинтетический период, S – синтетический период), приведут к её гибели, значительно (в разы) меньше.

В наиболее простом виде этот феномен объясняется тем, что в последнем случае имеется достаточно времени на осуществление репарации повреждения критической структуры клетки, и до момента митоза повреждение будет «отремонтировано»; митоз пройдет нормально и приведет к воспроизводству жизнеспособной популяции клеток. При нормальной протяженности клеточного цикла, занимающего в активно делящихся тканях от 12 до 48 часов, в период курса фракционированного облучения (1÷1,5 месяца) практически все злокачественные клетки

опухоли, многократно проходят радиочувствительные фазы G_2 и M . Те или иные моменты облучения (фракции) неизбежно застают клетки именно в этих фазах, что и приводит к резорбции опухоли. В этом и состоит одна из важнейших причин фракционированного (многократного) облучения опухоли – заставить все клетки в радиочувствительных фазах. Но сделать это в медленно обновляющихся тканях (печени, мышцах и др.), где большинство клеток находятся в фазе G_1 , длительность которой измеряется неделями и даже годами (например, клетки центральной нервной системы) не удастся. За весь полуторамесячный период фракционированного облучения «клеточные часы» не успевают «провернуться», и многократное облучение приводит к уничтожению или дезактивации лишь незначительной части клеток, находящихся в фазах G_2 и M . Клетки, практически покоящиеся в других фазах, выживают, резорбции опухоли не происходит. Медленный жизненный цикл клеток является одной из важнейших причин радиорезистентности опухолей.

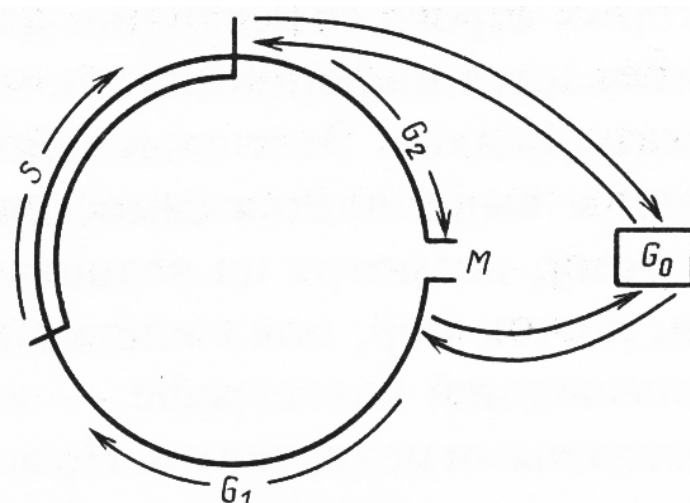


Рис. 3. Митотический цикл развития клетки. M – митоз, G_1 - предсинтетический период, S – период синтеза ДНК, G_2 – постсинтетический период, G_0 – возможная фаза покоя

Очень быстрый жизненный цикл (от митоза до митоза) злокачественных клеток также чреват радиорезистентностью опухоли. Даже если их способность к репарации ниже, чем у доброкачественных, их цикл деления происходит чаще, и суммарное количество вновь родившихся и выживших после курса облучения злокачественных клеток оказывается в конечном итоге столь же велико (а может и большим), чем до лечения.

Гипоксия тканей опухолей. Обеднение кислородом тканей опухолей, особенно крупных, происходит достаточно часто. Подводящие кровеносные сосуды деградируют и оказываются не в состоянии

осуществлять нормальное кровоснабжение и, соответственно, насыщение кислородом возросшего объема тканей. В то же время, роль кислорода в трансформации сублетальных и потенциально летальных повреждений злокачественных клеток в летальные достаточно велика. Осколки молекул, ионизированных в месте ионизационного повреждения, и свободные активные радикалы в присутствии кислорода быстро находят химического партнера – свободный атом кислорода. В случае отсутствия кислорода – гипоксии, вероятность рекомбинации ионов, обратный переход в предшествующее нормальное состояние – восстановление ионизированной молекулы – резко увеличивается. Иными словами, при недостатке кислорода ионы не находят партнера и успевают рекомбинировать до того, как их присутствие вызовет поражение клетки. Энергия, затраченная на акт ионизации, во многих случаях не приводит к результату – ионизационному летальному повреждению клетки. Зависимость поражения клеток от насыщенности тканей кислородом носит название относительного кислородного эффекта. Под относительным кислородным эффектом (ОКЭ)¹¹ понимается отношение биологических эффектов, скажем, отношение числа погибших клеток, облученных в одной и той же дозе в условиях гипоксии и в условиях хорошей оксигенации.

За время своей более чем вековой истории лучевая терапия выработала определенные меры преодоления радиорезистентности опухолей – синхронизация и ускорение клеточного цикла, искусственная гипоксия здоровых тканей или оксигенация тканей опухоли и т.п. Не останавливаясь на этом, мы перейдем к нашей основной теме – оказывается существуют ИИ, способные сами, без дополнительных мер успешно преодолевать радиорезистентность опухолей.

Весь арсенал применяемых в лучевой терапии ИИ делится на два качественно отличающихся вида – редкоионизирующие излучения (рентгеновское излучение, фотонное излучение, пучки электронов и протонов) и плотноионизирующие излучения (пучки нейтронов, пи-мезонов и ионов, тяжелее протона¹²). Их отличает так называемая линейная передача энергии (ЛПЭ)¹³ – способность каждого из типов излучения передать веществу на одинаковой длине своего пути меньшее или большее количество энергии и, соответственно, на одной и той же длине осуществлять меньшее или большее число актов ионизации. Величину ЛПЭ удобно измерять в кэВ/мкм. ЛПЭ редкоионизирующих излучений не превышает 3÷5 кэВ/мкм, зависит от энергии излучения и, как правило, повышается к концу пробега частицы в веществе. Так, ЛПЭ для

¹¹ ОКЭ – oxygen efficiency (OE), англ.

¹² Нейтроны, π-мезоны, протоны и более тяжелые ионы принято называть адронами. Термин в 1962 г. предложил выдающийся российский физик Л.Б. Окунь; от адрос (др. греческий – крупный, массивный).

¹³ ЛПЭ – linear energy transfer (LET), англ.

протонов высокой энергии (50-200 МэВ) не превышает 1,5 кэВ/мкм, а для очень медленных протонов в самом конце их пробега достигает 25 кэВ/мкм. ЛПЭ плотноионизирующих излучений также возрастает с уменьшением их энергии (имеется в виду диапазон энергий, используемый в лучевой терапии) и достигает 50÷150 кэВ/мкм.

Фотон или протон осуществит в хромосоме лишь одиночные повреждения. Ион углерода с ЛПЭ до 100 кэВ/мкм осуществит на своем пути в хромосоме многократные, плотно размещенные ионизационные поломки, в том числе и множественные двойные (обеих нитей), практически не ремонтируемые летальные разрывы хромосомы(рис. 4) или множественные повреждения других органелл клетки. Репарация всех множественных, нанесенных в одной точке повреждений критической структуры клетки, полученных даже в интерфазе клеточного цикла, оказывается невозможной. Таким образом, использование плотноионизирующих излучений позволяет заметно уменьшить возможность репарации ионизационных поломок (хромосомных aberrаций, повреждений мембран и т.п.). Таким образом, по мере возрастания ЛПЭ и, соответственно, плотности повреждений судьба все большего числа клеток после нанесения ионизационного повреждения начинает развиваться по второму обсужденному выше летальному сценарию. Именно это позволяет преодолеть радиорезистентность опухоли, поскольку последняя как раз и определялась высокой вероятностью репарационных процессов в клетке и низкой вероятностью перехода сублетальных повреждений в летальные.

Такого рода свойство ИИ – большая или меньшая плотность актов ионизации на треке фотона или частицы – носит название «качество излучения» и измеряется величиной относительной биологической эффективности (ОБЭ)¹⁴ излучения.

ОБЭ исследуемого ИИ определяется как отношение поглощенной дозы от принятого за эталон излучения искусственного источника фотонов ⁶⁰Со (ОБЭ = 1) к поглощенной дозе исследуемого ИИ, необходимых для получения одного и того же биологического эффекта:

$$\text{ОБЭ} = \left[\frac{D_{\phi}}{D_u} \right]$$

где D_{ϕ} – поглощенная доза ⁶⁰Со, D_u – поглощенная доза исследуемого ИИ, обеспечившие один и тот же биологический эффект; например, гибель одинаковой доли клеток в образцах.

¹⁴ ОБЭ – relative biological efficiency (RBE), англ.

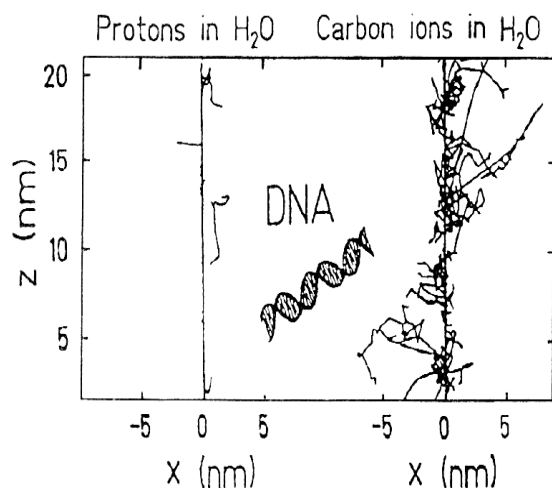


Рис. 4. Треки протона и иона углерода и плотность актов ионизации. Для сравнения в центре рисунка показан поперечный размер спирали ДНК (без белковой оболочки).

Поглощенная доза, умноженная на ОБЭ, носит название «биологическая доза»; за единицу биологической дозы принятый ранее кобальт·грей·эквивалент, равный 1 Гр·ОБЭ, в настоящее время называется радиобиологическим эквивалентом(РБЭ) грея и обозначается 1 Гр (РБЭ).

ОБЭ ИИ начинает возрастать при достижении ЛПЭ значения 5 кэВ/мкм, достигает максимума при ЛПЭ =100 кэВ/мкм, а затем быстро падает, снижаясь для любых типов плотноионизирующих излучений до единицы и ниже (рис. 5). Сразу отметим, что значение ОБЭ зависит не только от ЛПЭ, но и от свойств облучаемого объекта. Эксперименты, выполненные на разных клеточных культурах (*in vitro*) и на различных живых объектах (*in vivo*), дают разные значения ОБЭ при одних и тех же значениях ЛПЭ, хотя общий характер зависимости ОБЭ от ЛПЭ качественно (ход кривой) сохраняется. Ход кривой легко объясним. Начиная с ЛПЭ ≈ 5 кэВ/мкм, плотность актов ионизации становится достаточной для осуществления одной частицей нескольких актов ионизации на размере хромосомы и появления самого грозного типа поломок – двойных, практически нерепарируемых разрывов ДНК, т.е. неремонтируемых хромосомных aberrаций. С увеличением ЛПЭ число таких событий постоянно растет, увеличивая значение ОБЭ. После достижения ЛПЭ ≈ 100 кэВ/мкм плотность актов ионизации на треке частицы в критической структуре клетки, скажем в хромосоме, уже столь велика, множественных разрывов столь много, что летальный исход для клетки уже обеспечен. Дальнейшее увеличение ЛПЭ и, соответственно, плотности актов ионизации приводит лишь к бессмысленным затратам энергии, что формально и определяет начало уменьшения ОБЭ после

достижении значения ЛПЭ ≈ 100 кэВ/мкм. Стоит также отметить (и это легко видеть на рис. 5), что ОБЭ зависит не только от ЛПЭ и свойств облучаемого объекта, но и от выбранного критерия (показателя) оценки: чем ниже выживаемость, принятая в эксперименте для оценки ОБЭ, тем ниже ОБЭ.

Высокие ЛПЭ позволяют также преодолевать радиорезистентность опухоли, обусловленную ее гипоксией. Высокая плотность актов ионизации в объеме клетки, обеспечивает появление столь большого количества свободных радикалов и перекисей, что их полная рекомбинация оказывается невозможной даже в условиях гипоксии. Оставшаяся часть свободных радикалов и перекисей, взаимодействуя с молекулами клетки, приводит, как уже упоминалось, к их гибели. На рис. 5 представлена зависимость относительной кислородной эффективности (ОКЭ) от ЛПЭ. ОКЭ при использовании редкоионизирующих излучений достигает величины 3, т.е. облучение гипоксических клеток втрое менее эффективно, нежели хорошо оксигенированных, а при ЛПЭ ≈ 100 кэВ/мкм становится равным единице, т.е. при таких ЛПЭ наличие или отсутствие кислорода в облучаемом объекте перестает влиять на результат облучения. Таким образом, использование плотноионизирующих излучений позволяет преодолевать радиорезистентность опухолей, обусловленную не только неадекватным клеточным циклом, но и гипоксией.

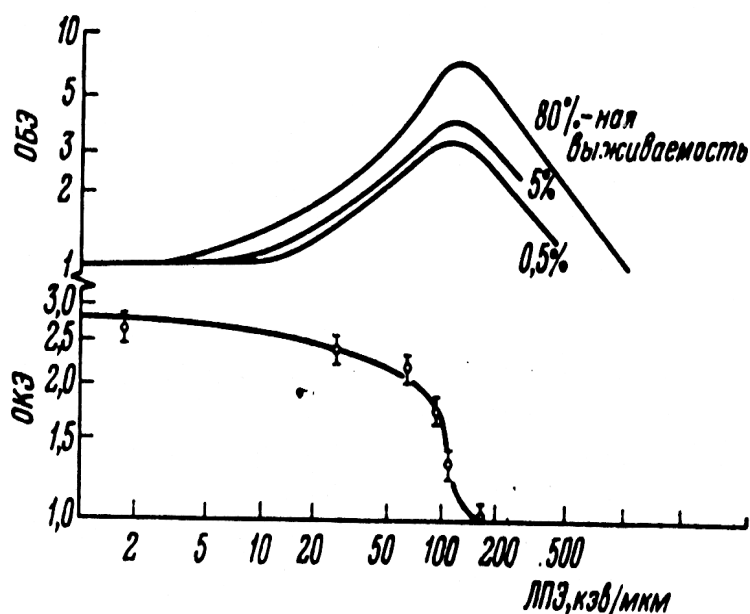


Рис. 5. Изменение ОБЭ и ОКЭ в зависимости от ЛПЭ

Следует заметить, что кривые на рис. 5 отражают результат лишь одного выполненного на пучках ускоренных ионов углерода эксперимента из громадного множества подобных радиобиологических исследований. Поэтому рис. 5 следует рассматривать лишь как качественную иллюстрацию характерного хода кривых ОБЭ и ОКЭ как функций ЛПЭ.

Подобные исследования активно продолжаются, база данных пополняется, и мы вернемся к этому вопросу в главе 3. 1.

Отметим еще два крайне важных обстоятельства, повышающих результативность применения плотноионизирующих излучений в дистанционной лучевой терапии. Без понимания этих обстоятельств все вышеизложенное вызывает естественный вопрос: не эквивалентно ли повышение ОБЭ плотноионизирующих излучений, а затем формальное умножение поглощенной дозы на ОБЭ простому повышению поглощённой дозы при использовании редкоионизирующих излучений? Если эквивалентно, зачем тогда вообще использовать плотноионизирующие излучения? Ведь можно просто повысить поглощенную дозу редкоионизирующего излучения. К сожалению, во многих публикациях, посвященных нейтронной и ионной терапии, этот вопрос не ставится и два важнейших приведенных ниже соображения не рассматриваются.

1. Для тех клеток или их коллективов (опухолей), в которых процессы репарации, процессы ремонта даже одиночных ионизационных поломок в критических структурах при облучении редкоионизирующими излучениями протекают слабо, в которых подавляющая часть сублетальных и потенциально летальных одиночных повреждений переходит в летальные, повышение ЛПЭ при облучении плотноионизирующими излучениями почти не увеличивает ОБЭ (рис. 6 [16,17]). Одиночных поломок, вызванных редкоионизирующими излучениями, уже оказалось достаточно для гибели большинства таких клеток. Иными словами, для тканей, где отсутствуют признаки радиорезистентности, в том числе для здоровых нормальных тканей облучение плотноионизирующими излучениями практически не увеличивает вероятность гибели клеток. Она уже и так велика. Феномен, невероятно важный для лучевой терапии: облучение плотноионизирующими излучениями позволяет увеличить биологический отклик в радиорезистентной опухоли, **т.е. именно в тех тканях, где это необходимо**, практически не увеличивая биологическую дозу в здоровых тканях и, соответственно, риск их переоблучения.

2. ЛПЭ и ОБЭ, как уже отмечалось, возрастают по мере уменьшения энергии ионов, т.е. по мере более глубокого проникновения излучения в живой объект. Таким образом, ЛПЭ и ОБЭ достигают максимального значения **именно там, где это необходимо** – не в транзитных здоровых тканях, а в мишени (опухоли).

Впервые лучевая терапия столкнулась с применением плотноионизирующих излучений (нейтронов) в 30-х годах прошлого века. Несмотря на выполненные к 1936 г. в Беркли (США) предварительные сравнительные радиобиологические исследования эффектов рентгеновского и нейтронного облучения [18], клинические результаты применения нейтронов в Беркли доктором Робертом Стоуном (Robert

Stoun) в 1937-1943 гг. [19,20] оказались обескураживающими. При лечении группы из 249 инкурабельных (за исключением одного) онкологических больных был достигнут более высокий, чем при облучении рентгеном, успех в резорбции опухолей. В то же время, серьезные лучевые повреждения окружающих здоровых тканей явились основной причиной гибели большинства пациентов. Вероятно, предварительные радиобиологические исследования и/или дозиметрия потоков нейтронов оказались некорректными. Клинические исследования с использованием нейтронов были прекращены (на 30 лет!), но впервые было отчетливо показано, что биологический эффект зависит не только от величины поглощенной дозы, но и от характера ее подведения. Более точно – от количества актов ионизации, осуществляемых частицей в критическом объеме клетки, например, на коротком участке хромосомы.

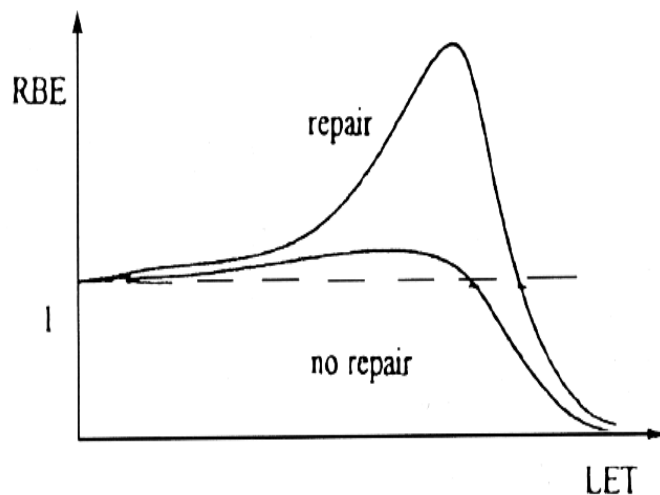


Рис. 6. Сравнение зависимости ОБЭ (RBE) от ЛПЭ (LET) для активно ремонтируемых (радиорезистентных, верхняя кривая) и плохо ремонтируемых (нижняя кривая) клеток)

Суммируя изложенное в этой главе, отметим следующее.

1. В лучевой терапии гибель злокачественных клеток и резорбция (локальный контроль) опухоли обусловлены ионизацией молекул в различных структурах клетки под действием редкоионизирующих (ускоренные электроны, фотоны разных энергий, ускоренные протоны) и плотноионизирующих (нейтроны, π -мезоны, ионы, тяжелее протонов) излучений.

2. Плотноионизирующие излучения, обладающие высокими значениями ОБЭ, являются эффективным инструментом лучевой терапии при лечении радиорезистентных опухолей.

3. Поэтому со второй половины прошлого века ведутся активные исследования по применению в лучевой терапии нейтронов, пи-мезонов и тяжелых ионов, по ряду причин наиболее целесообразно использовать многозарядные ионы углерода.

4. В то же время, поскольку ОБЭ зависит не только от типа излучения, но и от свойств облучаемого объекта, продвижение терапии с использованием плотноионизирующих излучений в клиническую практику осуществляется сравнительно медленно, т.к. требует длительных, скрупулезных радиобиологических и клинических исследований для создания базы данных – зависимость ОБЭ от локализации, этимологии, стадии и других характеристик злокачественных новообразований. В качестве иллюстрации неспешности внедрения ионной терапии в практическое здравоохранение приведем две цифры: к 2016 г. было сооружено 65 клинических центров протонной и ионной терапии, и лишь в 10 из них (как правило, наряду с протонами) используются пучки ионов тяжелее протонов.

Часть 2

ФИЗИКО-ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Как уже отмечалось, лучевая терапия традиционно делится на два кластера: контактная лучевая терапия¹⁵ (internal radiation therapy) и дистанционная лучевая терапия (external radiation therapy). В первом случае источник ионизирующего излучения размещается либо на поверхности тела (аппликационный метод), либо вводится в естественную полость организма (внутриполостное облучение), либо – внутрь ткани (внутриклеточное облучение). При дистанционной лучевой терапии источник излучения находится вне тела больного. Масштабы использования в здравоохранении каждого из этих кластеров сильно различаются. По данным Американского противоракового общества (American Cancer Society) [5] контактная терапия в США использовалась лишь в 12% случаев лучевого лечения. Каждое из этих направлений лучевой терапии имеет свою историю, свою стратегию и характерные этапы развития, использует, как правило, разные технические приемы и устройства для генерации ионизирующих излучений и для проведения облучения.

Термин конвенциональная (традиционная) лучевая терапия стал активно употребляться во второй половине двадцатого века, когда наряду с рентгеновским, фотонным и электронным излучениями начались исследования по клиническому применению пучков ускоренных протонов, более тяжелых ионов, π -мезонов¹⁶ и нейтронов. Несмотря на то, что с конца прошлого века эта группа излучений (общее название этих частиц – адроны) все шире внедряется в практическое здравоохранение, термин «конвенциональная лучевая терапия» сохранился и определяет использование рентгена, фотонов и электронов, а при применении в лучевой терапии адронов применяется термин «адронная терапия (hadron therapy)».

В Части 2 рассматривается конвенциональная дистанционная лучевая терапия – ее история, основные вехи развития, аппаратные, технологические и методические аспекты ее использования.

Глава 2.1. Краткий исторический очерк

Начало дистанционной лучевой терапии следует отнести к самому концу XIX столетия, когда после великого открытия Вильгельма Конрада Рентгена (Wilhelm Conrad Röntgen) в 1895 г. X-лучей уже в 1896–98 гг. были проведены облучения поверхностных новообразований. История

¹⁵ Часто используется термин брахитерапия; от brachy (греч.) – короткий

¹⁶ По ряду причин использование пи-мезонов в лучевой терапии сегодня признано нецелесообразным, и мы не будем больше к ним возвращаться.

открытие достаточно любопытна и на ней стоит остановиться. Свечение кристаллов платиносинеродистого бария под действием лучей катодной трубки В.К. Рентген не только увидел 8 ноября 1895 г. в своей лаборатории Университета в г. Вюрцбург, но и оценил. Любопытно, что подобные явления – свечение экранов и непонятные полосы на фотопластинках под действием катодных лучей замечали и ранее. Но преподаватель Бакинского реального училища Е.С. Каменский и профессор И.П. Пулюй в г. Праге не придали этому значения [8]. Действительно, как сказал Луи Пастер: «Случай выбирает подготовленный ум». Не менее интересно и то, что по воле случая об открытии впервые известила венская газета «Die Press» 5 января 1896 г. и лишь 23 января 1896 г. В.К. Рентген выступил с научным докладом об открытии X-лучей на заседании местного научного общества. В России впервые рентгеновские снимки были сделаны уже в январе 1896 г. Первую рентгеновскую установку, на которой это было выполнено, изготовил (малоизвестный факт) изобретатель радио Александр Степанович Попов.

В.К. Рентген был не только выдающимся ученым – первооткрывателем. Это был человек высочайших моральных принципов. Весь мир уже называл новое излучение рентгеновскими лучами, а В.К. Рентген до конца своей жизни (1923 г.) именовал его X-лучами. Нобелевскую премию по физике (кстати, первую в этой области науки), присужденную ему в 1901 г., он целиком передал Вюрцбургскому университету. Он отклонил звание академика Прусской Академии наук, звание дворянства, различные ордена. Заявив, что открытие принадлежит всему человечеству, отказался патентовать его.

К сожалению, возможность облучать сколь-либо глубоко расположенные опухоли рентгеновскими лучами с энергией до 250 кЭВ крайне ограничена. Максимум поглощенной дозы приходится на поверхность тела (рис. 7, кривая 1), уже на глубине 2-3 см доза падает вдвое, глубже 4 см доза падает до долей процента от максимума¹⁷. Боковое рассеяние излучения в тканях велико. Все это приводит к сильному облучению здоровых тканей на пути к опухоли и сбоку от нее, доза в опухоли ограничивается допустимой дозой на кожу, а она невелика. Тем не менее, рентгеновское облучение и сегодня широко применяется для облучения поверхностно расположенных опухолей (рис. 8). В то же время, уже в начале прошлого века было ясно, что необходим поиск новых типов излучений, позволяющих «доставать» более глубоко расположенные опухоли. Помимо этого понятного и не требующего дополнительных разъяснений поиска глубоко проникающих типов излучения, который

¹⁷ Участок кривой 1 на рис. 7 на глубине более 6 см не показан; он простирается на десятки сантиметров, поглощенная доза на этом участке невелика, но именно эта, предварительно отфильтрованная часть излучения используется в рентгеновской диагностической аппаратуре.

завершился лишь во второй половине прошлого века, вся история развития лучевой терапии сводилась к решению двух стратегических задач [21]:

- снижение лучевой нагрузки на здоровые ткани путем уменьшения дозы в них и/или уменьшения объемов неизбежно облучаемых здоровых тканей;
- повышение дифференцированности отклика на облучение злокачественных и здоровых тканей путем увеличения радиочувствительности злокачественных клеток и/или уменьшения радиочувствительности доброкачественных, а также путем использования (о чем уже упоминалось) плотноионизирующих излучений.

Рассмотрим, почему столь важна первая задача и как она решалась, а ко второй – вернемся позже, в части 3, рассматривая адронную терапию.

Почему столь важно уменьшить лучевую нагрузку на здоровые ткани? Первая причина очевидна: переносимость лечения и в период облучения и после него лучше, постлучевые осложнения носят более легкий характер, их число уменьшается. Не менее важна (а с точки зрения результативности лечения – ликвидации опухоли – более важна) другая причина. Доза на опухоль практически всегда ограничивается лучевой нагрузкой на здоровые ткани [22]. Любые попытки поднять дозу в опухоли приводят к росту дозы и в здоровых тканях на пути излучения, растет число и тяжесть постлучевых осложнений. Возможность снизить дозу в здоровых тканях позволяет поднять дозу в опухоли, что кардинально увеличивает вероятность ее разрушения (резорбции): подъем дозы в опухоли на 1% увеличивает вероятность резорбции опухоли, или уже упомянутого в главе 1.3 локального контроля опухоли (ЛКО) на 2÷4%.

Столь сильная зависимость ЛКО (фактически – гибели клеток) от дозы хорошо иллюстрируется ходом (крутизной) кривых на рис. 2. Таким образом, подъем дозы в опухоли, скажем, на 10% приведет к увеличению ЛКО на 20÷40%, и если до эскалации дозы ожидался, к примеру, успех при лечении 50 больных из 100, то после ее подъема ЛКО будет достигать 60-70 больных. Именно этим определяется невероятная важность любых продвижений в решении первой задачи – снижение лучевой нагрузки на здоровые ткани. Вплоть до 1951 г. дистанционная лучевая терапия использовала лишь рентгеновское излучение. Тем не менее, в этот период (1920÷1930 гг.) был открыт и достоверно подтвержден крайне важный феномен – многократное, распределенное во времени (фракционированное) облучение действует на опухоль гораздо эффективнее, чем однократное. Это открытие в двадцатые годы прошлого века было сделано на интуитивном уровне и лишь позже получило свое объяснение [23].

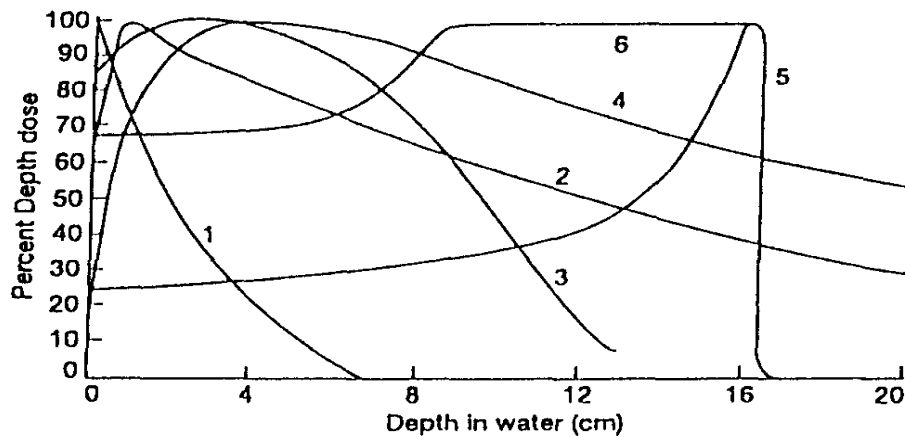


Рис. 7. Глубинные дозовые распределения различных типов излучения: 1 – рентгеновское излучение, $E=140$ кэВ; 2 – гамма-излучение ^{60}Co , $E=1,17\text{МэВ}$ и $E=1,33\text{МэВ}$; 3 – пучок электронов, $E=25$ МэВ; 4 – тормозное излучение, $E=25$ МэВ; 5 – монохроматический протонный пучок $E=160$ МэВ (кривая Брэгга); 6 – модифицированная кривая Брэгга, энергетический спектр пучка модифицирован для равномерного облучения мишени протяженностью по глубине от 9 см до 16 см.

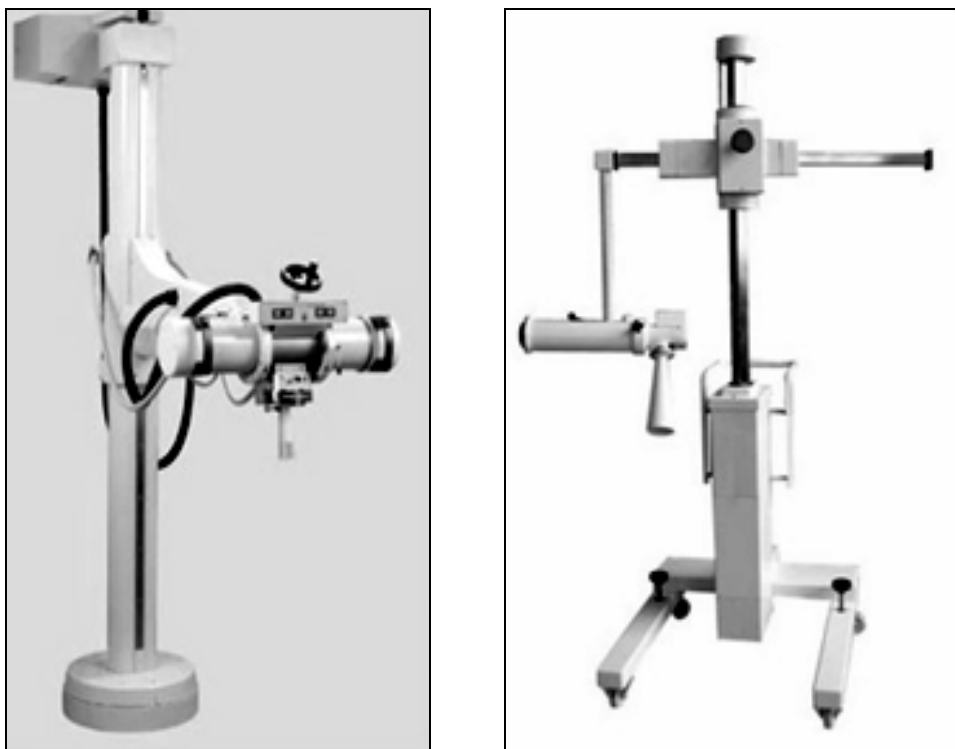


Рис. 8. Современные рентгеновские установки для лучевой терапии.

Как уже отмечалось в главе 1.2, этот эффект связан, в основном, с различной радиочувствительностью клетки в различные циклы её развития, а также с худшей репарационной способностью злокачественных

клеток, по сравнению с доброкачественными¹⁸. Многократное облучение позволяет облучить практически все злокачественные клетки в периоды их максимальной радиочувствительности – те или иные фракции облучения «застают» клетки именно в эти, стохастически разбросанные во времени, периоды. Перерывы между фракциями также идут на пользу – доброкачественные клетки, как мы уже отмечали, обычно восстанавливаются в эти паузы лучше злокачественных.

Первый серьезный прорыв в решении задачи уменьшения лучевой нагрузки на здоровые ткани произошел в 1951 г., когда впервые для дистанционного облучения доктор Гарольд Джонс (Harold Jones) в Канаде использовал новый источник гамма излучения – ^{60}Co , генерирующий пучок фотонов с двумя энергиями – 1,17 и 1,33 МэВ (рис. 7, кривая 2 и рис. 9). Подобная техника начинает активно использоваться в радиологических отделениях во всем мире, в том числе и в России [23].

Через шесть лет новый триумф – в Стенфордском госпитале устанавливается первый медицинский линейный ускоритель электронов (ЛУЭ, рис. 10), генерирующий два вида излучения: пучки быстрых мегавольтных электронов (рис. 7, кривая 3) и пучки быстрых фотонов, так называемое «тормозное излучение» (рис. 2, кривая 4). Сегодня используются пучки электронов и мегавольтные фотоны с энергиями от 6 до 20 МэВ. Чем выше энергия излучения, тем меньше рассеяние фотонов и электронов, тем меньше облучаются здоровые ткани, лежащие сбоку от направления облучения.

Сравнение на рис. 7 кривых 1 (рентгеновское излучение) с кривыми 2, 3, 4 (пучки электронов и мегавольтные фотоны) показывает: все лучше и лучше удается защитить здоровые ткани на пути к опухоли, максимум дозы сдвигается в глубину, но ситуация за опухолью оставляет желать лучшего – тормозное фотонное излучение (рис. 7, кривая 4) пронизывает практически все тело человека, хотя доза с глубиной падает. 1950÷1970 гг. – период триумфального пополнения арсенала лучевой терапии радиоактивными источниками гамма излучения и линейными ускорителями электронов [24, 25, 26]. Сфера применения лучевой терапии кардинально расширяется, а клинические результаты облучения многократно улучшаются. Сегодня в мире работает более 10 тысяч ЛУЭ с энергиями тормозного излучения 4÷20 МэВ, и именно они являются основным аппаратом современной дистанционной лучевой терапии [27]. ЛУЭ (рис. 11) постоянно совершенствуются, а установки, уже размещенные в клиниках, периодически раз в несколько лет заменяются на более современные.

¹⁸ К сожалению, последнее качество не распространяется на радиорезистентные опухоли.



Рис. 9. Современная лучевая установка на базе радионуклида ^{60}Co .

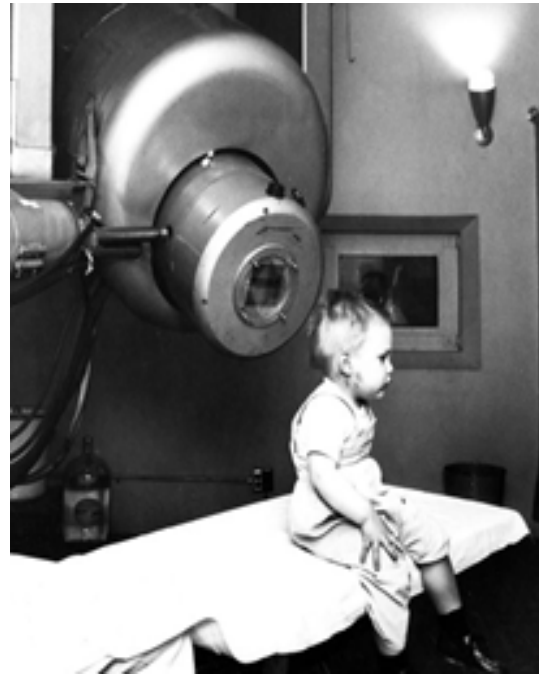


Рис. 10. Первый линейный ускоритель электронов в Стенфордском госпитале, г. Сан-Франциско, США.



Рис. 11. Общий вид современного линейного медицинского ускорителя электронов.

Необходимо остановиться на еще одном важном продвижении в дистанционной лучевой терапии, произошедшем в самом начале использования источников фотонного и электронного излучения (^{60}Co , ЛУЭ). К середине 60-х годов прошлого века в дистанционной лучевой терапии, использующей тормозное излучение и пучки электронов, окончательно устоялась и наряду с принципом фракционирования дозы стал классическим способом облучения больного: больной в положении лежа размещается на столе лучевой установки, а источник излучения поворачивается (ротируется) вокруг него в вертикальной плоскости. Именно так осуществляется сегодня многопольное (с любых направлений) облучение практически всех глубоко расположенных опухолей. Опухоль облучается с разных

направлений, получает максимально возможную дозу, а доза в транзитных тканях «размазывается» по разным их участкам, оказывается заметно ниже, чем в опухоли, и не наносит серьезного ущерба здоровым органам и структурам. Существуют еще, по крайней мере, две важных причины облучения больного в положении лежа. Во-первых, в этом положении синтопия (взаиморасположение) опухоли, различных органов и структур тела наиболее стабильна и воспроизводима от фракции к фракции. Во-вторых, в силу этого практически вся интроскопическая аппаратура (КТ, МРТ, гамма-камеры и т.п.) сконструирована и сориентирована на изучение (топометрию) лежащего больного. В то же время синтопия всех структур тела при изменении его положения (скажем из положения лежа в положение сидя) кардинально меняется. Бессмысленно выполнять топометрию в положении лежа, а облучать в положении сидя. Ротация источника фотонов ^{60}Co и пучка электронов (ЛУЭ) в вертикальной плоскости вокруг лежащего больного оказалась технически не очень сложной и практически сразу после появления этих источников излучения была решена. Эта манера облучения стала классической. Все попытки ревизии принципа «проводим и топометрию, и облучение больного в положении лежа» оканчивались неудачно. Характерный пример такой многолетней и неудачной попытки ревизии этого принципа мы приведем в главе 3, излагая историю протонной лучевой терапии.

Внедрение новой лучевой техники не обошлось без трагических эпизодов. Самым драматичным является, пожалуй, переоблучение в 1985÷1987 гг. шести больных на ЛУЭ Therac, поставленных в разные госпитали США канадской фирмой Atomic Energy of Canada Limited. Четверо больных погибли от доз, превышающих назначенные в десятки раз из-за ошибок компьютерного управления. Свою роль сыграли как плохое программное обеспечение, так и человеческий фактор. Все 11 ЛУЭ Therac в 1987 году были отозваны.

В России общемировой этап производства и внедрения в здравоохранение ЛУЭ был полностью проигнорирован. Произошло это не без определенного нажима ряда лидеров отечественной медицины. Сработала их естественная неудовлетворенность плохим оснащением клиник уже привычным и необходимым для лечения больных оборудованием предыдущих поколений. Тезис «больных нужно лечить сейчас, деньги нужны на это, и их нельзя тратить на разработку пока еще не проверенной временем техники» возобладал. Голоса тех, кто призывал думать не только о сегодняшнем дне, услышаны не были [27]. Надо сказать, что с 1960-х–1970-х годов начинается резкое отставание страны в производстве не только лучевой, но и всей медицинской техники, и именно поэтому мы сегодня имеем то, что имеем – идет зачастую бессистемная и не всегда оправданная закупка дорогостоящей зарубежной

медицинской техники, в том числе ЛУЭ. Последние двадцать лет окончательно добились отечественное производство этой продукции.

Во второй половине XX века физикам и клиницистам удастся сделать еще один шаг – решить проблему вынужденного облучения здоровых тканей, лежащих за опухолью. Применение адронов – пучков ускоренных протонов и более тяжелых ионов высоких энергий сводит к нулю лучевую нагрузку в этой зоне (рис. 7, кривые 5 и 6). Адронную лучевую терапию мы подробно обсудим в Части 3.

Завершая историю развития конвенциональной дистанционной лучевой терапии, необходимо отметить, что в ее успехах (так же как и в успехах всего здравоохранения) громадную роль сыграл поражающий воображение прогресс лучевой диагностики и информационных технологий (ИТ). Буквально за пару десятилетий во второй половине двадцатого века в клиническую практику входят компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография, магниторезонансная томография, УЗИ. Без этой интроскопической аппаратуры, присущей ей точности, разрешающей способности, достоверности, применение современных аппаратов дистанционной лучевой терапии оказалось бы попросту невозможным. Мы не смогли бы на первом из трех канонических этапов лучевой терапии¹⁹ (сбор данных о пациенте – топометрия) точно описать (изобразить) геометрию мишени, и синтопию окружающих ее органов и структур в зоне интереса. Информационные технологии, решающие сегодня массу задач в организации любого лечения и в самом лечении, абсолютно незаменимы и на втором этапе лучевого лечения – дозно-анатомическом планировании облучения. Лучевой терапевт и медицинский физик, используя мощные компьютерные платформы и высокоинтеллектуальное программное обеспечение (ПО), получили возможность быстро разрабатывать виртуальные планы облучения для конкретного случая, выбирать наилучший вариант плана, оптимизировать его по ряду количественных критериев (равномерность или намерено заданная неравномерность дозы в мишени, минимизация лучевой нагрузки на здоровые ткани, сведение к нулю лучевой нагрузки на критические органы и структуры и т.п.). Роль этих первых двух этапов лучевого лечения, их качественное выполнение не менее важны для получения успешного результата – ликвидации опухоли, чем адекватная плану реализация третьего этапа – собственно облучения.

В заключение главы хочется отметить три важных обстоятельства.

1. Сегодня дистанционная лучевая терапия использует практически все пригодные для этой цели типы излучений, и пополнение ее «арсенала», пожалуй, завершено.

¹⁹ Лучевое лечение всегда включает три этапа: сбор данных о пациенте – топометрия, дозно-анатомическое планирование облучения и собственно облучение. Более подробно – в следующей главе.

2. Мнение, что применение новых типов излучений уменьшает роль уже используемых, ошибочно. История подтверждает тот факт, что все вошедшие в рутинную практику типы излучений, начиная с рентгеновского, определив свою нишу использования, по-прежнему успешно применяются.

3. Роль современной интроскопической техники и информационных технологий в прогрессе лучевой терапии невероятно высока.

Глава 2.2. Технологии дистанционной лучевой терапии

За более чем столетнюю историю лучевой терапии выработан определенный последовательный порядок проведения лучевого лечения, состоящий из трех этапов: топометрия²⁰ или сбор данных о пациенте анатомическое планирование и собственно облучение. Здесь, наверное, еще раз уместно заметить, что бытующее зачастую представление о том, что прогресс лучевой терапии обязан лишь пополнению и развитию типов и источников излучений, ошибочно. Современная лучевая терапия невозможна без использования в каждом из трех перечисленных нами этапов современных диагностических средств, компьютерной техники и технологий и, лишь затем, того или иного источника излучения. Все эти средства явились результатом исследований в области фундаментальной физики, причем переход результатов этих исследований из фундаментальной науки в практическое здравоохранение происходил и происходит достаточно быстро [21]. Остановимся на цели каждого из трех этапов лучевого лечения. После того, как установлен диагноз, выбрана общая стратегия лечения²¹ и установлена необходимость лучевого лечения, выполняется первый этап предлучевой подготовки – топометрия. При современной технологии лучевого лечения уже перед проведением этого первого этапа предлучевой подготовки больной (или часть тела больного) достаточно жестко, но комфортно фиксируется (иммобилизируется) на деке (столе) диагностической установки. Для этого используется целый ряд средств: быстротвердеющие под действием тех или иных факторов (нагрев с последующим охлаждением, ультрафиолетовое облучение и т.п.) пластмассовые сетки, быстро застывающая пена, металлические рамки (как правило, для фиксации головы) и т.п. Это же индивидуальное фиксирующее устройство затем используется при проведении последнего этапа лучевого лечения – при фракционированном облучении. На первом этапе предлучевой подготовки определяется так называемая клиническая мишень (рис. 12) и планируемый объем облучения мишени – объем, который будет

²⁰ От *topicos* (греч.) – место. В России этот термин ввел впервые С.А. Бальтер.

²¹ Выбор одного из трех методов: хирургии, химиотерапии, лучевой терапии, самостоятельно или в сочетании, последовательность их проведения и т.п.

затем радикально облучен, включающая видимый²² объем распространения опухоли, область ее клинического распространения²³, пути лимфооттока, области профилактического облучения²⁴.

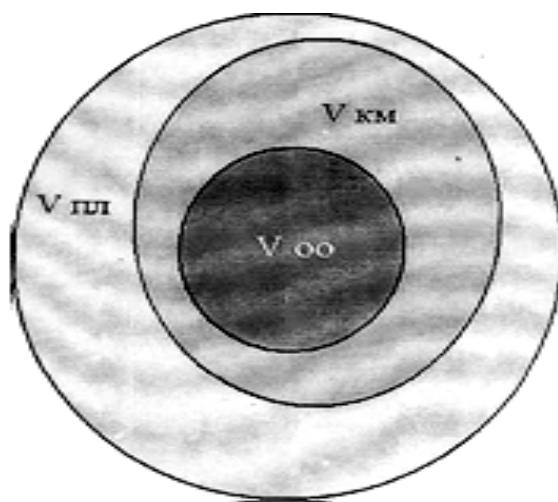


Рис. 12. Структурная схема облучаемой мишени:

V_{oo} – определяемый (визуализируемый) объем опухоли; $V_{км}$ – объем клинической мишени (V_{oo} + объем, где возможно наличие злокачественных клеток + пути лимфооттока + профилактический облучаемый объем); $V_{пл}$ – планируемый объем облучения мишени ($V_{км}$ + неточности лучевой установки + смещение больного в фиксирующем устройстве + произвольное изменение синтопии внутренних органов и структур).

Исследуется также геометрия и взаиморасположение (синтопия²⁵) прилегающих к мишени здоровых тканей, органов и структур, так называемая зона интереса – область, которая неизбежно окажется или может оказаться облученной. Исследование зоны интереса абсолютно необходимо, т.к. дозу в этой области нужно не просто минимизировать, а минимизировать избирательно, поскольку радиочувствительность здоровых тканей, структур и органов, их толерантность (переносимость облучения) сильно различается, и это обстоятельство зачастую оказывается решающим при выборе плана облучения. Объективность и точность описания мишени и зоны интереса, которые достигаются, вообще говоря, очень не просто и, иногда, с применением всего современного арсенала диагностических средств (многоаппаратное исследование),

²² Сравнительно просто (например, с помощью рентгеновской компьютерной томографии) визуализируемый объем.

²³ Объем либо не визуализируется вовсе, либо визуализируется с помощью достаточно сложных диагностических средств и методов.

²⁴ Наиболее вероятные, известные из практики лечения тех или иных локализаций опухоли области ее распространения (продолженного роста).

²⁵ От *syn* (греч.) – вместе и *topicos* (греч.) – место.

являются важнейшими факторами успеха лучевого лечения [27]. Более подробное описание методов предлучевой подготовки и используемых при этом интроскопических средств выходит за рамки настоящего пособия. Мы можем лишь адресовать читателя к публикации [29]. В то же время, говоря о многоаппаратной (multimodalities, англ.) предлучевой подготовке – топометрии необходимо сделать следующее замечание. Каждый из используемых аппаратов и методов: рентгеновская техника (рентгеноскопия, рентгеновский компьютерный томограф, рентгеновский симулятор или комбинация рентгеновского симулятора с рентгеновским компьютерным томографом), магнитно-резонансный томограф, ультразвуковой аппарат, однофотонный гамма-сканер, позитронно-эмиссионный томограф и пр. – работают на разных физических принципах и, соответственно, исследуют разные характеристики (нормальные и патологические) биологического объекта. Так, например, в целом ряде случаев коллектив злокачественных клеток может ещё не изменить (или слабо изменить) свою способность ослаблять поток рентгеновских лучей по сравнению с доброкачественными клетками и визуализация всего объема опухоли на фоне здоровых тканей оказывается за пределами возможностей рентгеновской техники. Но даже на этой стадии развития опухоли обмен веществ злокачественных клеток может быть достаточно изменён, что легко наблюдается при использовании диагностических радионуклидных препаратов, которые избирательно накапливаются в опухоли, и гамма-сканера или позитронно-эмиссионного томографа, определяющих место их накопления. В злокачественных клетках может измениться содержание того или иного элемента (например, водорода) ихимизм его связей, что легко обнаруживается с помощью магнитно-резонансного томографа. Именно в силу того, что на разных стадиях развития злокачественных новообразований могут проявляться разные патологические изменения, их визуализация и описание мишени и зоны интереса оказываются максимально точными и, что крайне важно, объективными и полными при многоаппаратном исследовании с применением ряда диагностических средств, использующих различные физические принципы и, соответственно, реагирующих на различные патологические дефекты.

Мы уделили столь много внимания вопросу визуализации и описания мишени и зоны интереса в силу следующего обстоятельства. При сегодняшнем уровне развития техники лучевого лечения формирование дозового распределения любой заданной конфигурации является пусть не простой, но лучше решаемой задачей, нежели точная, объективная и полная визуализация и описание мишени.

Ситуация осложняется ещё и тем, что для получения оптимального результата лечения требуется, вообще говоря, неравномерное (в разных дозах) облучение различных частей (объёмов) мишени, которые мы

кратко описали выше. Поэтому именно в этом технологическом звене лучевого лечения – описании клинической (иногда употребляется термин – биологической) мишени сосредоточены сегодня, пожалуй, наиболее серьезные трудности, без решения которых реальное обеспечение конформности облучения оказывается проблематичным. Описание мишени является процедурой, где громадную роль играет так называемый человеческий фактор, поскольку лучевой терапевт использует при ее выполнении не только громадный коллективный накопленный опыт лечения, но и свой собственный.

После определения геометрии мишени осуществляется ее маркировка. Маркировать можно как границы мишени, так и какие-либо характерные точки (или зоны) внутри мишени или в зоне интереса. В качестве маркеров используются естественные костные ориентиры, несмываемые метки на коже, рентгеноконтрастные маркеры, внедряемые в устройства индивидуальной иммобилизации и т.п. На этапе облучения именно эти маркеры обеспечат правильный выбор направлений облучения по отношению к телу больного.

Полученная при топографии информация используется при втором обязательном этапе предлучевой подготовки – дозно-анатомическом планировании. На этом этапе при помощи достаточно сложных компьютерных технологий строятся возможные планы облучения и выбирается оптимальный (к критериям выбора мы еще вернемся), обеспечивающий выполнение главной задачи – в нужной дозе облучить все части мишени, избирательно минимизировав лучевое повреждение окружающих здоровых тканей и органов. Выбранный план облучения обычно (по крайней мере перед первым сеансом облучения) экспериментально проверяется на пучке излучения с той или иной степенью детализации сформированного дозового поля – промеряется суммарное дозовое поле, или дозовое поле с одного направления, или доза в выбранных точках дозового поля и т.п.

После этого этапа начинается собственно облучение больного. Стандартный курс облучения занимает обычно несколько недель. За этот период проводится от 24 до 36 сеансов (фракций) облучения. Поглощенная доза в мишени за весь курс облучения составляет, как правило, 60÷70 Гр и подводится почти всегда с нескольких направлений. Фактором, ограничивающим уровень дозы на мишень и диктующим большое число фракций и число направлений, с которых ведётся облучение, является обычно толерантность здоровых тканей, органов и структур, окружающих мишень. Здесь уместно повторить, что практика лучевой терапии уже доказала, что сравнительно незначительное (на 15÷20%) увеличение дозы в мишени заметно улучшает результаты лечения (частоту локального контроля опухоли). Поэтому задача повышения дозы в мишени при сохранении дозы в окружающих тканях всегда является крайне важной.

Больной облучается, как правило, в положении лежа на спине, причем в той же позиции, что и при проведении топографии на этапе предлучевой подготовки. На каждом современном лучевом аппарате существует специальная контрольная система (система позиционирования), обеспечивающая правильный выбор этой позиции. В нее обычно входят световые (лазерные) центраторы, определяющие фактически систему координат лучевой установки. Лазерные центраторы генерируют определенную, удобную для работы оператора совокупность световых пучков: луч, развертку луча в прямую линию в определенной плоскости, совокупность разверток лучей (например, квадрат или прямоугольник с изменяемой геометрией, визуализирующие форму поперечного сечения дозового распределения с того или иного направления) и т.п. Для окончательного позиционирования пациента используется также рентгеновская техника: пара – рентгеновская трубка и детектор (сегодня – как правило, цифровой) рентгеновского изображения. Оси рентгеновских центраторов, пересекаются в пространстве под прямым углом, причем одна из осей обычно совпадает с направлением рабочего пучка излучения (фотонного, электронного, протонного). В задачу оператора входит правильное, предусмотренное планом облучения совмещение следа лазерного луча (или лучей) или рентгеновской «картинки» с маркерами, о которых мы говорили ранее, описывая первый этап предлучевой подготовки- топографию. Лишь в случае корректного и точного контроля предусмотренной планом позиции пациента, и соответственно, мишени и зоны интереса на лучевой установке можно говорить о гарантированном и качественном выполнении плана облучения и о конформности облучения.

Полезно еще раз повторить, что существует по крайней мере две причины, диктующие практически во всех случаях проведение облучения больного в положении лежа. Во-первых, практически все диагностические средства, применяемые при топографии, ориентированы на исследование лежащего пациента. Поэтому при переводе пациента при облучении в иное положение (например, сидя) синтопия мишени и всех органов и структур, столь скрупулезно исследованная при топографии, практически всегда кардинально изменяется. Подчеркнем еще раз – изменится не ориентация объекта облучения в пространстве (и это особенно важно понимать), а взаиморасположение практически всех элементов внутри зоны интереса. Тщательно проработанный дозно-анатомический план облучения становится абсолютно неприложимым и бессмысленным для облучения сложного объекта, положение и геометрия элементов которого заметно изменились.

Вторая причина заключается в том, что «конструкция» человеческого тела и отдельных анатомических областей оказывается наиболее устойчивой в положении лежа. Именно поэтому на протяжении всего XX века инженерная стратегия разработки как медицинских диагностических

средств, так и средств облучения (источников и позиционером – устройств для размещения больного) была ориентирована на лежащего больного. Гораздо легче иммобилизовать (зафиксировать) с помощью различных современных технологий тело (или отдельные части тела) человека в положении лежа, нежели в ином другом. Воспроизводимость, повторяемость зафиксированной позиции тела также легче добиться если больной размещен лежа, а это крайне важно, учитывая, что облучение практически всегда проводится многократно и включает большое количество отдельных сеансов (фракций облучения). Непроизвольные движения в положении лежа – дыхание, сердцебиение и т.п., естественно, не прекращаются, но по крайней мере упорядочиваются и, скажем, моменты облучения и моменты снятия диагностической «картинки» могут быть синхронизированы с фазами этих движений. Отметим, что указанные нами обстоятельства определились не сразу, а в период более чем столетнего опыта разработки и использования диагностических средств и лучевых установок, и в силу этого вряд ли могут подвергаться ревизии. Именно поэтому практически все диагностические аппараты (рентгеновский компьютерный томограф, однофотонные гамма-камеры, позитронно-эмиссионный томограф, магниторезонансный томограф и т.п.) ориентированы на исследования лежащего больного, а подавляющая часть облучательских установок сконструирована таким образом, что источник излучения может поворачиваться (ротироваться), как правило, в вертикальной плоскости вокруг лежащего и зафиксированного больного.

Обсуждая технологии лучевой терапии, необходимо хотя бы упомянуть и дать общее представление о смысле термина, прочно вошедшего в практику лучевой терапии – гарантия качества облучения.

Термин «гарантия качества» (quality assurance, англ.) облучения определяет один из основополагающих принципов современной лучевой терапии. Именно уровень гарантии качества (ГК), обеспеченный в том или ином лучевом отделении, на том или ином каноническом этапе лучевого лечения, определяет технологичность лечения, надежность его корректного выполнения и, в конечном итоге, результат лечения. Под ГК понимаются все меры, которые последовательно предпринимаются для подведения запланированной дозы к мишени, при минимальной дозе в нормальных тканях и минимальном облучении персонала. Управление гарантией качества осуществляется путем создания и использования комплекса современных аппаратных, программных и методических средств и проведения целенаправленных административных и организационных мероприятий. ГК регламентируется постоянно совершенствующимися и возобновляемыми межнациональными и национальными протоколами, рекомендациями и т.п. Эти документы могут определять ГК как для процесса лечения в целом, так и для отдельных его этапов. Уровень ГК в решающей мере зависит от степени технической и технологической

оснащенности лучевого отделения. Принято считать, что существует 4 уровня ГК: от нулевого (самого примитивного), до третьего (наивысшего). Уровень ГК для разных этапов лучевого лечения в одном и том же лучевом отделении могут различаться. Так, например, качество топометрии может соответствовать третьему (высшему) уровню ГК, а этап дозно-анатомического планирования – лишь второму.

Подводя итог изложенному в этой главе, отметим следующее. Современная технология лучевого лечения включает три основных этапа – описание мишени и зоны интереса, дозно-анатомическое планирование и собственно облучение. На всех этих этапах используется большой спектр разнородных аппаратных средств (широкий арсенал диагностических средств, компьютерная техника и технологии для планирования облучения, различные типы лучевых установок), но в то же время все эти аппаратные средства и методики объединены единым стержнем – технологическим принципом обследования (топометрии) и облучения лежащего пациента. Этот принцип работы с неподвижно лежащим пациентом, объединяющий все этапы лучевого лечения и насчитывающий уже десятки лет, принес неплохие результаты, достаточно устойчив и консервативен. Любой, пусть даже очень совершенный диагностический или лучевой аппарат, сконструированный с нарушением этого принципа, вряд ли найдет заметную сферу (нишу) использования. В этом мы убедимся, в частности, рассматривая в части 3 историю развития протонной лучевой терапии.

Более подробное изложение содержащихся в этой главе соображений можно найти в [27÷31].

Глава 2.3. Дозовые распределения и конформность облучения

Ранее мы достаточно внимание уделили таким основополагающим принципам современной дистанционной лучевой терапии, как ставшими классическими трем этапам лучевого лечения, манере размещения и позиционирования больного, ротации источника излучения, фракционированию. Рассмотрим еще два важнейших понятия – дозовое поле и конформность облучения. Дозовое поле это пространственное распределение поглощенной дозы излучения в облучаемой среде, например, в облучаемой области тела больного. Часто используется термин дозовое (или дозное) распределение. Графически распределение дозы изображается изодозными кривыми (двухмерное изображение) или изодозными поверхностями (трехмерное изображение), представляющими собой совокупность точек, получивших одну и ту же поглощенную дозу. Как правило, каждой из изодоз присваивается относительный (в процентах) индекс. На рис. 13 представлено двухмерное дозовое распределение при использовании тормозного фотонного излучения (кривая 4 на рис. 7) для облучения опухоли кости бедра (пунктир, охваченный 90% изодозой в центре рисунка) с трех направлений. Цифрами 0,028; 0,419; 0,553

обозначены относительные доли суммарной дозы облучения, подводимые с каждого из направлений. Справа на рисунке видны клиновидные фильтры, используемые для компенсации кривизны поверхности тела и формы мишени и оптимизирующие суммарное дозовое распределение. Фактически клинья позволяют сдвигать начало кривой 4 на рис. 7и, соответственно, экстремум дозы на тех или иных участках поперечного сечения падающего на тело фотонного пучка. Внизу на рис. 13 пунктиром показано сечение крупного кровеносного сосуда, степень лучевого воздействия на который необходимо минимизировать. При облучении необходимо обеспечить хорошее совпадение формы изодозы высокого (90÷95%) уровня с границей мишени при хорошей (+7%÷-5%) равномерности дозы внутри мишени, быстрое падение дозы за границами мишени, и наконец, минимизацию дозы на окружающие мишень здоровые ткани, органы и структуры. Все это сравнительно хорошо удалось выполнить в рассмотренном примере. Удачное выполнение этих условий и определяется термином «конформное облучение». Необходимо ввести какие-то количественные характеристики, определяющие степень оптимальности выполнения этих условий. Отсутствие такого рода характеристик не позволяет при индивидуальном дозно-анатомическом планировании облучения выбрать наилучший план из множества возможных. Одной из основных количественных характеристик степени конформности является интегральная гистограмма доза-объем, вернее совокупность ряда таких гистограмм. Гистограммы доза-объем, наряду с другими характеристиками и графическими изображениями, получаемыми в процессе дозно-анатомического планирования (например, как на рис. 13 двумерное дозовое распределение, наложенное на анатомический срез зоны интереса), являются важными критериями оптимизации плана облучения. Используются два типа интегральных гистограмм доза-объем. Первый из них дает наглядное представление о равномерности облучения мишени и лучевой нагрузке на окружающие мишень здоровые ткани (рис. 14). По оси ординат отложен объем тела больного и обозначен объем клинической мишени (V мишени) По оси абсцисс отложена относительная (в процентах) поглощенная доза. Легко понять, что идеальной (но, к сожалению, невыполнимой) является гистограмма OABC. Мишень во всем объеме облучена в дозе 100%, лучевая нагрузка на окружающие объемы здоровых тканей отсутствует. Площадь OABE представляет собой уже реально возможную форму гистограммы. Площадь CBE количественно характеризует степень облучения здоровых тканей. Кривая BE позволяет количественно определить объем здоровых тканей, получивших ту или иную дозу облучения. Так, например, объем CF получил дозу от 50% до 100%, а объем EF – 50% и ниже. В задачу оптимизации плана входит минимизация площади CBE, и с этой точки зрения, гистограмма OABD характеризует более оптимальный план, нежели гистограмма OABE.

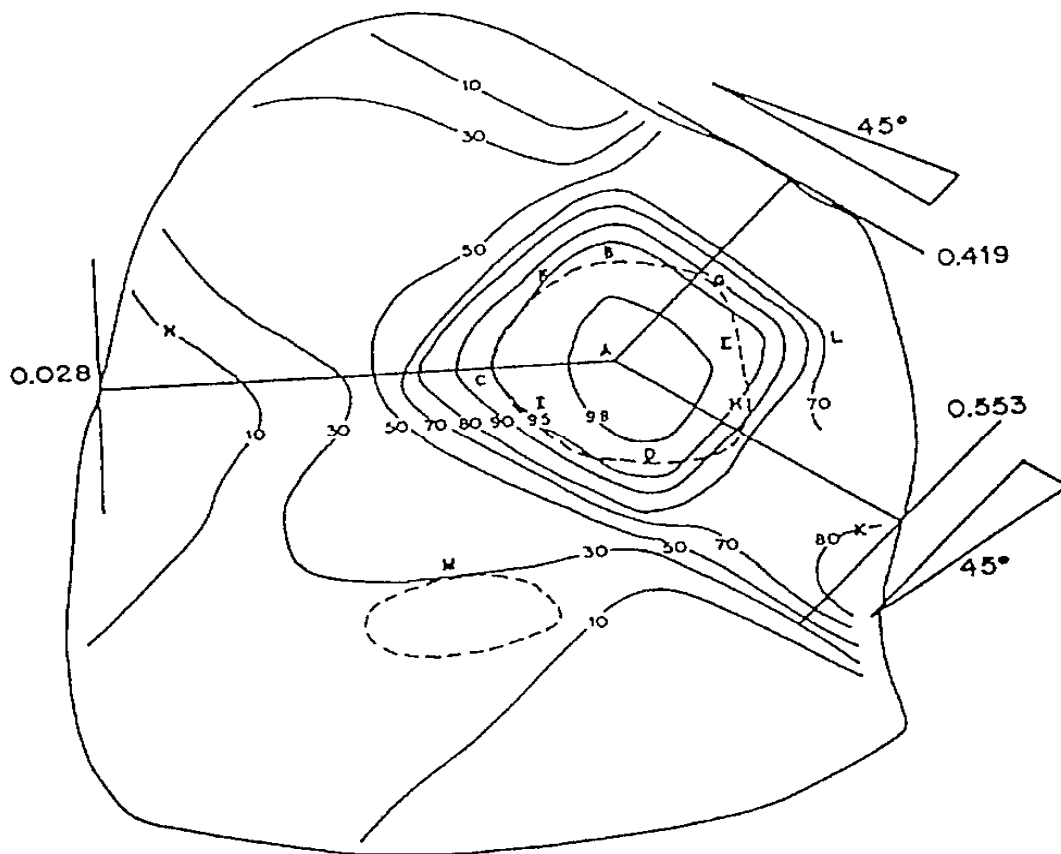


Рис. 13. Двухмерное дозовое распределение при использовании тормозного фотонного излучения (кривая 4 на рис. 7) для облучения опухоли кости бедра

Гистограмма доза-объем для всего тела, представленная на рис. 14, не является единственным показателем оптимальности плана. Мы уже упоминали, что различные здоровые ткани, органы и структуры обладают различной степенью толерантности (переносимости) к облучению. Толерантность органов и структур напрямую связана не только с дозой, поглощенной в них, но и с тем, какая доля (часть) органа или структуры получила эту дозу. Эти показатели толерантности достаточно хорошо известны из практики лучевой терапии. Лучевой терапевт, осуществляющий выбор того или иного плана облучения, вынужден оценивать не только объем здоровых тканей, получивших ту или иную лучевую нагрузку (дозу), но и анализировать степень лучевой нагрузки на радиочувствительные органы и структуры. Для количественной оценки степени облучения здоровых органов и структур существует второй тип гистограмм доза-объем для различных органов (рис. 15). Зачастую приоритет будет отдан плану, не являющемуся наиболее оптимальным с точки зрения гистограммы, представленной на рис. 14. Это произойдет в случае, если лучевая нагрузка на какой-либо из радиочувствительных органов (крупный кровеносный

сосуд, печень, костный мозг и т.п.) оказывается выше уровня его толерантности (кривая 2 на рис. 15).

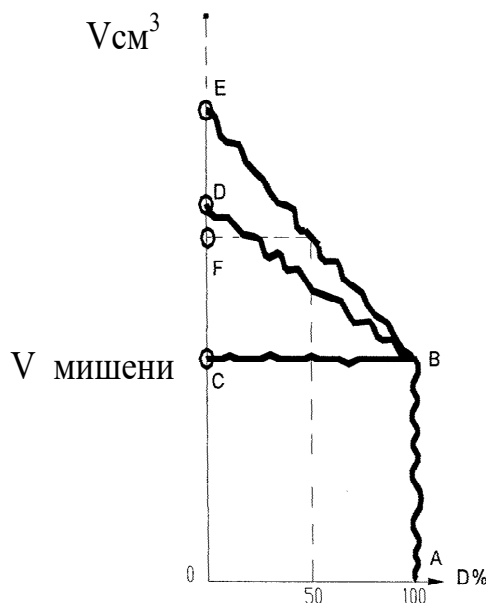


Рис. 14. Схематическое изображение гистограммы доза-объем для всего тела (пояснения в тексте)

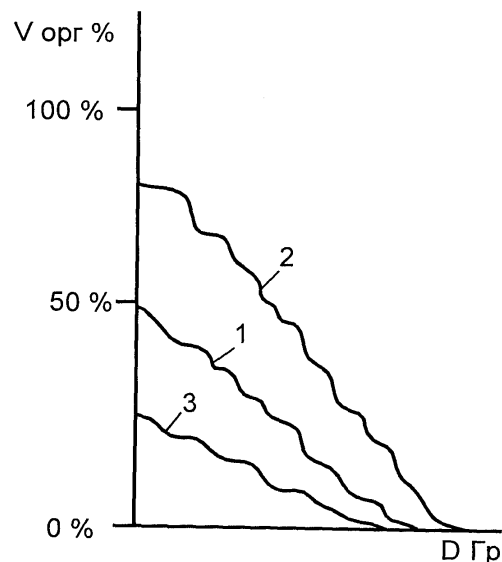


Рис. 15. Гистограммы доза-объем для органа, вовлеченного в поле облучения:

- 1 – гистограмма толерантности органа;
- 2 – недопустимый вариант облучения;
- 3 – допустимый вариант облучения

Таким образом, даже при наличии современной хорошей системы дозно-анатомического планирования (развитая компьютерная платформа, удачный пакет специальных и сервисных программ и т.п.) выбор оптимального индивидуального плана конформного облучения остается сложной задачей, которая решается тем успешнее, чем выше опыт и квалификация лучевого терапевта и чем лучше оснащено лучевое отделение диагностической (топометрической) техникой, различными источниками излучения и аппаратами для облучения.

Глава 2.4. Клиническая дозиметрия

Клиническая дозиметрия – область науки и практики, являющаяся важнейшей компонентой всех кластеров медицинской радиологии. Её основное назначение в лучевой терапии – подведение заданной дозы при ее заданном распределении к мишени (опухоли) при минимизации интегральной дозы в здоровых органах и тканях. Клиническая дозиметрия – это обширнейшая научная и методическая область, ее подробное описание выходит за рамки настоящего пособия. Здесь мы лишь очертим основные задачи клинической дозиметрии и перечислим основные используемые аппаратные дозиметрические средства.

Основными задачами клинической дозиметрии являются:

- измерение параметров медицинских фотонных, нейтронных, электронных и ионных (в т.ч. протонных) пучков;
- измерение дозовых полей (распределений поглощенной дозы) при воздействии ионизирующих излучений на фантом или больного;
- измерение поглощенной дозы в режиме реального времени при проведении лучевой терапии;
- исследование совместно с радиологами и клиницистами значений относительной биологической эффективности различных типов ионизирующих излучений при разных энергиях излучения и при разных клинических случаях (этимологиях, локализациях, стадиях и тому подобное злокачественных новообразований);
- измерение полей рассеянного излучения в каньонах лучевых установок и других помещениях радиологических отделений;
- проведение абсолютной дозиметрии (калибровки) детекторов и определение мониторной единицы (МЕ) – отношение величины поглощенной дозы к "приборной" единице (mV, mA и т.п.);
- проведение экспериментальных исследований при разработке и апробации новых медицинских технологий лучевой диагностики и терапии;
- разработка и развитие аппаратных средств и методов дозиметрических измерений.

В заключение главы перечислим основные типы детекторов и аппаратные средства, используемые в клинической дозиметрии:

- гомогенные или гетерогенные фантомы, моделирующие облучаемый объект;
- ионизационные камеры;
- калориметры;
- химические дозиметры;
- твердотельные дозиметры;
- фотопленочные дозиметры;
- сцинтилляционные дозиметры.

Современные радиологические отделения оснащаются целым рядом дозиметрической аппаратуры, перечисленной выше. На рис. 16 в качестве примера представлено фото современного гомогенного (водного) фантома, Этот прибор оснащается (комплектуется) набором детекторов поглощенной дозы. Он применяется для измерения вновь формируемых на лучевой установке дозовых распределений, для верификации (контроля) уже используемых дозовых распределений, калибровки и контроля штатных (используемых на лучевой установке) измерителей поглощенной дозы, для

процедуры, так называемой абсолютной дозиметрии. Под этой процедурой понимается сопоставление и периодический контроль отсчета штатных измерителей поглощенной дозы на лучевой установке с показаниями сертифицированных и стандартизированных средств измерения поглощенной дозы в её реальных единицах – греях. Гомогенный фантом представляет собой бак, заполненный водой. Излучение входит в фантом слева. Наверху бака размещены электромеханические прецизионные приводы перемещения (на фото закрыты кожухом) закрепляемых на них детекторов различных типов. Приводы могут осуществлять перемещение детекторов по трем взаимно перпендикулярным направлениям (вверх-вниз, влево-вправо, по оси излучения), последовательно сканируя дозовое распределение. Подобные современные системы работают on-line с компьютером, снабженным специальным ПО и осуществляют измерения в автоматическом или полуавтоматическом режиме. Роль этих систем – анализаторов дозового поля – особенно важна при разработке новых медицинских технологий и методик, требующих формирования дозовых распределений, адекватных клинической задаче.

Более подробно с вопросами, изложенными в этой главе, можно ознакомиться в [32÷34].

Часть 3

АДРОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Глава 3.1. Предпосылки использования адронов в лучевой терапии

Впервые преимущества использования пучков ускоренных протонов были сформулированы Р. Вильсоном (Robert Rathbun Wilson) в 1946 г. [12]. Эти преимущества связаны с особенностями проникновения пучка протонов в вещество, которые сводятся к следующему:

- место остановки частиц в определенном веществе однозначно связано с энергией частиц (Приложение Iи II), что позволяет остановить пучок на заранее заданной глубине, например, на задней границе облучаемой мишени (см. рис. 7, кривая 5);

- рассеяние протонов на электронах атомов меньше, чем у гамма-лучей; скажем, монохроматический пучок протонов²⁶ с энергией 120 МэВ остановится на глубине около 100 мм, и в месте остановки его диаметр увеличится лишь на 6 мм по отношению к диаметру пучка на входе в тело;

- ионизационные потери частиц (т.е. доза) возрастают по мере проникновения пучка в вещество и достигают максимума в месте остановки частиц, образуя так называемый пик Брэгга (см. рис.7, кривая 5). Пик Брэгга монохроматического пучка протонов узок – 2÷3 мм на полувьсоте, и подобным пучком облучать равномерно протяженные (по ходу пучка) мишени невозможно. Используя те или иные, зачастую непростые методы и устройства, кривая Брэгга монохроматического пучка (рис. 7, кривая 5) путем правильного преобразования энергетического спектра пучка может быть трансформирована в так называемую «модифицированную кривую Брэгга» (рис. 7, кривая 6). При этом длина плато на кривой 6 может быть задана для каждого индивидуального случая и, как правило, выбирается равной протяженности мишени по глубине.

Эти особенности взаимодействия пучка протонов с тканью и определяют в совокупности преимущества их применения в лучевой терапии по сравнению с фотонным и электронным излучениями. Их можно кратко сформулировать в нескольких тезисах, сравнивая кривые на рис. 7.

1. При однопольном облучении (с одного направления) протонами радиационные повреждения здоровых тканей, лежащих за задней границей мишени, полностью исключаются.

2. Ткани, расположенные сбоку от мишени и по пути пучка к мишени, облучаются слабо.

3. Лучевая нагрузка на кожу (радиочувствительная структура) невелика – несколько больше, чем при тормозном фотонном облучении и

²⁶ В генерируемом ускорителем пучке протонов энергия всех ускоренных частиц почти одинакова: разброс частиц по энергии не превышает обычно 1÷2%; частицы других энергий просто выбывают из пучка во время ускорения.

кардинально меньше, чем при облучении рентгеновскими лучами, фотонами низких энергий и электронами.



Рис. 16. Водный фантом

4. Наличие плато на кривой Брэгга и возможность точно совместить его с мишенью²⁷ позволяет очень равномерно облучать весь объем мишени даже при однопольном облучении.

5. Слабое боковое рассеяние пучка и возможность остановить все частицы на заданной глубине позволяют облучать мишени, расположенные практически вплотную к критическим (боящимся облучения) органам риска [28] и структурам, причем эта возможность сохраняется и при облучении малых, размером в несколько миллиметров опухолей.

Преимущества, изложенные в п.п. 1, 2 и 3, на практике приводят к тому, что интегральная доза в здоровых тканях при облучении протонами всегда примерно вдвое меньше, чем та же доза при фотонном облучении на самом современном ускорителе электронов. Поэтому, все еще иногда возникающие утверждения о некой эксклюзивности, экзотичности протонной лучевой терапии (ПЛТ) ничем не обоснованы. Начальные с 1954 г. исследования в области ПЛТ, а затем с 1990 г. ее быстрое внедрение в практическое здравоохранение лежат точно в русле стратегического направления развития лучевой терапии, которое давно и

²⁷ Существующие сегодня методы протонной и ионной терапии позволяют осуществлять конформное облучение (точное совмещение границ мишени и дозного поля) точнее и лучше, чем при использовании любых других типов излучения.

аргументированно сформулировано, и изложено нами в главе 2.1 – последовательное и постоянное пополнение арсенала используемых типов излучений, совершенствование техники и технологий с **целью уменьшения лучевой нагрузки на здоровые ткани**. Эта цель при использовании пучков протонов и более тяжелых ионов достигается в максимальной мере что в свою очередь, открывает возможность разумного увеличения дозы в опухоли и, соответственно, заметно увеличивает шансы ее ликвидации.

Помимо этого крайне важного продвижения лучевой терапии, применение протонных пучков позволило серьезно расширить область использования лучевых методов. Появилась возможность облучать малые и сверхмалые опухоли центральной и периферической нервной системы, внутриглазные опухоли и др. – целый класс злокачественных новообразований, расположенных вплотную к критическим органам и структурам и находящихся ранее вне сферы компетентности дистанционной лучевой терапии.

Пучки ускоренных ионов, которые тяжелее протонов, обладают теми же преимуществами, что и пучки протонов. Более того, рассеяние более тяжелых ионов в веществе слабее, чем у протонов. Оно обратно пропорционально корню квадратному массы частицы, и, скажем, для ионов углерода уширение пучка по мере проникновения в вещество почти в четыре раза (sic) меньше, чем у пучка протонов (см. Приложение 1). У ионов несколько выше, чем у протонов, отношение дозы в пике Брэгга к дозе на поверхности. Но не эти достоинства заставили лучевых терапевтов обратить внимание на этот тип излучения. Как отмечалось в главе 1. 3, тяжелые ионы как и нейтроны²⁸, обладая высоким значением ЛПЭ и, соответственно, высокой ОБЭ и «безразличием» биологического эффекта к наличию или отсутствию кислорода в опухоли, позволяют преодолевать ее радиорезистентность. Именно это обстоятельство заставляет считать пучки ускоренных тяжелых ионов идеальным инструментом для лучевого лечения довольно широкого класса радиорезистентных опухолей (по разным оценкам от 15% до 30% от всех злокачественных новообразований).

Казалось бы, преимущества адронной лучевой терапии изначально очевидны. Тем не менее, история развития ПЛТ и ее внедрения в практическое здравоохранение оказалась непростой и достаточно долгой. Об этом – в следующей главе.

²⁸ К сожалению, дозное распределение, создаваемое нейтронным излучением, кардинально хуже, нежели при использовании протонов и ионов, и путей его улучшения не просматривается.

Глава 3.2. Этапы развития адронной терапии

Протонная лучевая терапия. История протонной лучевой терапии (ПЛТ) четко делится на два периода: экспериментальный с 1954 г. по 1990 г., когда велись первые физико-технические и клинические исследования, и с 1990 г. – этап внедрения ПЛТ в практическое здравоохранение.

Наряду с очевидностью преимуществ использования протонных пучков в лучевой терапии, сразу же определился ряд проблем, более того – опасностей их практического применения. Понимание этих трудностей, помноженное на присущий медицине консерватизм (отметим- в высшей степени необходимый: не навреди), заставлял клиницистов двигаться медленно и осторожно, очень неспешно расширяя сферу использования ПЛТ.

Мы не будем подробно останавливаться на непростом пути развития медицинской техники для использования этого нового типа излучения. Лишь отметим, что к моменту появления ПЛТ подобной техники просто не было. Напомним: до 50-х годов в дистанционной лучевой терапии ничего кроме рентгеновского излучения не использовалось. Впервые фотоны от ^{60}Co были применены в 1951 г., пучки протонов – в 1954 г., линейные ускорители электронов (мегавольтные пучки электронов и фотонов) – лишь в 1957 г. Новую технику еще предстояло многие годы разрабатывать, апробировать, принимать или отвергать.

Мы обсудим лишь ряд принципиальных проблем, несколько задач, возникших именно при использовании протонных пучков. Задачи без разрешения которых не могло идти речи о серьезном внедрении ПЛТ в практическую онкологию. Первостепенное значение приобрело развитие технических средств и методов **позиционирования больного** (точного совмещения дозового поля и облучаемой мишени), **дозиметрии** и, наконец, **ротации (поворотов) источника** (протонного пучка) вокруг лежащего больного.

Необходимость решения первых двух задач определялась именно основным достоинством протонных пучков – возможностью создавать дозовые распределения с высочайшими краевыми градиентами дозы как на дистальной (задней) границе дозового поля (рис.7, кривые 5 и 6), так и на его боковых границах, где темп спада дозы (градиент дозы) почти такой же, как и на отдаленной – дистальной границе. Из приведенных на рис. 7 кривых Брэгга следует – доза на границах поля от канцероцидной²⁹ (90-95%) падает до практически безопасной для здоровых тканей (20%) на расстоянии 2–5 мм. Лучевая терапия при использовании фотонного и электронного излучений с подобной феноменальной возможностью не сталкивалась. Реализация этой возможности заставила решать довольно

²⁹ Доза, обеспечивающая с большой долей вероятности деструкцию (локальный контроль) опухоли.

сложную для середины прошлого века техническую задачу. Важнейшее значение приобрела проблема очень точного совмещения резко очерченных границ протонного дозового поля и границ опухоли. Небольшая ошибка, сдвиг границы дозового поля внутрь опухоли приводит к недооблучению ее края, что практически всегда чревато продолженным ростом опухоли или рецидивом. Ошибка фатальна и непоправима, поскольку облучать повторно, по крайней мере в ближайшее время, нельзя – больной уже получил свою допустимую дозу в здоровых тканях и в организме в целом. Сдвиг дозового поля «наружу» от опухоли приведет к облучению в большой дозе прилегающих здоровых тканей и структур. А ведь именно применение протонов дало, наконец, возможность облучать опухоли, расположенные вплотную к критическим, боящимся облучения тканям и структурам, но реализация этой возможности оказалась непростой задачей.

Сегодня техника позиционирования больного прекрасно развита и используется не только на протонных, но и на всех (фотонных, электронных) лучевых установках. Принципиально используются два метода: световой (как правило с использованием лазерных источников света) и рентгеновский. При использовании первого метода позиционирование ведется по внешним ориентирам, наносимым на тело больного. Эти ориентиры совмещаются со следами лазерных лучей, с помощью которых в процедурном помещении создается определенная световая инфраструктура: имитируется ось излучения, оси координат перемещения деки стола с больным, очертания дозового поля с того или иного направления и т.п..

Окончательное и наиболее точное позиционирование больного осуществляется с помощью одной ротируемой или двумя, ортогонально расположенными парами «рентгеновская трубка – детектор рентгеновского излучения». Выполняется рентгеноскопия с того или иного направления и перемещением деки стола с больным рентгеноконтрастные структуры тела больного выводятся в положение, предусмотренное дозно-анатомическим планом облучения. При отсутствии рентгеноконтрастных естественных структур тела можно использовать специально внедренные в тело рентгеноконтрастные маркеры. Конечный результат позиционирования, как правило, фиксируется и запоминается рентгенографически – выполняются так называемые «портальные снимки» с использованием той же рентгеновской техники.

Говоря о точном позиционировании больного перед облучением, о точном, предусмотренном плане совмещении опухоли и дозового распределения, нельзя, хотя бы кратко, не упомянуть об еще одном важном технологическом этапе лучевого лечения. Этот этап предваряет всю работу с подготавливаемым к этому лечению больным. Абсолютно необходимо обеспечить одинаковое и стабильное положение тела (или

«зоны интереса»³⁰) больного как при топографии, так и при выполнении всех фракций облучения. С этой целью перед проведением топографии для каждого больного изготавливается индивидуальное фиксирующее устройство, в котором больной размещается при выполнении всех топографических процедур и всех фракций облучения. Изготавливаются маски и корсеты из термопластических материалов (рис. 17), используется быстротвердеющая пена для изготовления специального индивидуального кокона-пенала (рис. 18), используются вакуумные матрасы (рис. 19), которые после откачки воздуха надолго (на недели) принимают форму тела больного. Затем уже эти устройства с размещенным в них больным однозначно и многократно закрепляются на деках топографических аппаратов и лучевой установки. Таким образом обеспечивается одинаковое положение тела больного при топографии и при всех фракциях облучения, но отнюдь не отслеживается изменение синтопии (взаиморасположения) опухоли, органов, структур, обусловленное идущими физиологическими процессами – дыханием, перистальтикой кишечника, произвольными сокращениями мышц и т.п. Уже существуют, используются и развиваются технологии, отслеживающие эти движения. Так, широко используется метод, при котором топография и облучение осуществляется при одной и той же фазе дыхания, обычно на выдохе в течение 20÷25% времени всего дыхательного цикла. Таким образом, облучение ведется при той же синтопии опухоли и органов, которая была зафиксирована при проведении топографии и, соответственно, предусмотрена в плане облучения.

Мы намеренно изложили этот материал в этой части (а не в части 2 «Физико-технические основы дистанционной лучевой терапии»), поскольку столь изощренная техника позиционирования и иммобилизации больного разрабатывалась в большинстве случаев для протонной терапии, где, как объяснено выше, необходимы высочайшие точности. Лишь затем эти новации быстро мигрировали в традиционную (конвенциональную) фотонную и электронную лучевую терапию.

Проблема состояла не только в точном позиционировании пациента, в точном совмещении опухоли и дозового поля. Ранее мы, говоря о дозиметрии, объяснили с измерением каких ничтожных энергетических величин приходится иметь дело при отпуске дозы. Высочайшие краевые градиенты протонного дозового поля, потребовали еще и очень высокого пространственного разрешения (мм и доли мм) аппаратуры для измерения геометрии дозового поля. Современная дозиметрическая техника позволяет решать и эту задачу.

На решение этих двух задач – создание технических средств и методов точного позиционирования больного и точной дозиметрии – были

³⁰ Зона интереса – анатомический объем тела больного, в котором находится опухоль и критические органы, и который неминуемо будет подвергнут облучению.

направлены основные усилия медицинских физиков и инженеров весь долгий первый, экспериментальный период развития ПЛТ: с 1954 г. (первое облучение протонами больного в Лоуренсовской Лаборатории в Беркли США) до 1990 г. (сооружение первого клинического Центра ПЛТ в многопрофильном госпитале в г. Лома-Линда, США). За этот период в мире были последовательно сооружены 10 экспериментальных центров ПЛТ. Все они создавались и эксплуатировались в физических институтах на базе исследовательских, уже существующих ускорителях протонов. Именно в них была развита высокоточная дозиметрическая аппаратура и техника точного позиционирования больного. Каждый из этих центров сотрудничал с близко расположенным (как правило, одним) госпиталем, а больные для облучения многократно транспортировались из госпиталей в центры ПЛТ. Это добавляло к проблемам пионерских клинических исследований серьезные, непривычные для рутинно функционирующих в госпиталях лучевых отделений, организационные трудности – необходимость многократной транспортировки больных из госпиталя в центр ПЛТ, своеобразный график работы исследовательских ускорителей и т.п. Тем не менее, к 1990 г. в этих экспериментальных центрах был разработан целый ряд медицинских методик ПЛТ и облучено более восьми тысяч больных [35].

Россия оказалась после США и Швеции третьей страной, где были сооружены и заработали центры ПЛТ в трех физических институтах: Объединенный институт ядерных исследований, г. Дубна, 1968 г.; Институт теоретической и экспериментальной физики, г. Москва, 1969 г.; С.-Петербургский Институт ядерной физики, г. Гатчина, 1974 г. Центр ПЛТ в Институте теоретической и экспериментальной физики (ИТЭФ) располагал четырьмя специализированными лучевыми установками, размещенными в трех процедурных кабинах, и до 1990 г. оставался крупнейшим в мире³¹. Здесь к 1990 г. – к моменту пуска первого многокабинного клинического центра ПЛТ в г. Лома-Линда, США – шесть крупнейших московских клиник провели ПЛТ 1945 больных (23% мирового клинического опыта) [35]. Вклад российских исследователей – клиницистов и медицинских физиков – на первом этапе развития ПЛТ неоспоримо велик. К 1990 г. в трех российских экспериментальных центрах ПЛТ в Москве, Дубне и Гатчине было облучено 2533 больных (почти треть мирового опыта). Российские клиницисты были первыми, кто приступил к облучению крупных злокачественных новообразований в различных частях тела [36].

³¹ Все другие экспериментальные центры оснащались одним, максимум двумя процедурными кабинами и лучевыми установками.

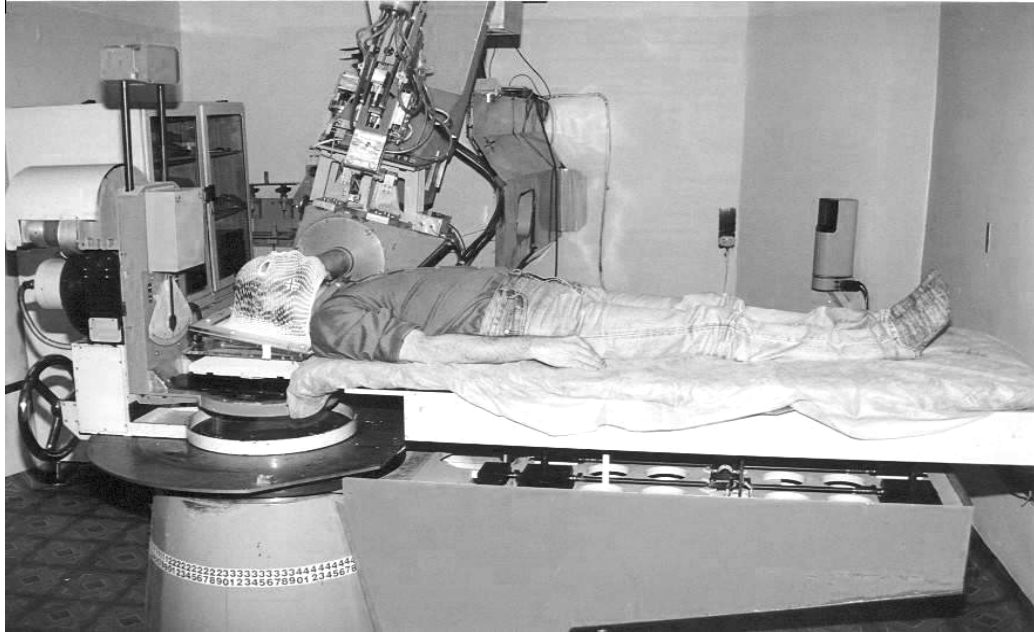


Рис. 17. Больной в индивидуальной термопластической маске на протонной лучевой установке для облучения внутричерепной мишени в Центре ПЛТ ИТЭФ.

По мере накопления клинического опыта все ярче выявлялась еще одна, третья проблема, о которой мы упомянули выше – необходимость ротации источника излучения (протонного пучка) вокруг лежащего больного. До 1990 г. во всех работающих экспериментальных центрах ПЛТ использовались лишь горизонтальные пучки протонов с осью, фиксированной в пространстве. Казалось, что прекрасные дозовые распределения протонных пучков позволят их широко использовать для облучения опухолей любых локализаций, не прибегая к ротации пучка протонов вокруг лежащего больного.

К сожалению, клиническая практика показала, что это не так. Максимальный и наиболее результативный опыт ПЛТ в период 1954 ÷ 1990 гг. был сосредоточен в двух относительно узких областях: онкоофтальмология и облучение внутричерепных злокачественных новообразований и некоторых других внутричерепных структур (гипофиз, артериовенозные мальформации и др.). Так, к 1990 г. онкоофтальмологические больные составляли 55% от всех больных, получивших ПЛТ. Почти у 25% больных облучались в эти годы внутричерепные мишени [36÷39]. Эти локализации злокачественных новообразований удавалось успешно облучать на горизонтальном пучке протонов без его ротации. Опухоли глаза облучали, как и сегодня, с одного направления горизонтальным пучком в положении больного сидя. Многопольное облучение внутричерепных мишеней осуществлялось путем небольших в очень ограниченных пределах поворотов головы лежащего больного. Лишь у 20% больных удавалось облучать

злокачественные новообразования, локализованные в других частях тела, причем, как правило, с результатом не лучшим, чем с применением традиционных источников излучения – рентген, гамма-излучение, пучки электронов.



Рис.18. Кокон-пенал с больным, зафиксированным быстро твердеющей пеной.



Рис. 19. Больной, размещенный на вакуумном матрасе.

Все очевиднее становилась причина столь удручающей узости сферы применения³² ПЛТ: техническая невозможность ротации источника, необходимость для многопольного (с разных направлений) облучения перемещать не источник, а больного приводило к смещению и изменению синтопии мишени, органов и структур тела. Это резко ограничивало область безопасного применения протонных пучков. Во избежание риска недооблучения границ мишени при ее смещении приходилось закладывать

³² Онкоофтальмологические и внутричерепные новообразования суммарно не превышают 3÷4% от всей структуры онкологической заболеваемости [1-4].

в план облучения большие неопределенности на изменение синтопии, вводить дополнительный резерв в размер облучаемой мишени и, соответственно, заведомо и необоснованно облучать заметные объемы здоровых тканей. Возрастал риск облучения критических органов и структур. Все это в большинстве случаев сводило на нет достоинства протонного облучения и предостерегало от расширения сферы его использования. Многолетние попытки ревизии основного принципа дистанционной лучевой терапии – больной облучается в положении лежа, а источник ротируется вокруг него в вертикальной плоскости – не удались и еще раз подтвердили значимость этого способа облучения.

К середине 80-х годов прошлого века многолетние исследования, проводимые в десяти экспериментальных центрах в разных странах, обеспечили получение двух важных результатов – физико-технического и клинического. Физикам и инженерам удалось преодолеть практически все технические сложности применения пучков ускоренных протонов для лучевого лечения, которые мы обсудили выше. Развитие диагностической аппаратуры (КТ, МРТ, ПЭТ, УЗИ) позволило проводить точную, зачастую многомодальную (multimodalities, англ.) топографию больного, а использование компьютерных технологий – разрабатывать и оптимизировать дозно-анатомические планы облучения конкретного больного. Созданная и многократно проверенная аппаратура и технологии позволяли формировать и надежно измерять индивидуальные (для каждого клинического случая) распределения дозы. Точность дозиметрии достигла $\pm 5\%$, а разрешающая способность этой аппаратуры стала субмиллиметровой. Были разработаны средства и методы (лазерные, световые, рентгеновские), позволяющие позиционировать больного (совмещать дозовое распределение и опухоль) с миллиметровыми точностями и высокой степенью надежности. Была решена задача ротации протонного пучка вокруг лежащего больного – предложена и к 1990 г. создана установка «гантри» (рис. 20,21). Еще раз подчеркнем, что именно это устройство – гантри – сыграло решающую роль в кардинальном расширении сферы использования (круга облучаемых локализаций опухолей) протонной терапии. Удалось уровнять технические возможности конвенциональных и протонного излучений – обеспечить ротацию последнего вокруг лежащего больного. Болевая точка – ахиллесова пята протонной терапии – была к 90-м годам ликвидирована. Сегодня, несмотря на высокую стоимость, большие габариты ($\sim 10 \cdot 10 \cdot 10 \text{ м}^3$) и вес (до 100 тонн) ни один клинический центр ПЛТ не сооружается без установок гантри.

Клиницисты, в свою очередь, решили за эти годы другую важнейшую задачу. Радиологические достоинства и преимущества, декларированные Р. Вильсоном в 1946 г., были достоверно доказаны. На значимых группах больных (хотя и для ограниченного круга опухолей) было убедительно

показано, что клинические результаты ПЛТ практически всегда по тем или иным критериям оказывались выше, нежели результаты конвенциональной терапии. Удалось заметно расширить сферу компетентности лучевой терапии – успешно облучать внутричерепные и внутриглазные опухоли и опухоли любых размеров, практически вплотную расположенные к органам и структурам риска.

Таким образом, многолетний труд исследователей создает к 80-м годам прошлого века уверенные предпосылки для перехода ПЛТ из экспериментальной стадии к этапу ее внедрения в практическое здравоохранение. Первый клинический Центр ПЛТ, как уже отмечалось, был сооружен и в 1990 г. введен в эксплуатацию в крупном многопрофильном госпитале в г. Лома-Линда, США [40]. С этого момента число подобных центров и темп их сооружения быстро растут.

Сегодня в мире работает 65 многокабинных центров адронной терапии (около 180 лучевых установок). В 10 центрах используют пучки ионов тяжелее протонов. Около половины центров сооружено в США (14 центров), Японии (12), Германии (5) [41, 42].

По прогнозам [41– 44] к 2032 г. в мире будет работать не менее 1000 лучевых установок, т.е. около 300 центров адронной терапии. Экспоненциальный рост числа центров хорошо иллюстрирует рис. 22. В адронной терапии нуждается 15÷30% онкологических больных. Поскольку на одной лучевой установке удастся облучать до 300 больных в год, легко показать, что население развитых стран («золотой миллиард») к 30-м годам XXI века будет полностью обеспечено этим видом лечения. Большая часть человечества – население слабо развитых стран, и, к сожалению, России –остается пока без подобного важного метода онкологической помощи.

К сожалению, клиническая практика показала, что это не так. Максимальный и наиболее результативный опыт ПЛТ в период 1954 ÷ 1990 гг. был сосредоточен в двух относительно узких областях: онкоофтальмология и облучение внутричерепных злокачественных новообразований и некоторых других внутричерепных структур (гипофиз, артериовенозные мальформации и др.). Так, к 1990 г. онкоофтальмологические больные составляли 55% от всех больных, получивших ПЛТ. Почти у 25% больных облучались в эти годы внутричерепные мишени [36÷39]. Эти локализации злокачественных новообразований удавалось успешно облучать на горизонтальном пучке протонов без его ротации. Опухоли глаза облучали, как и сегодня, с одного направления горизонтальным пучком в положении больного сидя. Многопольное облучение внутричерепных мишеней осуществлялось путем небольших в очень ограниченных пределах поворотов головы лежащего больного. Лишь у 20% больных удавалось облучать злокачественные новообразования, локализованные в других частях тела,

причем, как правило, с результатом не лучшим, чем с применением традиционных источников излучения – рентген, гамма-излучение, пучки электронов.

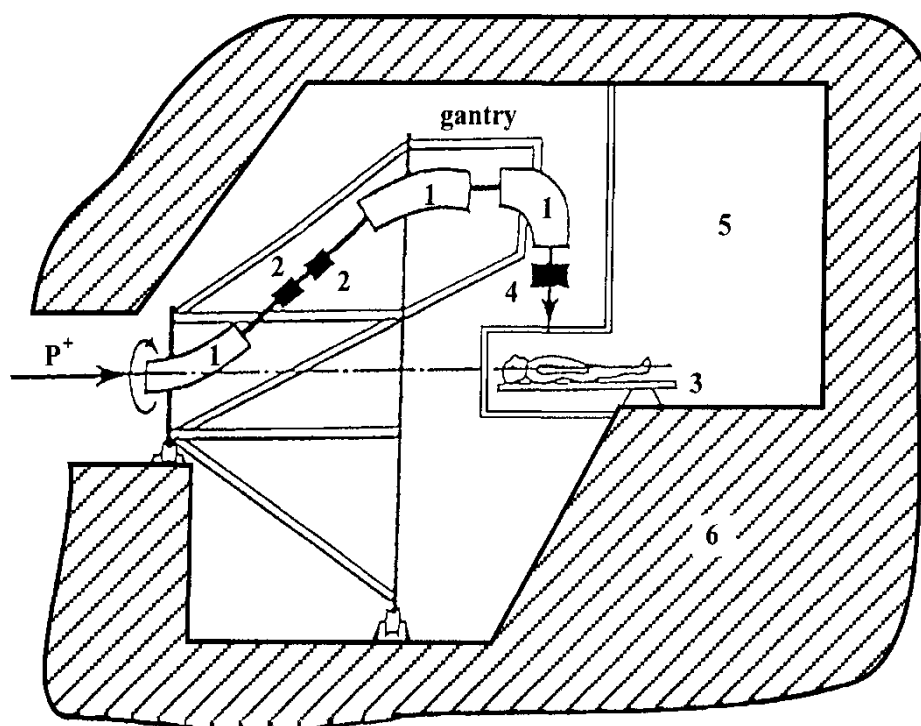


Рис. 20. Одна из схем ротации протонного пучка вокруг лежащего пациента – ГАНТРИ.

1 – поворотные магниты, 2 – квадрупольные линзы, 3 – стол-позиционер с пациентом,

4 – системы формирования дозового поля и мониторинга дозы, 5 – процедурное помещение, 6 – бетонная защита. Элементы 1, 2, 4 объединены единой рамой, поворачиваемой на $\pm 180^\circ$ вокруг горизонтальной оси. Стол-позиционер в определенных пределах может перемещаться вертикально, горизонтально (в плоскости рисунка и перпендикулярно ей), а также поворачиваться вокруг вертикальной оси.

С 1990 г. и до последнего времени во всем мире сооружались так называемые многокабинные клинические центры адронной терапии. Центр снабжается пучками протонов или ионов от одного ускорителя и включает в себя несколько (3–5) процедурных кабин с лучевыми установками. Специализированные медицинские ускорители протонов и более тяжелых ионов, а также недавно появившиеся однокабинные комплексы ПЛТ подробно обсуждаются в части 4.

С 1990 г. отдельные элементы центров постоянно совершенствуются, но принципы построения центров, их структура практически не отличается от первого клинического центра в г. Лома-Линда, США. На рис. 23 показаны макеты первых этажей Центра ПЛТ в г. Лома-Линда и

сооруженного в 2009 г. центра ПЛТ в г. Мюнхен (Германия). На первых этажах размещены протонные части центров – ускоритель, тракты пучка от ускорителя к лучевым установкам и лучевые установки. Площадь этих этажей обычно составляет 2000÷2500 м². Легко угадывается идентичность структуры, состава и геометрии размещения основных элементов оборудования – ускорителя, каналов транспортировки пучка, лучевых установок – в обоих центрах. Как уже упоминалось, сегодня ни один центр ПЛТ не строится без гантри³³. Именно на этих установках облучается основной поток больных (90% и более) в клинических центрах ПЛТ. Как правило, всегда имеется горизонтальный пучок для облучения опухолей глаза и орбиты – как уже отмечалось, эти локализации опухолей удобнее облучать именно такими пучками. Каждый центр оснащается развитой инфраструктурой, обеспечивающей все этапы лучевого лечения – топометрию (широкий спектр диагностической аппаратуры), дозно-анатомическое планирование облучения (рабочие станции с компьютерными платформами и ПО), кабинеты врачей и холлы для больных, системы информационно-технологической поддержки лечения, инженерные системы и т.п. Центр занимает обычно несколько этажей, общая площадь составляет 4500–5000 м², а стоимость – \$150÷200 млн.

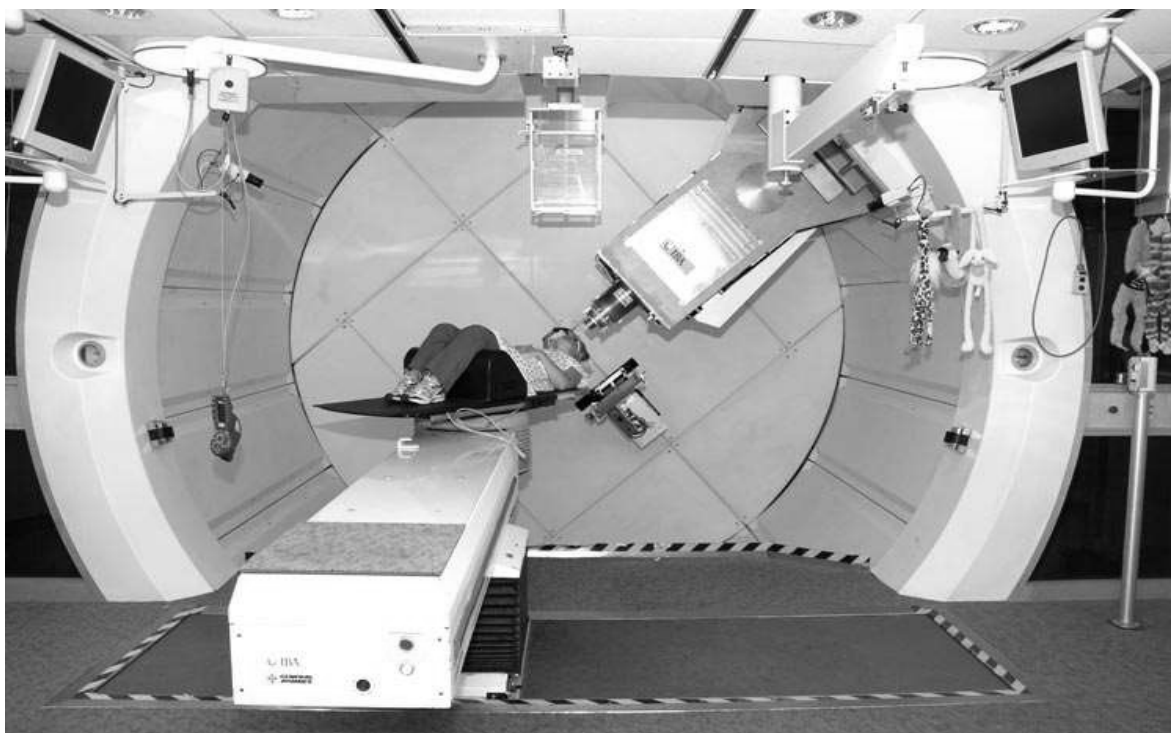


Рис. 21. Гантри со стороны процедурной.

³³ Реализован единственный в мире проект, где, несмотря на весь полувековой негативный опыт использования пучков протонов с фиксированной в пространстве горизонтальной осью, концепция гантри отвергнута [45].

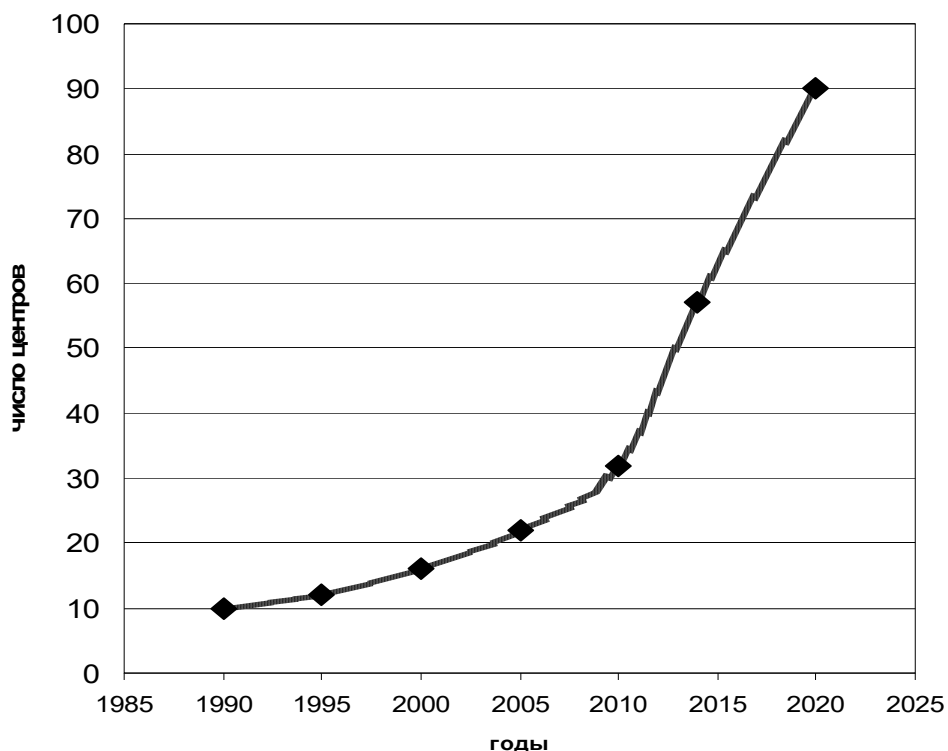


Рис. 22. Рост числа центров адронной лучевой терапии в мире.

В последние годы наметилась тенденция сооружения однокабинных центров ПЛТ: один ускоритель – одна установка гантри. Такой подход позволяет оснащать средствами ПЛТ малые и средние госпитали и приблизить место лечения к больному. Более подробно см. гл. 4.3.

Ионная терапия. Преимущества и побудительные причины использования пучков ускоренных ионов тяжелее протонов мы объяснили в предыдущих разделах. Первые попытки использовать эти пучки были предприняты на ускорителе Берклиевской лаборатории в США (современное название – Lawrence Berkeley National Laboratory) в 50-60-х годах прошлого века. Планомерные клинические исследования на пучках ионов были начаты в 1994 г. после сооружения в NIRC (National Ions Research Center, Япония) ускорителя HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator) для генерации широкого спектра пучков различных ионов [38].

Внедрение в практическое здравоохранение ионной терапии осуществляется несколько медленнее, чем протонной терапии. Мы уже отмечали, что в мире сегодня эксплуатируется более 65 клинических центров адронной (протонной и ионной) терапии, из них всего 10 центров используют пучки ионов углерода. Протонную терапию к 2014 г. получили 118 тысяч больных, в то время как на пучках ионов пролечено лишь 18 тысяч больных. Это относительно медленное продвижение обусловлено, пожалуй, двумя причинами. Первая из них – все еще имеющаяся неопределенность (см. главу 1.3) величины относительной биологической

эффективности (ОБЭ) пучка ионов для каждого клинического случая. Именно величина ОБЭ определяет, в конечном итоге, реально действующую «биологическую дозу». Было бы предельно просто двигаться вперед, быстро расширяя сферу использования ионных пучков, если бы можно было назначить (присвоить) значение ОБЭ в зависимости всего от двух параметров – тип частиц и энергетический спектр ускоренного пучка. К сожалению, это не так, и ОБЭ сильно зависит от этимологии, локализации и даже от стадии развития опухоли. Именно поэтому сегодня все еще остро стоит вопрос создания базы данных – зависимость ОБЭ от этих характеристик. Изучать этот вопрос на клеточном уровне (*in vitro*) практически бессмысленно: коллектив клеток опухоли ведет себя в живом организме иначе, нежели в кювете. Насыщение базы данных осуществляется путем исследований *in vivo*, в том числе путем клинических испытаний на ограниченных контингентах больных.

Вторая, менее важная причина – относительно высокая стоимость ионной терапии. Зачастую публикуются даже такие оценки стоимости – ионная терапия дороже протонной в три раза. Однако, это не так. Действительно, стоимость ускорительной части центра ионной терапии (ускоритель, транспорт пучка, энергопотребление) примерно в три раза выше, чем в центре протонной терапии. Но эта разница в заметной мере компенсируется уменьшением числа фракций облучения за курс лечения ионными пучками. В главе 1.3 мы описали феномен слабой зависимости результата облучения плотно ионизирующими излучениями от того, на каком участке клеточного цикла оно проводилось. Поэтому, облучая ионами, оказывается возможным уменьшить число фракций за курс, поскольку не столь остра необходимость обязательно застать все клетки на их радиочувствительных участках цикла – постсинтетическом и митоза. На рис. 24 приведен результат многолетних клинических исследований, выполненных в NIRS [46]. Постановка задачи была следующей: медленно снижать число фракций за курс без ухудшения клинического результата – уровня локального контроля опухоли, частоты и тяжести постлучевых осложнений. Из рис. 24 легко видеть, что исследователям удалось за 12 лет уменьшить, среднее (по всем локализациям опухолей) число фракций за курс с 18 до 12 фракций. Это почти в два раза меньше среднего числа фракций за курс протонной терапии. Снижение числа фракций практически пропорционально снижает стоимость ионной терапии и заметно приближает ее к стоимости ПЛТ. Вероятно, с учетом изложенного разница не превышает 40÷50%. Но альтернативы ионной терапии радиорезистентных опухолей практически не существует³⁴, поэтому подобная «расточительность» понятна налогоплательщику, страховым

³⁴ Нейтронная терапия, с нашей точки зрения, не конкурентоспособна и ее применение ограничено. В связи с плохими «рыхлыми», низко градиентными распределениями дозы при нейтронной терапии в заметной мере облучаются здоровые ткани.

компаниям, большому и, вероятно, переносима. Следует надеяться, что в ближайшие годы ионная терапия займет свою заметную нишу в практическом здравоохранении. Сегодня кроме десяти действующих проектируются и сооружаются еще три клинических центра ионной терапии.

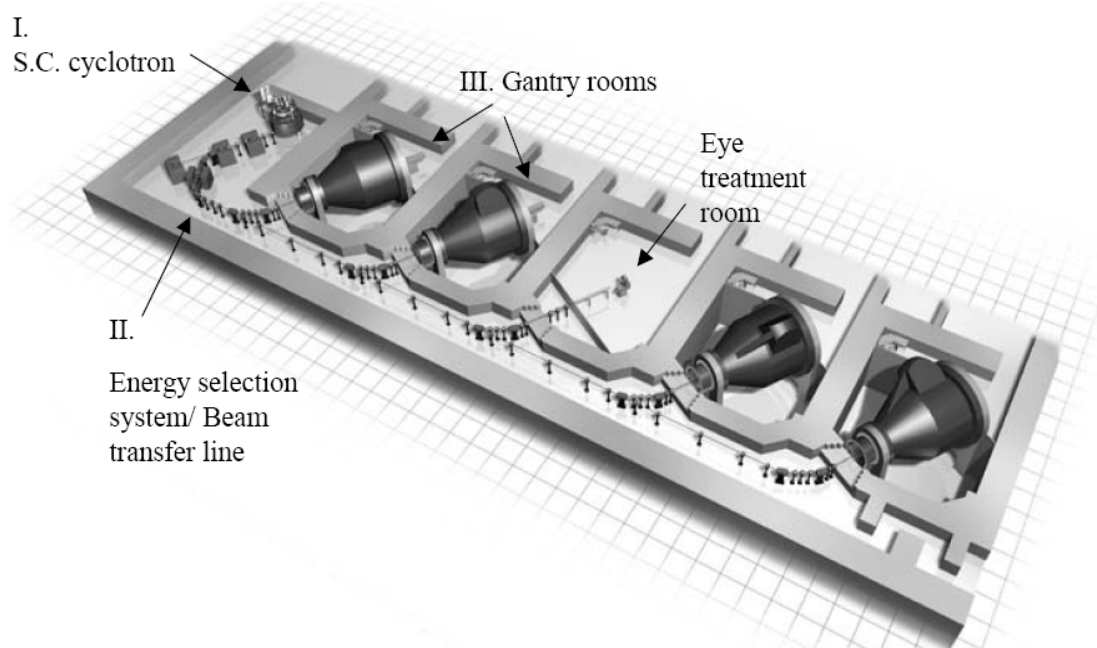
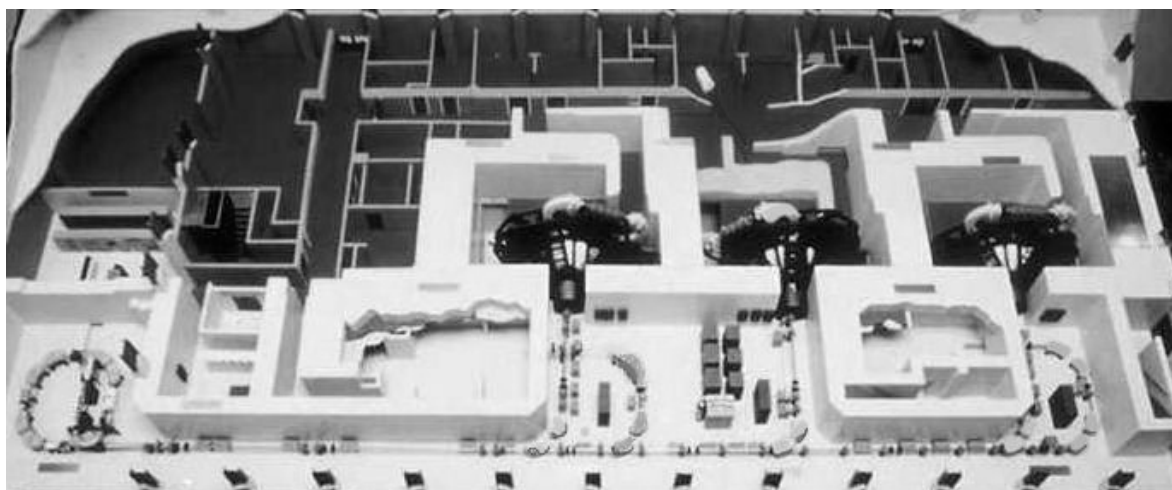


Рис. 23. Макеты размещения оборудования ПЛТ в первом в мире центре в г. Лома-Линда, Калифорния, США (сверху) и в Реникер центре, г. Мюнхен, Германия (внизу).

Необходимо упомянуть об еще одном любопытном методе применения нейтронов. Используются медленные тепловые нейтроны для облучения опухоли, предварительно насыщенной бором – бор-нейтронзахватная терапия³⁵. В результате ядерных реакций (медленный нейтрон – ядро бора) рождаются короткопробежные (несколько мкм) плотноионизирующие

³⁵ BNCT – Boron Neutron Capture Therapy, англ.

альфа-частицы и ядра лития. Они отдают всю свою энергию в очень малом объеме – в объеме клетки, где они образовались. Акты ионизации расположены очень близко друг к другу и, как уже отмечалось, этот феномен обуславливает многократные повреждения критических структур клеток и их гибель. Фактически излучение само выбирает мишень – ткани, куда удалось доставить бор. Главная проблема – максимально насытить бором только опухоль и минимизировать количество бора в здоровых тканях. Идея изящная, но, к сожалению, сфера применения медленных нейтронов ограничена их малым пробегом (несколько см) в тканях. Всего в мире работает около 30 центров нейтронной терапии, а число облученных больных не превышает тридцати тысяч.

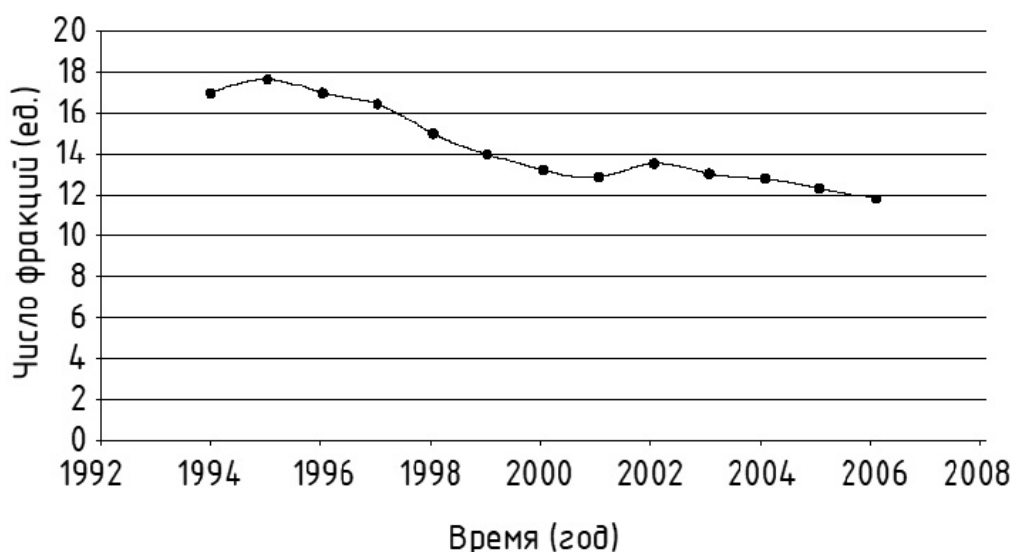


Рис. 24. NIRS.Изменение среднего числа фракций за курс ионной терапии по годам.

Нейтронная терапия. Как отмечалось, в гл. 3.1 пучок плотноионизирующих быстрых нейтронов впервые был применен в лучевой терапии в 30-х годах прошлого века. Доктор Р. Стоун мужественно и честно опубликовал не очень удачные результаты своих исследований [19, 20]. До сих пор в публикациях можно встретить трактовку этого эпизода, как «трагедия доктора Стоуна».

Неудачи доктора Стоуна обусловили тридцатилетний перерыв в использовании нейтронов для лучевого лечения. Лишь в 70-х годах прошлого века исследования были возобновлены сначала в Хамерсмитском госпитале в Лондоне [47], а затем в Японии [48]. В России с конца прошлого века действуют и постоянно совершенствуются центры нейтронной терапии в гг. Обнинск, Томск, Челябинск и Снежинск [49].

Авторы книги (медицинские физики), не являясь клиницистами, не могут детально анализировать клинические результаты адронной терапии. Отметим лишь, что в подавляющем большинстве случаев практически во

всех доступных публикациях показано, что клинические результаты ПЛТ превосходят результаты конвенциональной лучевой терапии либо по всем трем основным показателям эффективности лечения – уровень локального контроля (резорбции) опухоли, пятилетняя безрецидивная выживаемость, частота и тяжесть постлучевых осложнений, либо, по крайней мере, по одному из них.

Сфера использования адронной терапии постоянно расширяется. По разным оценкам адронную терапию целесообразно использовать в 15÷30% случаев лучевого лечения. Проиллюстрируем это утверждение на двух примерах. В Центре ПЛТ ИТЭФ (Россия, Москва, только горизонтальные пучки) с 1969 г. облучено 4320 больных. Наиболее значимые группы больных имели следующие новообразования: рак молочной железы, рак предстательной железы, рак тела и шейки матки, внутричерепные опухоли и патологии, нормальный гипофиз, опухоли глаза и орбиты и пр. В госпитальном центре ПЛТ в г. Лома-Линдас 1990 г. облучено 17829 больных со следующими локализациями злокачественных новообразований: внутричерепные опухоли, опухоли глаза и орбиты, опухоли головы и шеи, опухоли легкого, молочной железы, простаты и пр. [40]. Показательно, что в обоих центрах облучались опухоли либо занимающие высокие рейтинговые позиции в структуре онкологической заболеваемости (напр., рак молочной и предстательной железы, рак легкого), либо опухоли, лучевое лечение которых может безальтернативно осуществляться лишь на пучках ускоренных ионов и протонов (напр., крупные внутричерепные³⁶ и внутриглазные опухоли).

Подобная ситуация быстрого количественного и качественного развития характерна сегодня для протонной терапии во всем мире. Расширяется сфера использования адронной терапии, растут ежегодный суммарный поток больных, число и темп сооружения новых центров ПЛТ.

К сожалению, Россия, являющаяся до 1990-х годов одним из лидеров в этой проблеме, осталась на обочине. Три экспериментальных центра ПЛТ в Москве, Дубне и Гатчине, где закладывались основы сегодняшнего прорыва в этой области (напомним – к концу прошлого века здесь была пролечена треть общемирового количества больных) влчат жалкое существование. В год суммарно лечится несколько десятков больных, инновационные исследования практически прекращены. В Москве в Центре ПЛТ ИТЭФ с 2012 г. клиническая работа остановлена после аварии ускорителя. Планов восстановления этой крупнейшей в мире установки двойного назначения – экспериментальная физика и медицина – нет.

³⁶ Достаточно широко используемый аппарат Гамма-Нож (гамма излучение ⁶⁰Co) применим лишь для облучения внутричерепных опухолей с размером до 30-35 мм. Использование тормозного излучения (линейные ускорители электронов) для облучения крупных внутричерепных опухолей чревато серьезным облучением заметных объемов здоровых структур мозга.

Четвертый в стране экспериментальный центр ПЛТ был создан в Институте ядерных исследований РАН к 2008 г. [50], но до сих пор не запущен – нет средств на оплату работы ускорителя. В г. Димитровграде с 2008 г. Федеральное медико-биологическое агентство сооружает центр ПЛТ полностью зарубежного производства [51]. Срок пуска уже дважды переносился (теперь уже на 2018 г.), стоимость за время строительства возросла более чем на треть. Под С. Петербургом сооружается частный Центр ПЛТ также иностранного производства [52]. При закупке и сооружении этих двух центров весь громадный отечественный опыт протонной терапии был проигнорирован. В любом случае – строительство этих двух центров не решит проблему протонной терапии в стране, где по самым скромным подсчетам должно быть сооружено 12÷15 центров³⁷. Путь решения проблемы, как и во многих других областях здравоохранения, лежит отнюдь не в бездумных и бесконечных закупках, а в налаживании производства собственной техники. Научный и промышленный потенциал есть, и, если говорить о протонной терапии, это уже доказано. К 2011 г. под руководством ИТЭФ коллектив пятнадцати (!) российских производителей завершил по заказу Правительства Москвы стадию Проект клинического Центра ПЛТ для ГКБ им. С.П. Боткина полностью отечественного производства. Проект прошел Госэкспертизу. Все оборудование разрабатывалось под существующий, чудом сохраненный технологический потенциал разработчиков, что доказывает осуществимость Проекта. Но Проект, разработка которого обошлась казне почти в 500 млн. руб., по необъяснимым причинам был закрыт. Авторы столь прибыльного мифа – в России сделать уже ничего нельзя – в очередной раз победили и продолжают закупать зарубежное медицинское оборудование.

Глава 3.3. Протонная лучевая терапия

Как отмечалось, возможность останавливать протоны на заранее заданной глубине, обеспечивать равномерность дозы на всей протяженности мишени (рис.7, кривая б) и, наконец, слабое боковое рассеяние протонов являются главными преимущественными и особенностями этого вида излучения. Именно эти особенности определили в заметной мере своеобразие технологий, технических средств и методов протонной лучевой терапии. Основные из них мы рассмотрим в этой главе.

Формирование дозовых полей. Существует два принципиально различающихся метода формирования дозовых полей протонных (ионных)

³⁷ В Европе сегодня работает 17 центров протонной и ионной терапии, 5 – сооружается, 10 – планируется.

пучков: пассивный метод (passive dose delivery system³⁸, PDDS, англ.) и активный или динамический метод (active or dynamic dose delivery system, англ.). Сегодня последний метод именуется как «pencil beam scanning», PBS, англ. – сканирование карандашным (узким) пучком.

Пример типичного дозового распределения, сформированного пассивным методом и используемого для облучения опухоли глаза с одного направления, представлен на рис. 25. Вся опухоль размещена внутри 90% изодозы, а высокий градиент дозы на боковых и задней границах опухоли позволяет обеспечить хорошую сохранность окружающих здоровых тканей. На том же рис. 25 приведена характерная

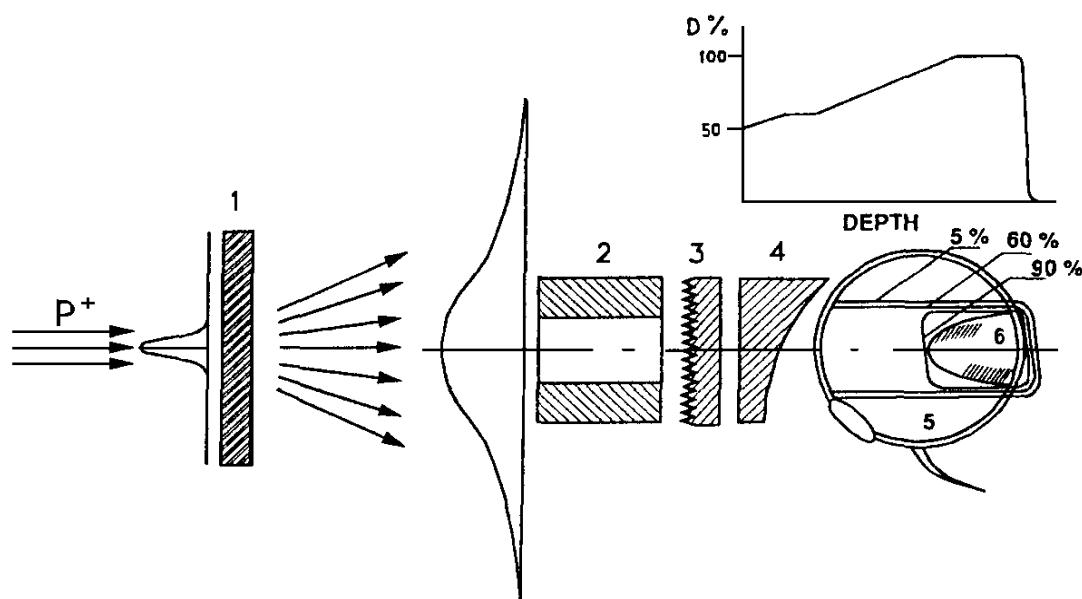


Рис. 25. Схема формирования дозового поля при облучении опухоли глаза: 1 – рассеиватель пучка, 2 – коллиматор, 3 – гребенчатый фильтр, 4 – болюс, 5 – глаз, 6 – опухоль.

схема системы формирования конформного мишени дозового распределения. Система включает четыре элемента: рассеиватель пучка, коллиматор, гребенчатый фильтр и болюс³⁹. Рассеиватель размещается в 1÷3 метрах от коллиматора и используется для расширения сравнительно узкого протонного пучка после его транспортировки в процедурную кабину. Толщина рассеивателя подбирается таким образом, чтобы плотность частиц в сечении пучка на входе в коллиматор была относительно равномерной ($\pm 5\%$) в пределах апертуры коллиматора. На

³⁸ В англоязычной терминологии выражение «система формирования дозового поля» практически не употребляется; используется выражение «система доставки дозы» - dose delivery system.

³⁹ Болюс, от bolos, греч. - валун

рис. 25 условно показано распределение частиц в двух сечениях пучка: перед рассеивателем и перед коллиматором.

Отметим сразу, что такой способ формирования дозового поля ведет к значительной потере частиц – все частицы, оказавшиеся вне апертуры коллиматора, выбывают из рабочего пучка и должны быть перехвачены специальной защитой (на рис. 25 не показана). Коллиматор изготавливается индивидуально и его апертура соответствует сечению мишени при взгляде по пучку. Форма периодических элементов гребенчатого фильтра выбрана и изготовлена таким образом, чтобы трансформированный энергетический спектр пучка (часть частиц, проходящих через "зубцы" фильтра замедляются сильнее, нежели частицы, проходящие через "впадины" фильтра) обеспечил требуемую модификацию кривой Брэгга (показана в верхней части рис. 25). И наконец, болюс индивидуально подобранной формы компенсирует кривизну поверхности тела (в данном случае глаза) и задней поверхности опухоли (мишени) таким образом, чтобы остановить все частицы на задней границе мишени.

На рис. 25 легко видеть, что богатые возможности протонного излучения по формированию дозовых распределений, конформных мишени, использованы не полностью и форма 90% изодозы далека от идеальной. Действительно, 90% изодоза хорошо совпадает с задней границей мишени. В то же время здоровые ткани, расположенные сбоку мишени, также вовлечены в высокую 90% изодозу и облучаются абсолютно неоправданно. Причина заключается в том, что расширенный пик Брэгга, точно покрывающий протяженную центральную часть мишени, излишне длинен для конформного облучения менее протяженных боковых частей мишени.

Задачу конформного облучения с помощью пассивных средств формирования дозового поля (коллиматор, регулярный гребенчатый фильтр, болюс) полностью решить не удастся. Её, конечно, можно решить, изготовив нерегулярный гребенчатый фильтр, формирующий разные модифицированные кривые Брэгга для разных участков поперечного сечения мишени. Но, если речь идет об облучении мишеней сложной формы с нескольких направлений, при большом потоке больных, решение задачи таким способом практически невыполнимо: потребовалось бы изготавливать большое количество индивидуальных гребенчатых фильтров в весьма ограниченные сроки. Задача решена иным способом – путем трехмерного сканирования узкого пучка протонов по объему мишени (метод PBS, рис. 26). Пик Брэгга последовательно совмещается с каждым из микрообъемов (вокселей) мишени (позиция 5), а после набора заданной дозы смещается в следующий микрообъем. Для выполнения этого режима, а также для "обрисовывания" мишени сложной формы используется два сканирующих магнита (позиции 2 и 3),

электростатический или электромагнитный дефлектор (позиция 1), сбрасывающий "ненужный" пучок (когда сканирующий магнит довел пучок до границы мишени) в могильник (позиция 4). Облучение можно вести лишь при установившихся значениях магнитного поля (линейные участки на диаграмме поля сканирующего магнита, позиция 6). Сканирование по глубине (переход к следующему слою) осуществляется изменением энергии исходного пучка.

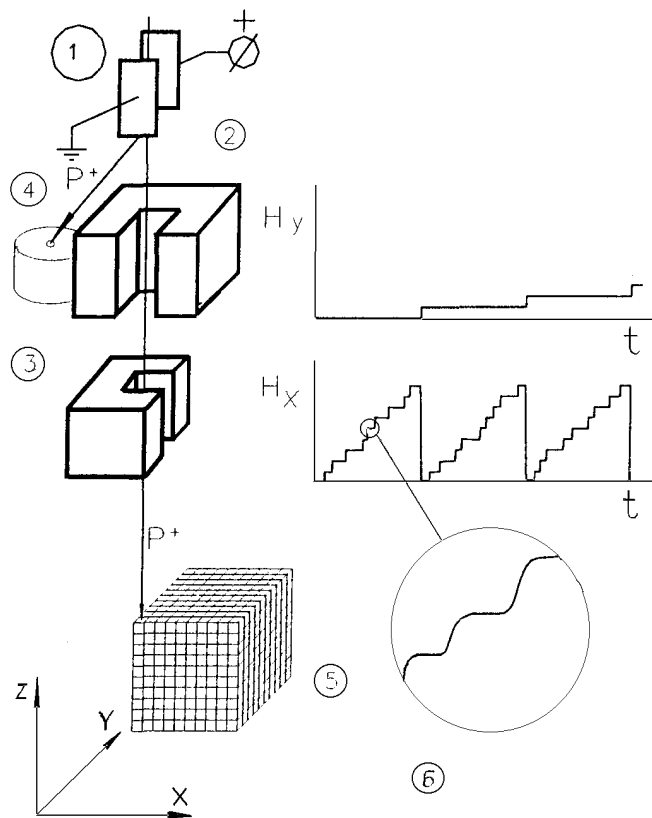


Рис. 26. Одна из возможных схем трехмерного сканирования узкого (характерный диаметр 1-2 см) протонного пучка p^+ по объему мишени.

- 1 – электростатический или электромагнитный дефлектор ("выключатель пучка");
- 2 – магнит, сканирующий пучок по оси Y;
- 3 – магнит, сканирующий пучок по оси X;
- 4 – могильник отклоненного пучка;
- 5 – мишень, условно разбитая на слой и воксели.

Справа от сканирующих магнитов показаны диаграммы изменения их магнитных полей. Реальное изменение поля магнитов, определяемое реактивным сопротивлением обмоток, показано справа внизу рисунка (поз.6). Сканирование по глубине мишени (смещение пика Брэгга по оси Z) осуществляется изменением энергии исходного пучка.

Этот метод формирования дозового поля требует длинной «растяжки» пучка: непрерывный пучок при использовании циклотрона или медленный вывод пучка из синхротрона в течение нескольких сотен миллисекунд или нескольких секунд. Лишь в этом случае частотные характеристики и параметры систем питания сканирующих магнитов становятся разумными и технически достижимыми. Активная система формирования дозового поля позволяет заметно улучшить степень конформности дозового поля. Система впервые была разработана и функционирует с 1996 г. в Центре ПЛТ Института Пауля Шеррера (г. Виллиген, Швейцария). Как правило, во всех новых проектах клинических центров ПЛТ предусматривается возможность использования как пассивных, так и активных систем формирования дозовых полей.

Зачастую используются комбинированные системы формирования дозового поля, которые содержат как элементы PDDS, так и элементы PBS. Так, например, можно осуществить рассеяние монохроматического пучка на необходимую площадь поперечного сечения, используя два сканирующих магнита (рис. 26, позиции 2 и 3), а затем формировать нужный энергетический спектр пучка (модифицированную кривую Брэгга) с помощью гребенчатого фильтра, а форму поперечного сечения поля – с помощью коллиматора. Что дает использование такой комбинации PBS и PDDS?

Использование PDDS всегда чревато большими потерями частиц за пределами апертуры коллиматора (рис. 25). Большие потери частиц являются одним из основных негативных факторов при использовании пассивного метода формирования. Для перехвата потерянных частиц приходится использовать громоздкую систему локальной защиты. Кроме того, возникает повышенный нейтронный фон, обусловленный взаимодействием большого количества перехваченных частиц с материалом локальной защиты. Показанная выше комбинация двух методов кардинально уменьшает количество потерянных частиц и снимает этот негативный фактор. Мы привели лишь один пример комбинации двух методов. Сегодня придуман и поставляется фирмами изготовителями оборудования клинических центров ПЛТ целый ряд подобных комбинированных схем формирования дозовых полей.

Необходимо отметить некое, на наш взгляд, важное обстоятельство, зачастую вводящее в заблуждение. Действительно, метод PBS несомненно обеспечивает более высокую конформность, нежели метод PDDS. Этого аргумента более чем достаточно для использования метода PBS во многих случаях лечения. Тем не менее, зачастую рьяные сторонники применения этого метода во всех клинических случаях прибегают к еще одному, на наш взгляд, неверному аргументу. Сегодня, очень большое внимание уделяется минимизации нейтронного фона, негативно воздействующего на больного и всегда возникающего при протонном и ионном облучении. Сейчас, когда до 70% онкологических больных живут пять и более лет после успешного лечения, проблема отложенных поздних (через много лет) лучевых осложнений и индуцированных облучением опухолей стоит особенно остро. Часть этих осложнений обусловлена, в том числе, и нейтронным фоном. Особенно важна эта проблема при лечении детей, и необходимость минимизации нейтронного фона несомненна. Зачастую утверждается, что при использовании метода PBS, не требующего применения рассеивателей, коллиматоров, болюсов, проблема нейтронного фона полностью снимается. Якобы именно материал этих элементов, взаимодействуя с рабочим пучком протонов и ионов, являются основным источником вторичных частиц – нейтронов. Это не

так. Масса, взаимодействующая с излучением материала этих элементов, в большинстве случаев, особенно при облучении крупных мишеней несомненно, намного меньше массы самой облучаемой мишени, которая и является основным принципиально неустранимым источником вторичных нейтронов. Несомненно, нейтронный фон от элементов пассивной системы формирования должен быть минимизирован путем использования при их изготовлении более легких (малые Z) материалов, путем их разумного конструирования и размещения на оси пучка, путем эффективного использования локальной защиты. Но кардинально ни эти технические приемы, ни использование метода PBS проблему не решают – основным источником нейтронного фона остаются облучаемая мишень и участки тела больного, через которые проходит излучение.

Необходимо обсудить еще одну принципиальную проблему, заставляющую крайне аккуратно подходить к выбору PDDS или PBS – проблема плохо наблюдаемого изменения синтопии органов, структур и опухоли. При использовании метода PDDS возможное изменение положения опухоли легко учитывается – предусматривается некое искусственное увеличение объема клинической мишени, что исключает недооблучение граничных частей опухоли при ее небольших смещениях. При использовании метода PBS, когда отдельные участки опухоли (воксели) облучаются попеременно, смещение опухоли и/или отдельных ее участков может привести к переоблучению этих участков или их недооблучению. Последнее особенно неприятно – с большой долей вероятности возможен продолженный рост или рецидив опухоли, и именно «недооблученные» участки опухоли явятся тому причиной.

Следует иметь в виду еще одно, крайне важное обстоятельство, которое зачастую упускается при обсуждении метода PBS. На рис. 27 представлена динамическая рентгенограмма смещения при дыхании нескольких рентгеноконтрастных маркеров, размещенных в головке поджелудочной железы. Легко видеть, что при дыхании происходит не только общее, в одном и том же направлении смещение всех маркеров (всей мишени), но и взаиморасположение маркеров также меняется. То есть (и это самое неприятное) меняется взаиморасположение отдельных участков (вокселей) мишени. Действительно, сегодня существует ряд методов и аппаратов (рентгеновская пара; рентгеновский КТ; ПЭТ, позволяющий измерять наведенную протонным пучком в мишени активность короткоживущих радионуклидов и т.п.), встроенных в лучевую установку и отслеживающих положение границ мишени. Границ, ноне отдельных вокселей! Поэтому подобное отслеживание положения всей мишени при облучении отнюдь не исключает возможности «промахнуться», пропустить те или иные воксели при последовательном их облучении узким адронам пучком.

В силу этого, безальтернативный выбор метода PBS для всех клинических случаев крайне сомнителен и проблема «PBS versus PDDS», по крайней мере, требует изучения. Именно поэтому в большинстве клинических центров, оснащенных техникой PBS, этот метод при всей его привлекательности пока используется лишь для облучения неподвижных (например, внутричерепных) или малоподвижных мишеней.

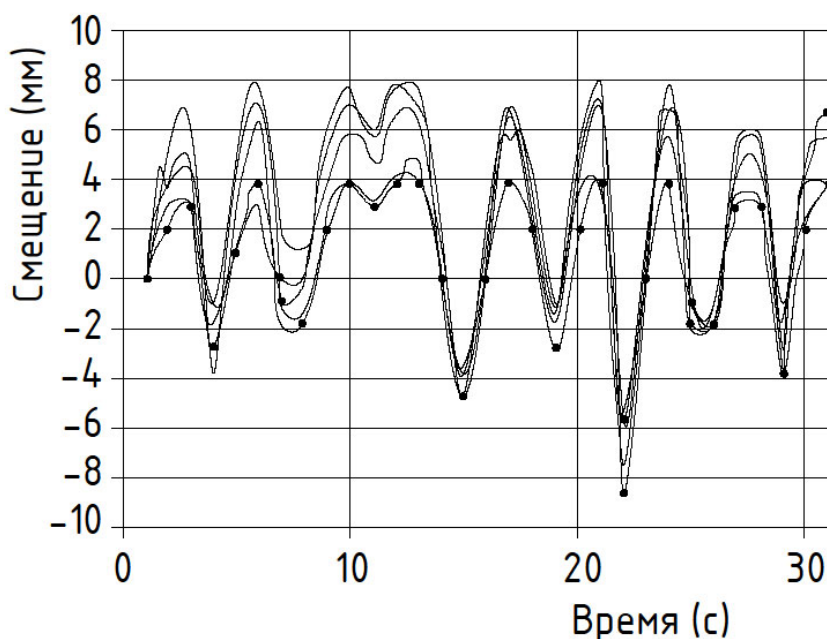


Рис. 27. Динамическая рентгенограмма смещения при дыхании нескольких рентгеноконтрастных маркеров, внедренных в головку поджелудочной железы.

Проблема использования узкого (карандашного) пучка при облучении малых мишеней. При облучении мишеней малых размеров (например, малых внутричерепных новообразований) возникает необходимость учета некоего феномена, который можно охарактеризовать как вырождение кривой Брэгга при использовании узкого пучка протонов. Этот феномен объясняется одновременным действием двух механизмов при прохождении пучка протонов через вещество. С одной стороны, наблюдается постоянное возрастание удельных потерь энергии, или линейной передачи энергии (ЛПЭ), по мере уменьшения энергии частиц к концу пробега (рис. 7, кривая 5) и, соответственно, увеличение поглощенной дозы. Именно этому эффекту обязаны форма кривой Брэгга и наличие пика Брэгга в конце пробега. В то же время по мере проникновения пучка в вещество размер его поперечного сечения возрастает за счет многократного кулоновского рассеяния (см. Приложение 1) и за счет собственной расходимости пучка. Это приращение не зависит от ширины пучка, его

относительный вклад в размер поперечного сечения широких пучков мал, но становится заметен для узкого пучка. Плотность частиц в поперечном сечении такого пучка заметно падает. Уменьшение плотности частиц компенсирует возрастание ЛПЭ и, в конце концов, для узких пучков в конце пробега реально поглощенная доза становится равной или даже меньшей, чем на входе в вещество. Одно из преимуществ протонного излучения – повышение дозы в конце пробега исчезает.

Для подтверждения этого тезиса и для количественной оценки суммарного эффекта покажем, что при прохождении пучка протонов через вещество поглощенная доза (D) в поперечных сечениях пучка (слоях вещества, через которые он проходит) меняется прямо пропорционально среднему значению ЛПЭ в рассматриваемом слое и обратно пропорционально площади поперечного сечения пучка (S) в этом слое.

$$D = \frac{E}{m} = \frac{L_{cp} X N}{V \rho} = \frac{L_{cp} X N}{S X \rho} = \frac{L_{cp} N}{S \rho} = K \frac{L_{cp}}{S};$$

где E – энергия частиц, поглощенная слоем;

m – масса рассматриваемого слоя;

L_{cp} – среднее значение линейной передачи энергии в рассматриваемом слое;

X – толщина слоя;

N – число протонов в пучке;

V – объем слоя;

ρ – удельный вес вещества, const;

S – площадь поперечного сечения пучка в рассматриваемом слое;

$K = \frac{N}{\rho}$ – численный коэффициент, const.

Таким образом, действительно, поглощенная доза в каждом из слоев прямо пропорциональна ЛПЭ и обратно пропорциональна площади поперечного сечения пучка в рассматриваемом слое.

Проиллюстрируем феномен вырождения кривой Брэгга при прохождении узкого пучка протонов через гомогенный объект на простом численном примере. Рассмотрим два пучка круглого сечения с пробегом в воде $R=120$ мм (энергия около 128 МэВ), причем диаметр

первого пучка 100 мм, второго 7 мм. Приращение радиусов пучков за счет многократного кулоновского рассеяния (среднеквадратичный радиус рассеяния σ) не зависит от их диаметров, зависит лишь от глубины пробега R и составит в его конце $\sigma = 0,03R = 3,6$ мм (см. Приложение 1). В первом случае (диаметр пучка на входе в вещество 100 мм) диаметр пучка в пике Брэгга составит 107,2 мм, площадь поперечного сечения увеличится всего на 14% и слабо скажется на относительной высоте пика Брэгга (доза в пике Брэгга/ доза на входе), которая обычно для монохроматического пучка приблизительно равна 4 (рис. 7, кривая 5). Абсолютно иная картина складывается при использовании узкого (диаметр на входе в объект 7 мм) пучка: в пике Брэгга диаметр пучка увеличится вдвое и превысит 14 мм, площадь поперечного сечения возрастет в 4 раза, что полностью нивелирует возрастание ЛПЭ примерно на ту же величину (рис. 28, нижняя кривая).

Именно в силу этого, облучение мишеней с поперечным размером меньше 8÷10 мм бессмысленно проводить с остановкой протонного пучка в мишени (или как иногда говорят «пиком Брэгга»). Пика просто нет, а градиенты дозы на боковых и дистальных границах мишени у подобного пучка не высоки. Небольшие мишени (в частности, малые внутричерепные мишени) облучают напролет пучком высокой энергии (200÷230 МэВ), используя лишь одно его качество – малую расходимость в районе мишени, когда его энергия еще велика.

Все изложенное важно учитывать при применении протонного пучка, но теряет актуальность при тяжелоионной терапии. Угловое рассеяние заряженных частиц в веществе примерно обратно пропорционально корню квадратному из их массы (см. Приложение 1) и, скажем, для пучка ионов углерода в 3,5 раза ниже, чем для протонов. Даже на очень узких ионных пучках искажение кривой Брэгга незначительно. Кстати сказать, это второе (после высокой ОБЭ) важнейшее достоинство тяжелоионных пучков – малое рассеяние частиц обуславливает более высокие боковые градиенты дозового поля, нежели у протонов. Достоинство особенно значимое при облучении мишеней в «плотно упакованных» анатомических структурах, например, при облучении внутричерепных новообразований.

Основные медико-технические требования к клиническому пучку протонов и дозовым полям. В 1998 г. анализ накопленного опыта сооружения и работы первых клинических центров ПЛТ (в основном Центра ПЛТ в госпитале г. Лома-Линда, США) позволил Международному агентству по атомной энергии (МАГАТЭ) сформулировать основные требования к вновь сооружаемым подобным центрам. В рекомендательном докладе МАГАТЭ [53] была констатирована экономическая целесообразность сооружения

многокабинных (один ускоритель и несколько процедурных кабин с лучевыми установками) центров; была показана абсолютная необходимость оснащения каждого центра установками ротационного

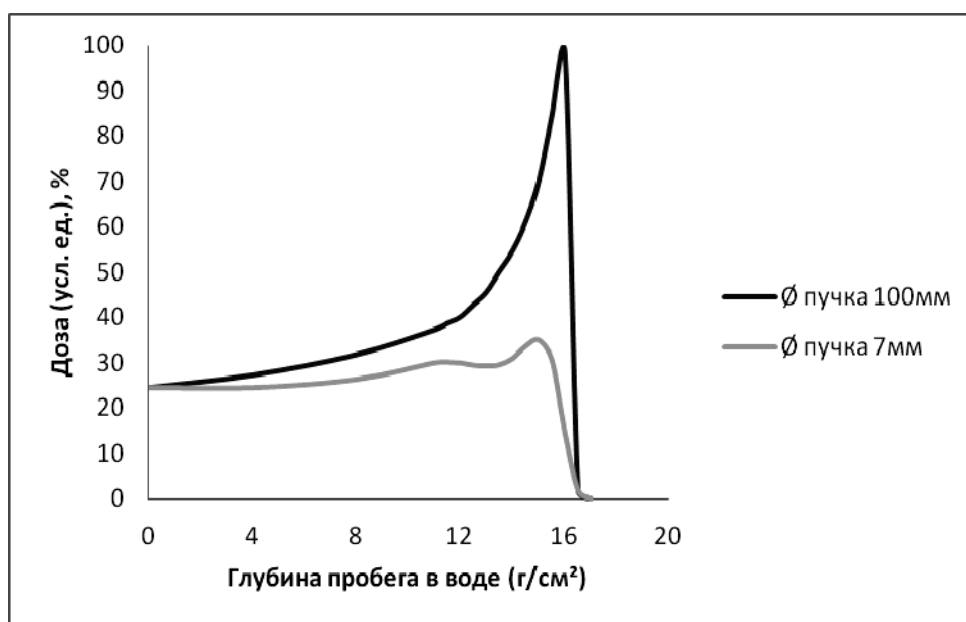


Рис. 28. Типичный ход кривых Брэгга монохроматического широкого (диаметр 100мм) и узкого (диаметр 7мм) пучка ускоренных протонов (E-155МэВ)

облучения – гантри в качестве основного инструмента ПЛТ, и, что представляется особенно важным, были сформулированы требования к клиническому пучку протонов и дозовым полям (табл. 1). Было отмечено, что лишь при выполнении этих требований ПЛТ становится эффективным инструментом дистанционной лучевой терапии и обеспечивает облучение широкого спектра опухолей различной локализации и размеров. Несоблюдение этих требований приводит к кардинальному сужению сферы использования ПЛТ и может обеспечить лечение лишь нескольких процентов локализаций опухолей от всей структуры онкологической заболеваемости. Это подтвердила пятидесятилетняя практика применения ПЛТ.

Таблица 1. Медико-технические требования к клиническому пучку протонов и дозовым полям [53]

№№ пп	Наименование	Предпочтительные требования	Минимально возможные требования
1	Пробег в воде	320 мм максимум	280 мм максимум
2	Дискретность изменения пробега (в воде)	5 мм или меньше по всей глубине мишени (2 мм или меньше для пробегов ≤50 мм)	10 мм или меньше по всей глубине мишени (3 мм или меньше для пробегов ≤50 мм)

№№ пп	Наименование	Предпочтительные требования	Минимально возможные требования
3	Точность подстройки пробега (в воде)	1 мм (0.5 мм или меньше для пробегов ≤ 50 мм)	1 мм
4	Средняя мощность дозы	Интенсивность пучка достаточная для облучения поля 25 см × 25 см при глубине 320 мм дозой 2 Гр за 1 мин. или быстрее не менее $5 \cdot 10^{10}$ р/с, (Приложение 3).	Интенсивность пучка достаточная для облучения поля 25 см × 25 см при глубине 280 мм дозой 2 Гр за 4 мин. или быстрее
5	Структура внешнего пучка ("растяжка" по времени)	"к сканированию готов"	"возможность реализовать сканирование"
6	Поперечный размер поля	Фиксированные пучки ≥ 40 см × 40 см ГАНТРИ ≥ 40 см × 30 см	Фиксированные пучки ≥ 28 см × 28 см ГАНТРИ 26 см × 22 см
7	Равномерность дозы	$\pm 2,5\%$ по всему полю облучения	$\pm 4\%$ по всему полю облучения
8	Эффективное расстояние источник - поверхность тела	≥ 3 м	≥ 2 м
9	Дистальный спад дозы (80%-20%)	Не более 1 мм сверх полученного за счет страгглинга при пробеге в теле больного	Не более чем 6 мм
10	Латеральный спад дозы (80%-20%)	Не более чем 2 мм сверх полученного за счет многократного рассеяния в теле больного	Не более чем 4 мм сверх полученного за счет многократного рассеяния в теле больного

Следует отметить, что изложенные выше требования с весьма незначительными вариациями соблюдаются и сегодня практически во всех проектах клинических центров ПЛТ.

Необходимая интенсивность пучка протонов, генерируемого ускорителем, легко определяется исходя из требований п. 4 табл. 1. Приблизительный расчет необходимой интенсивности пучка выполнен в Приложении 3.

Выбор расстояния от источника излучения до поверхности тела (РИП). Ранее мы рассмотрели феномен вырождения кривой Брэгга узкого пучка протонов (диаметром 10 мм и менее) за счет рассеяния частиц при прохождении пучка через вещество. Оказывается, подобный эффект – вырождение кривой Брэгга – может возникнуть при

использовании не только узкого пучка протонов, но и при создании дозовых полей с большим поперечным сечением для облучения крупных – размером 300 мм и более – мишеней. Рассмотрим, почему неизбежно возникает этот эффект и как можно минимизировать его влияние на деградацию кривой Брэгга.

При транспортировке протонного пучка от ускорителя к лучевым установкам (рис. 23), в том числе и при транспортировке по магнитной системе гантри (рис. 20) поперечный размер его сечения не превышает нескольких миллиметров. Это обеспечивается элементами магнитной оптики (диполи, квадруполь), размещенными на трактах пучка. Минимизировать размер поперечного сечения пучка при его транспортировке необходимо по целому ряду причин: уменьшение веса и габаритов вакуумопровода, элементов магнитной оптики, уменьшения энергопотребления и т.п. Для облучения крупных мишеней необходимо создать дозовое поле с большим поперечным сечением, искусственно рассеяв частицы пришедшего к лучевой установке узкого пучка на большие углы либо на пассивном рассеивателе (рис. 25), либо с использованием метода PBS (рис. 26). Это угловое рассеяние частиц сохранится и при входе частиц в тело больного. Из-за этого поперечный размер дозового поля на входе пучка в тело больного неизбежно окажется меньше, нежели в мишени. Соответственно, плотность частиц в поперечном сечении мишени окажется меньше, чем на поверхности тела, что приведет к уже описанному нами эффекту – вырождению кривой Брэгга и уменьшению относительной высоты пика Брэгга. Расчетным и экспериментальным путем многократно показано, что эффект начинает негативно сказываться и заметно уменьшать высоту пика Брэгга при рассеянии пучка на угол, превышающий 0,1 радиан. Легко показать, что при облучении мишени, залегающей на глубине 20÷25 см при угле искусственного рассеяния пучка 0,1 радиан за счет уменьшения плотности частиц в поперечном сечении мишени (по отношению к плотности частиц на поверхности тела) высота пика Брэгга монохроматического пучка уменьшится на 20÷25%. Поскольку зачастую требуется облучать мишени с поперечным размером до 30 см (табл. 1), расстояние от псевдоисточника пучка - от пассивного рассеивателя (рис. 25) или от первого сканирующего магнита системы PBS (рис. 26) до тела больного (расстояние от источника до поверхности тела, РИП) должно быть не менее 2,5÷3,0 м. Действительно РИП должно быть равно или больше поперечного размера мишени, деленного на 0,1 радиан, то есть $РИП \geq 30 \text{ см} / 0,1 \text{ радиан} \geq 3 \text{ м}$. Лишь при таком значении РИП удастся избежать необходимости рассеивать пучок на угол более 0,1 радиана. Этим и объясняется выбор РИП в п. 8 табл. 1.

Гантри. Как уже отмечалось, гантри является неизменным атрибутом современных центров ПЛТ. Все сооруженные с 1990 г. центры ПЛТ оснащены подобными установками. Создание и повсеместное внедрение в ПЛТ систем гантри позволило расширить спектр локализаций злокачественных новообразований, входящих в компетенцию ПЛТ, с 3÷5% от всей структуры онкологической заболеваемости (именно так обстояло дело до 1990 г.) до 15÷30% □ сегодня.

Приведенные выше соображения относительно минимально возможной величины РИП в заметной мере негативно влияют на конструкцию, габариты и вес гантри. Расстояние между выходом из последнего 900 поворотного магнита гантри, откуда можно начать рассеяние пучка, и телом больного (рис. 20) должно составлять не менее 2,5÷3 м, и в совокупности с радиусом траектории пучка в последнем магните (примерно 1,5 м) определяет габаритный диаметр гантри – 11÷12 м. Даже применение в гантри сверхпроводящих магнитов, снижающих радиус поворота протонного пучка с энергией 200÷230 МэВ с примерно 1,5 метра («теплые» магниты) до 0,5 м ситуацию кардинально не улучшает – РИП \approx 3 м необходимо сохранить. Удастся довести габаритный размер гантри лишь до 9 м. Тем не менее, несмотря на все сложности конструкции, крупные габариты, большой вес и высокую стоимость – стоимость двух гантри примерно равна стоимости медицинского ускорителя протонов, гантри продолжает оставаться обязательным элементом всех клинических центров ПЛТ. На этой установке осуществляется лечение 80÷90% больных в каждом из клинических центров. Некоторые инновационные технические решения конструкций гантри будут рассмотрены в главе 4.3.

В заключение этой главы еще раз отметим невероятную важность использования в технологиях ПЛТ всех современных средств и методов медицинской радиологии и конвенциональной лучевой терапии – широкий спектр аппаратов лучевой диагностики (топометрии), медицинских информационных технологий, методов гарантии качества, средств надежной иммобилизации и позиционирования больных. Необходимость использования этих средств в ПЛТ заставляет оснащать ими все клинические центры ПЛТ. Зачастую стоимость этой инфраструктуры центра может приблизиться к стоимости его протонной части – ускорителя и трех лучевых установок.

Часть 4

УСКОРИТЕЛЬНАЯ ТЕХНИКА

Ускорители заряженных частиц являются неперенным и очень важным атрибутом любого центра адронной лучевой терапии. Начав свое развитие в 20-х годах прошлого века, техника ускорения заряженных частиц обладает сегодня громадным арсеналом ускорителей различных типов. Спектр их использования в настоящее время невероятно широк. Развитие фундаментальных и прикладных наук, индустрии, медицины, сельского хозяйства невозможно сегодня без их применения. Столь же широк и спектр (интервал) основных параметров ускорителей заряженных частиц – тип ускоряемых частиц, интенсивность пучка (число частиц, ускоряемых в единицу времени), энергия ускоренных частиц. Эти параметры пучков, необходимые для их удобного использования в медицинской радиологии, вообще говоря, легко достижимы при применении практически всех типов имеющихся сегодня ускорителей. В то же время, оптимальный выбор этих параметров для использования в медицинской радиологии диктует как тип используемых в ее различных кластерах ускорителей, так и параметры и качество генерируемых ими пучков.

Кратко повторим требования к пучкам ускоренных протонов и более тяжелых ионов, необходимых для адронной лучевой терапии (АЛТ).

- Энергия частиц должна быть в пределах 70-250 МэВ для протонов и (70-500) МэВ/нуклон для ионов углерода, чтобы обеспечить пробег частиц в теле больного от $2\div 3$ см до $20\div 30$ см.
- Желательно иметь интенсивность пучка заряженных частиц, равную $5\cdot 10^{10}\div 10^{11}$ протонов в секунду и 10^9 ионов углерода в секунду на входе в процедурное помещение, чтобы даже при значительных потерях частиц при формировании дозного поля обеспечить разумное время ($3\div 4$ минуты) проведения сеанса облучения.
- Длительность вывода пучка протонов из ускорителя должна быть не менее одной секунды, чтобы можно было применить для формирования дозового поля метод сканирования пучка – PBS.
- Необходимо иметь возможность изменения энергии импульсного пучка от одного цикла ускорения к другому, или для непрерывного пучка за время не более 1 секунды.

Пучки с подобными параметрами можно генерировать, используя линейные ускорители и так называемые кольцевые ускорители – синхротрон, циклотрон и синхроциклотрон. Рассмотрим в первую

очередь принципы ускорения заряженных частиц в каждом из этих типов ускорителей.

Глава 4.1. Принципы ускорения заряженных частиц

Линейные ускорители. Первый линейный ускоритель был предложен в 1928 г. Рольфом Видероу (Rolf Wideröe). Принципиальная схема этого ускорителя показана на рис. 29. В этом ускорителе частицы инжектируются в вакуумный объем из ионного источника. В вакуумном объеме с помощью генератора в зазоре между дрейфовыми трубками возбуждается электрическое поле. Проходя последовательно зазоры, частица каждый раз увеличивает свою скорость. Внутри дрейфовых трубок электрическое поле практически не проникает, и частица двигается внутри них по инерции.

Частота электрического поля и длины дрейфовых трубок подобраны так, что каждый раз, влетая в ускоряющий зазор, частица испытывает ускоряющее воздействие электрического поля. Если высокочастотное электрическое поле прикладывается не к дрейфовым трубкам, а возбуждается внутри вакуумного объема – резонатора (рис. 30), то такой ускоритель называют ускорителем Луиса Альвареса (Luis Walter Alvarez) по имени предложившего его в 1946 г. ученого.

В той части ускорительного цикла, когда скорость частицы приближается к скорости света и практически не меняется, становится возможным отказаться от трубок дрейфа и проводить ускорение в диафрагмированных волноводах. Подобный волновод под названием «волновод с боковыми ячейкам связи» был применен при строительстве линейного ускорителя в США в г. Лос – Аламос. [54]. В России для линейного ускорителя «Мезонная фабрика» в московском г. Троицк В.Г. Андреев [55] также разработал структуру с «шайбами и диафрагмами».

Частицы на всем пути своего ускорения должны испытывать воздействие поперечных фокусирующих сил, которые препятствуют их расходимости. Так как теория движения заряженных частиц в электромагнитных полях читается в других учебных курсах, то здесь этот вопрос не рассматривается; будем лишь считать, что во всех типах ускорителей фокусировка тем или иным способом обеспечивается. В частности, для ускорения протонов на начальном участке линейного ускорителя российские ученые И.М. Капчинский и В.А. Тепляков [56] предложили метод высокочастотной квадрупольной фокусировки (RFQ), который часто применяется в ускорительной практике во всем мире.

В линейных ускорителях частицы ускоряются до одной и той же конечной энергии, а затем выводятся из ускорителя. Тем не менее, в принципе выходную энергию пучка можно дискретно изменять, отключая

от высокочастотного питания нужное число ускоряющих зазоров в выходной части ускорителя.

Кольцевые (циклические) ускорители. Проведем простейший анализ движения частицы по замкнутой траектории (для простоты – по окружности) в магнитном поле. Частицы, движущиеся со скоростью v по окружности R , испытывают ускорение $a = v^2/R$. Тогда, в соответствии с уравнением Ньютона $F=ma$, сила действующая на эту частицу $F=ma=mv^2/R$. На частицу с зарядом q , движущуюся в поперечном магнитном поле с индукцией B , в соответствии с уравнением Лоренца действует в рассматриваемом случае также сила $F=qBv$. Таким образом,

$$mv^2/R=qBv, R=mv/qB. \quad (1)$$

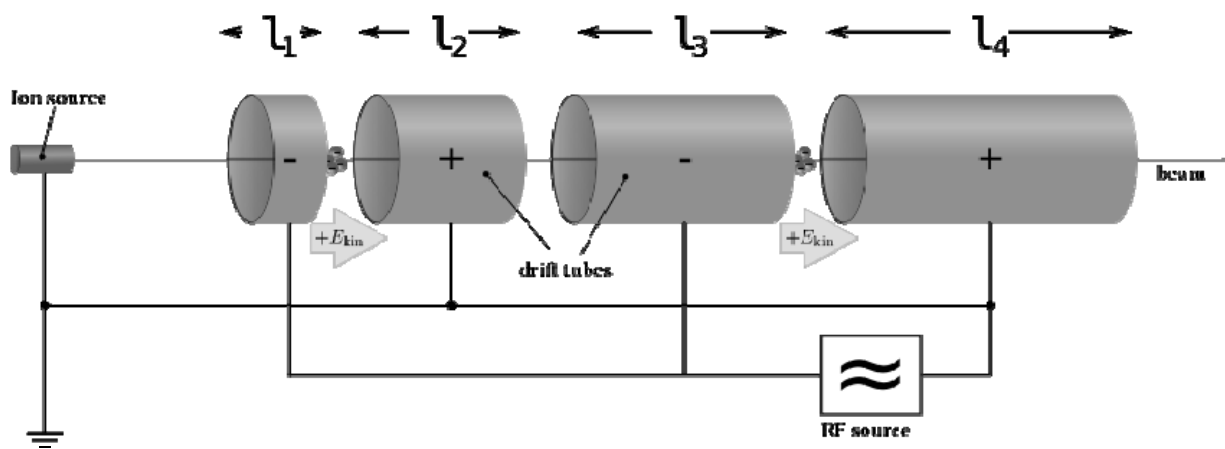


Рис. 29. Схема ускорителя Видерое. Пучок (beam) заряженных частиц выходит из ионного источника (ion source) и ускоряется в зазорах между дрейфовыми трубками (drift tube), к которым от высокочастотного генератора (RF source) приложено переменное электрическое поле. L_1, L_2 и т.д. – трубки дрейфа разной длины.

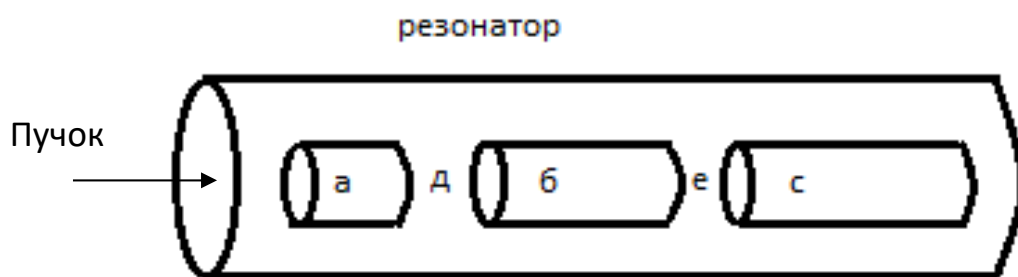


Рис. 30. Линейный ускоритель протонов. Ускоряющее высокочастотное электрическое поле возбуждается внутри резонатора; а, б, с – трубки дрейфа; д, е – ускоряющие зазоры.

Частица, движущаяся по окружности радиусом R , совершает один оборот за время $T = 2\pi R/v$ или, подставив значение R из (1), получаем

$$T=2\pi m/qB. \quad (2)$$

Мы получили любопытнейшее выражение, которое легло в основу создания первого циклического (кольцевого) ускорителя – циклотрона. Оказывается, что время оборота T частицы массой m и зарядом q в постоянном поперечном магнитном поле B не зависит от энергии (скорости) частицы.

Циклотрон. Используя именно эту закономерность – постоянство времени оборота частицы в постоянном магнитном поле, Э. Лоуренс (Ernest Orlando Lawrence) и М. Ливингстоун (Milton Stanley Livingston) создали в 1930 г. первый циклотрон, схема которого представлена на рис. 31. Процесс ускорения происходит в вакуумной камере. Заряженная частица из ионного источника инжектируется в центр ускорителя в ускоряющий зазор, образованный двумя полыми электродами – дуантами, к которым приложено высокочастотное напряжение с постоянной частотой f_0 . Проходя зазор между дуантами, частицы ускоряются, а затем дрейфуют в полостях дуантов, не испытывая воздействия ускоряющего электрического поля. Таким образом, для обеспечения процесса ускорения задача сводится к правильному выбору частоты ускоряющего напряжения. Её период должен быть кратен времени оборота, чтобы частица подходила к зазору всегда в момент, когда разность потенциалов на дуантах является для нее ускоряющей – для протона потенциал на выходном дуанте плюс, на входном – минус. Для организации движения по круговым орбитам дуанты помещены между полюсами магнита, в котором с помощью намотанных на ярмо магнита обмоток возбуждается поперечное магнитное поле. В результате частицы двигаются по спирали, постепенно наращивая свою скорость, но (как мы уже выяснили) не меняя времени одного оборота.

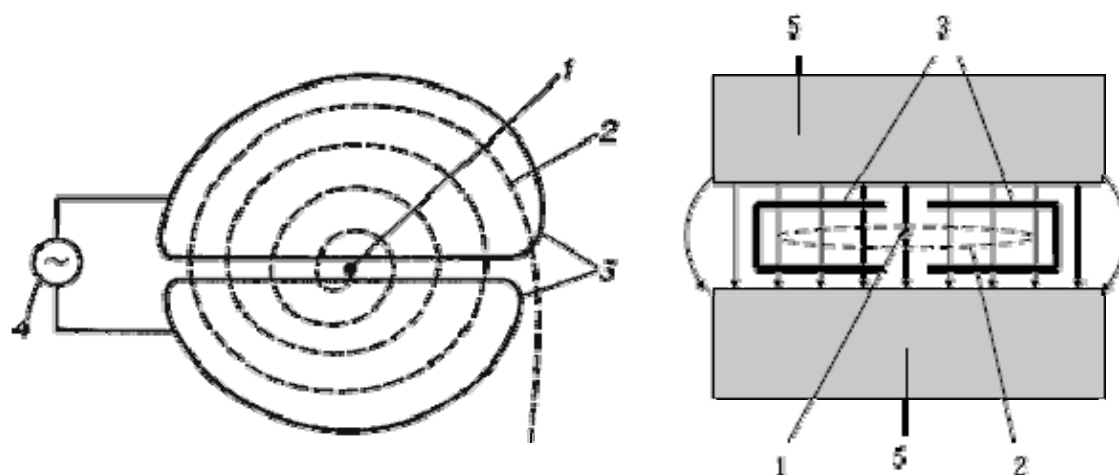


Рис. 31. Схема циклотрона: вид сверху и сбоку: 1 - источник тяжелых заряженных частиц (протонов, ионов), 2 - орбита ускоряемой частицы, 3 - ускоряющие электроды (дуанты), 4 - генератор ускоряющего поля, 5 - электромагнит. Стрелки показывают силовые линии магнитного поля. Они перпендикулярны плоскости левого рисунка.

Максимальная энергия, которую частица может приобрести в ускорителе типа циклотрон, определяется размерами полюсов магнита и увеличением массы частицы по мере приближения ее скорости к скорости света. Легко понять, что в соответствии с классическим уравнением Эйнштейна $E = mc^2$ и $m = E/c^2$ частица по мере набора энергии E и приближения ее скорости к скорости света «тяжелеет» из-за релятивистского изменения массы. Время одного оборота частицы в соответствии с формулой (2) увеличивается, и частота ее обращения начинает отличаться от частоты генератора. Нарушение синхронизма приводит к прекращению режима ускорения. Это ограничение преодолевается в изохронном циклотроне, в котором время обращения частицы остается постоянным даже при возрастании ее массы. Для этого используются полюса магнитов с накладками специальной формы, из отдельных изогнутых секторов, ширина которых увеличивается к периферии полюса (рис. 32). Таким образом формируется магнитное поле с так называемой азимутальной⁴⁰ вариацией магнитной индукции B – во впадинах (между секторами) магнитный зазор больше и индукция B меньше, а в области сектора индукция B больше. Длина траектории частицы и, соответственно, время ее оборота T определяется неким усредненным значением индукции B . Форма секторных накладок рассчитывается таким образом, чтобы усредненное значение (по всей траектории частицы) B возрастало к периферии магнита по определенному закону, компенсируя в формуле (2) релятивистское возрастание массы частицы и сохраняя таким образом постоянство времени ее оборота. Великолепное, изящное решение позволило ускорять частицы до скорости близкой к скорости света.

Циклотроны и изохронные циклотроны нашли широкое применение в мире в качестве ускорителей для наработки радионуклидов, используемых в диагностике и в лучевой терапии. Магнит изохронного циклотрона представляет собой довольно массивное сооружение. Вес такого магнита, который для целей ПЛТ был разработан компанией Ion Beam Application [57], равен 210 т.

Сокращение веса и энергопотребления изохронного циклотрона возможно путем увеличения магнитной индукции B . При этом возникает другое ограничение, т.к. при больших значениях B магнитное поле «выдавливается» на края магнита из области, расположенной между его полюсами (рис. 33), что ведет к уменьшению значения магнитной индукции, к увеличению времени одного оборота в этой зоне и в конечном итоге к нарушению синхронизации времени оборота частицы и частоты высокочастотного генератора. Чтобы устранить это противоречие

⁴⁰ Под азимутом здесь понимается направление касательной в каждой точке спиральной траектории ускоряемых частиц.

приходится ускорять сгустки частиц, и в процессе ускорения каждого из них изменять частоту генератора к концу каждого цикла ускорения (к приходу сгустка к краю магнита). Иными словами, в режим ускорения захватывается сгусток заряженных частиц, а частота ускоряющего напряжения синхронизируется с уменьшающейся к краю магнита частотой обращения сгустка. После завершения ускорения одного сгустка начинается ускорение следующего. Такой ускоритель генерирует импульсный пучок и называется синхроциклотроном, или в русской литературе – фазотроном. Как и в циклотроне, частицы выводятся из фазотрона, достигнув максимальной скорости или энергии.

Энергия заряженных частиц в синхроциклотроне может достигать довольно больших значений. Например, фазотрон в Объединенном институте ядерных исследований [58], на котором, начиная с 1968 г. и до сих пор ведется облучение онкологических больных, имеет энергию 680 МэВ, а синхроциклотрон в С.-Петербургском Институте ядерной физики [59] ускоряет протоны до энергии 1 ГэВ (рис. 34). Оба этих ускорителя создавались для физических исследований, и их энергия избыточна для использования в ПЛТ.

Сделаем важное для дальнейшего рассмотрения замечание. И циклотрон, и фазотрон являются устройствами с фиксированным значением энергии частиц, выведенных их ускорителей. Поскольку при проведении ПЛТ необходимо останавливать частицы в человеческом теле на разной наперед заданной глубине, то приходится применять устройство регулирования (снижения от максимальной) энергии частиц – деградатор, о котором речь пойдет далее.



Рис. 32. Фотография полюсов магнита протонного циклотрона С 235 компании Ion Beam Application на энергию 235 МэВ.

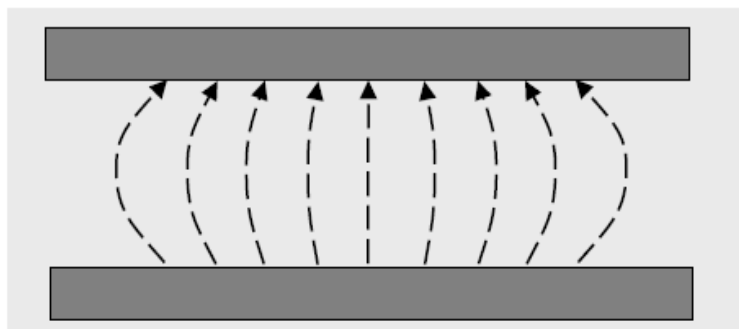


Рис. 33. Ослабление магнитной индукции на краях полюсов магнита.



Рис.34. Синхроциклотрон на энергию 1 ГэВ Петербургского института ядерной физики.

Синхротрон. Ни циклотрон, ни синхроциклотрон не могут генерировать пучки заряженных частиц с энергией более 1000 МэВ. Когда физикам понадобились частицы с очень высокими энергиями, то началось строительство ускорителей, получивших в иностранной литературе название «протонный синхротрон» (в русской литературе часто применяется название синхрофазотрон). В синхротроне радиус движения частиц остается постоянным, а магнитная индукция и частота обращения частицы возрастают во времени в соответствии с нарастанием ее энергии. Схема протонного синхротрона показана на рис. 35.

Заряженные частицы, предварительно ускоренные в инжекторе 1, с помощью устройства ввода 2 направляются в вакуумную камеру, где ускоряются на каждом обороте, проходя ускоряющую станцию 4. Движение по круговой равновесной орбите и одновременно фокусировка пучка осуществляются электромагнитами 3. Синхротрон может

применяться для ускорения любых заряженных частиц – электронов, протонов, ионов тяжелее протонов – до любой наперед заданной энергии. Принцип выбора заданной энергии частиц выведенного пучка предельно прост – эжекция пучка из синхротрона осуществляется в момент достижения частицами заданной энергии.

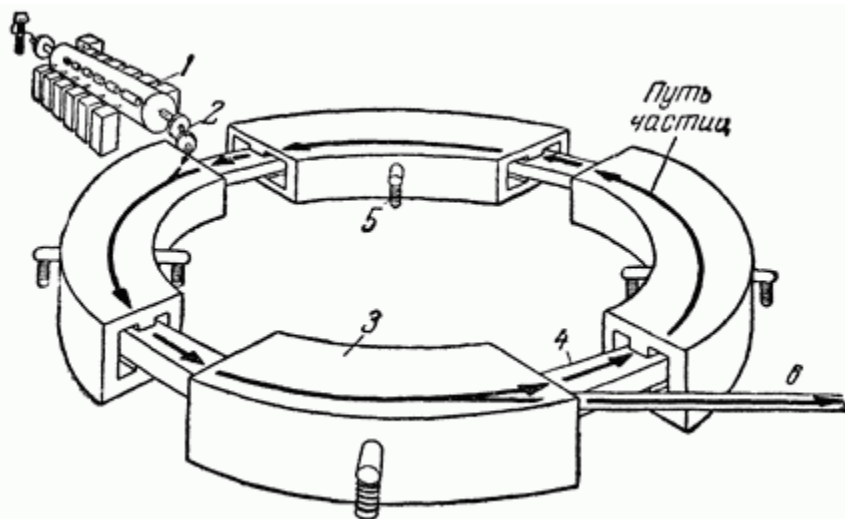


Рис. 35 Схема протонного синхротрона; 1 – инжектор; 2 – устройство ввода пучка в синхротрон; 3 – электромагниты; внутри которых размещена вакуумная камера; 4 – ускоряющая станция; 5 – вакуумный нанос; 6 – канал вывода пучка

За эту важнейшую для протонной терапии возможность приходится «платить» – этот тип ускорителя несколько сложнее циклотрона, в частности необходим инжектор для предварительного ускорения частиц, размер синхротрона несколько больше циклотрона. В то же время энергопотребление заметно ниже (в отличие от циклотрона замagnetивается лишь узкая дорожка кольцевой орбиты), что важно с экономической точки зрения.

В синхротроне заряженные частицы могут быть ускорены до очень больших энергий. На рис. 36 показан «вид с птичьего полета» на протонный синхротрон на энергию 76 ГэВ Института физики высоких энергий в г. Протвино; диаметр этого ускорителя равен 472 м.

Линейные и кольцевые ускорители, принципы действия которых кратко описаны в настоящем разделе, нашли широкое применение в лучевой терапии злокачественных новообразований. В частности, медицинские линейные ускорители электронов, генерирующие пучки ускоренных электронов и тормозное рентгеновское излучение, являются сегодня основным инструментом дистанционной лучевой терапии. В мире работает более 10 тысяч подобных установок. Медицинских ускорителей протонов и более тяжелых ионов пока существенно меньше – около 70, но каждый такой ускоритель обеспечивает работу 3÷5 лучевых установок.

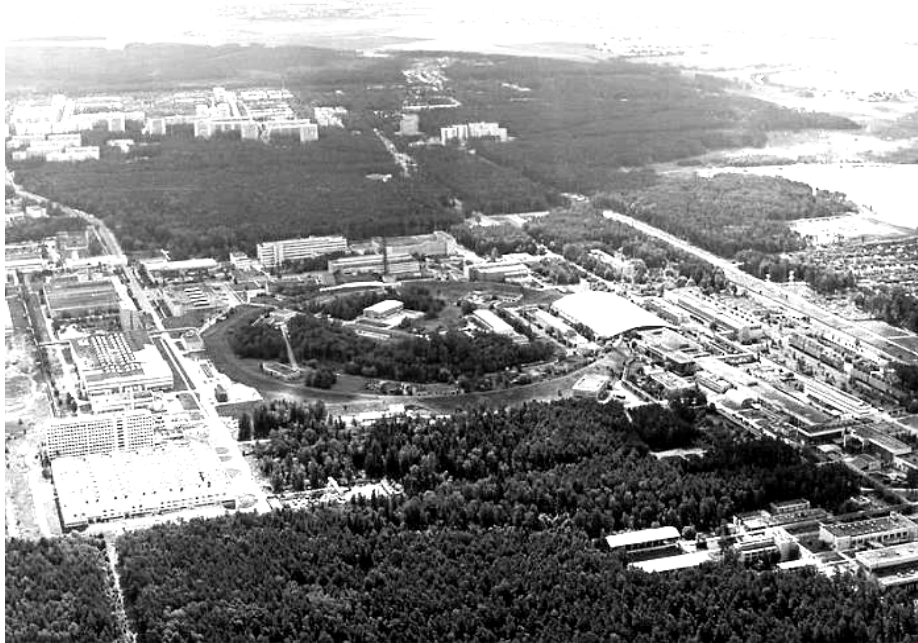


Рис. 36. Вид на ускоритель Института физики высоких энергий в г. Протвино

В заключение главы отметим основные особенности линейных ускорителей, циклотронов и синхротронов, наиболее важные с точки зрения их применения в адронной терапии.

- Все перечисленные типы ускорителей способны генерировать пучки протонов с энергией до 250 МэВ, что обеспечивает их пробег в мягких тканях до 35 см.
- Для генерации пучков более тяжелых ионов с такой же проникающей способностью и с энергией до 400÷500 МэВ/нуклон целесообразно использовать синхротрон.
- Все перечисленные типы ускорителей обеспечивают необходимую для протонной терапии интенсивность пучка – от $5 \cdot 10^{10}$ частиц в секунду (синхротрон, линейный ускоритель) до 10^{12} и более частиц в секунду (циклотрон)⁴¹.
- Современные синхротроны легко генерируют ионные пучки с интенсивностью $10^9 \div 10^{10}$ частиц в секунду, достаточной для тяжелоионной терапии.
- Важнейшей особенностью синхротрона является возможность генерировать пучки протонов и более тяжелых ионов любой заранее заданной энергии и, соответственно, проникающей способности.

⁴¹ Необходимость более высокой интенсивности пучка в циклотронах определяется большими потерями частиц в системе регулирования энергии пучка, о котором речь пойдет ниже.

- Циклотрон всегда генерирует пучок частиц максимальной, предусмотренной конструкцией энергии.
- При использовании линейных ускорителей существует принципиальная возможность дискретного (десятки МэВ) регулирования энергии.

Глава 4.2. Медицинские ускорители протонов и более тяжелых ионов

Как отмечалось ранее, протонная лучевая терапия ограниченного контингента больных с 1955 г. вплоть до 1990 г. осуществлялась во всем мире в десяти экспериментальных центрах ПЛТ. Все они базировались на исследовательских (не медицинских) ускорителях протонов, приспособленных для клинического использования. Первый специализированный медицинский ускоритель протонов был изготовлен и запущен в 1990 г. при сооружении первого в мире клинического (не экспериментального) центра ПЛТ в многопрофильном госпитале в г. Лома-Линда, США [60]. Синхротрон был разработан в лаборатории им. Ферми в США. Схема синхротрона приведена на рис. 37. Протоны из источника (Proton Source) вводятся в линейный ускоритель с квадрупольной высокочастотной фокусировкой (RFQ) и затем, после поворотного магнита (180° Dipole) инжектируются в кольцевой ускоритель, образованный восемью поворотными магнитами с краевой фокусировкой (Bending Dipole) и четырьмя квадрупольными линзами (Quadrupole). Для ускорения протонов используется высокочастотный ускоряющий резонатор (RF Acceleration Cavity), установленный в одном из прямолинейных промежутков. Для инъекции в вакуумную камеру ускорителя и вывода протонов из нее применяются дополнительные устройства, такие как секступольные линзы (Sextupole), киккер – магнит (Kicker) и электростатический септум (Extraction Wire Septum). Частицы ускоряются до заданной энергии, а затем выводятся из ускорителя в канал транспортировки к процедурным кабинам (Beam Line to Treatment Rooms). Затем, цикл ускорения повторяется. Энергия выводимых частиц определяется в соответствии с дозно-анатомическим планом облучения. Общий вид ускорителя показан на рис. 38.

Энергия выводимого пучка лежит в диапазоне 70÷250 МэВ; частота повторения импульсов равна 0,5 Гц; интенсивность пучка – около 10^{11} протонов в импульсе (около $5 \cdot 10^{10}$ протонов в секунду). Конструкция ускорителя была запатентована, но серийно этот ускоритель не изготавливался.

Серийное производство оборудования для оснащения клинических центров ПЛТ начинает развиваться в 90-х годах прошлого века. Объем рынка (спрос и предложение) продолжает активно расти и в XXI веке. На рынок выходит все большее число компаний, поставляющих оборудование

для центров ПЛТ в полной комплектации. В состав оборудования всегда входит специализированный медицинский ускоритель – циклотрон или синхротрон

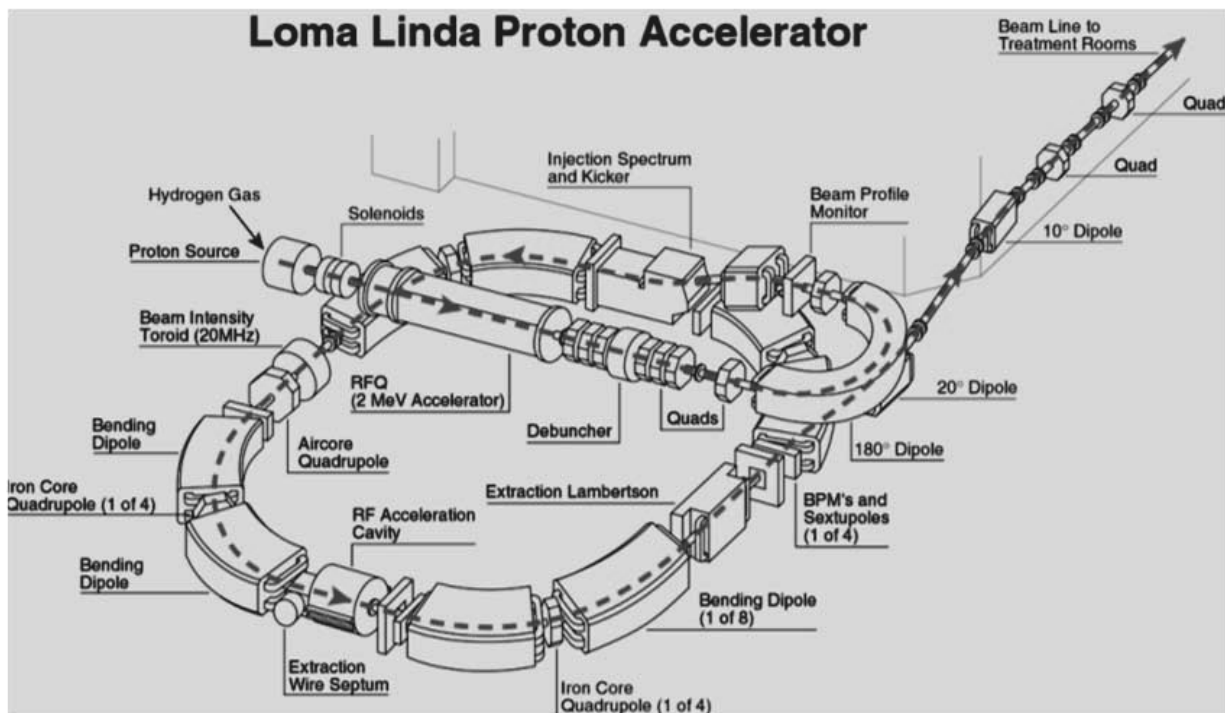


Рис. 37. Схема протонного синхротрона первого в мире клинического Центра протонно-лучевой терапии в г. Лома-Линда, Калифорния, США [60]. Пояснения в тексте.

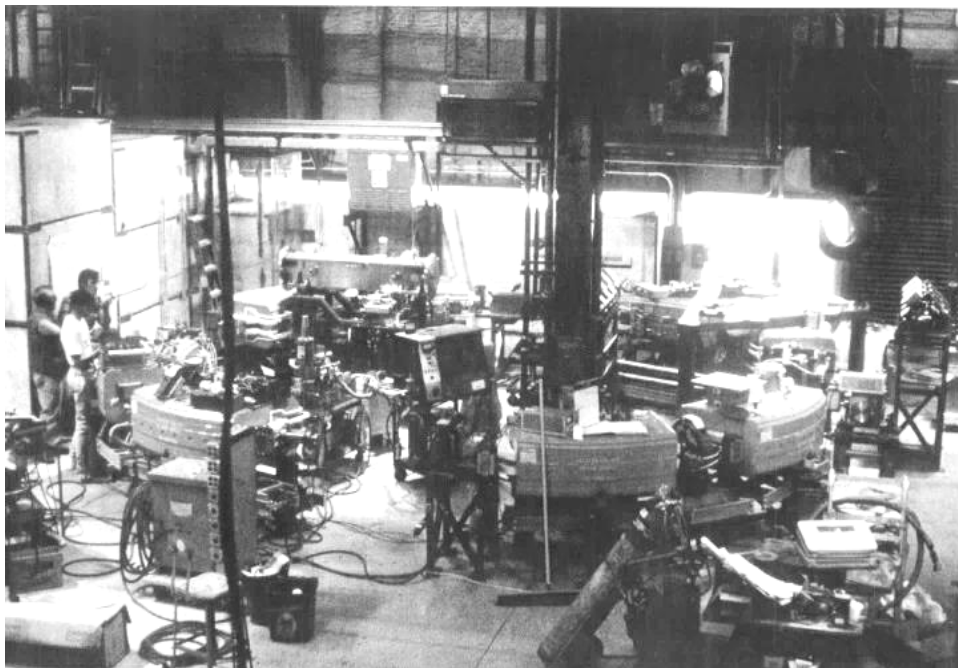


Рис.38. Протонный синхротрон первого в мире Центра ПЛТ в г. Лома-Линда, в момент предварительной сборки в лаборатории им. Ферми

На рис. 39 показан медицинский протонный синхротрон компании Мицубиси. В 2006 г. происходит еще один важный шаг в развитии ускорителей для ПЛТ – начинается серийное производство циклотронов на сверхпроводящих магнитах. Появляется возможность в разы уменьшить габариты ускорителя и его энергопотребление. Для сравнения на рис. 40 показан протонный циклотрон С-235 на «теплом» магните компании Ion Beam Application, а на рис. 41 – протонный синхроциклотрон компании Steel River на сверхпроводящем магните. Разница габаритов этих циклотронов очевидна, так же как и разница габаритов синхротрона (рис. 38 и 39) и циклотронов (рис. 40 и 41).

Ускорители ионов тяжелее протонов. Первый специализированный медицинский синхротрон для ускорения широкого спектра ионов Heavy Ions Medical Accelerator (НИМАС) был разработан и изготовлен компанией Мицубиси для оснащения Национального ионного исследовательского центра (National Ions Research Center) в г. Чива в Японии в 1994 г. [61]. В начале XXI века были созданы ускорители для центров адронной терапии в Италии и (Австрии). Разработку осуществляли совместно CERN, фонд TERA (Италия), MedAustron Австрия [62]. В мире, как отмечалось, к 2016 году из 65 работающих центров адронной терапии лишь 10 центров используют пучки тяжелых ионов, и пока медицинские ускорители тяжелых ионов выпускаются в единичных экземплярах. Тем не менее, нельзя исключить, что в ближайшие годы этот сегмент рынка тоже окажется востребован и будет заполнен. Так, компания Ion Beam Application уже представила проект сверхпроводящего циклотрона С400 [63] для ускорения протонов, ионов гелия и углерода.

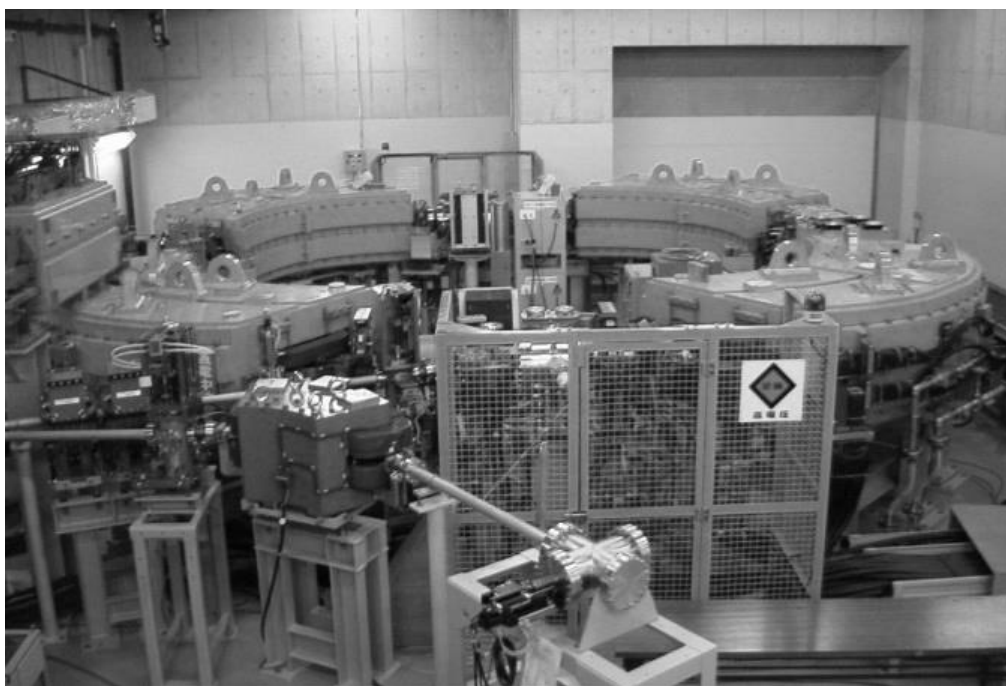


Рис. 39. Протонный синхротрон компании Mitsubishi.



Рис. 40. Общий вид циклотрона С-235 на «теплом» магните компании Ion Beam Application.



Рис. 41. Протонный синхроциклотрон на сверхпроводящем магните компании Steel River.

В таблице 2 представлен ряд серийно поставляемых ускорителей протонов, компании – производители и основные параметры ускорителей.

Таблица 2. . Некоторые ускорители для адронной терапии, их основные параметры и компании – производители.

№ №	Тип ускорителя	Компания	Энергия Протонов , МэВ	Интенсивность , частиц в (нА)	Потребляемая мощность, кВт	Вес , т	Диаметр , м
1	Циклотрон С-235	ИВА, Бельгия	235	$6,25 \cdot 10^{11}$ (100)	560	210	4,7
2	Циклотрон	Sumitomo, Япония	250	$6,25 \cdot 10^{11}$ (100)	550	210	4,7
3	Сверхпроводящий синхроциклотрон S2-C2	ИВА, Бельгия	230	$9,4 \cdot 10^{11}$ (150)	300	50	2,3
4	Сверхпроводящий циклотрон	Varian США, ACCEL* Германия	250	$5 \cdot 10^{12}$ (800)	300	90	3,2
5	Сверхпроводящий синхроциклотрон	Mevion Medical System, Steel River*, США	250	$2 \cdot 10^{11}$ (30)	200	20	1,5
6	Сверхпроводящий циклотрон	Pronova, США	250	$9,4 \cdot 10^{11}$ (150)	300	60	2,4
7	Протонный синхротрон	Mitsubishi , Япония	230	$5 \cdot 10^{10}$ (~3)	200	22	7
8	Протонный синхротрон	Hitachi, Япония	270	$5 \cdot 10^{10}$ (~3)	300	24	7,5
9	Протонный синхротрон	Протом, Россия	300	$5 \cdot 10^8$ (0,08)	До 100	20	5,5

* Первичный разработчик

Целесообразно проанализировать и сравнить некоторые параметры ускорителей, представленных в табл. 2.

- Габариты ускорителей различаются в два и более раза и последовательно убывают – синхротрон, циклотрон, сверхпроводящий циклотрон.
- Энергопотребление синхротронов в два раза меньше, чем циклотронов на «теплых» магнитах, и примерно одинаково у синхротрона и циклотрона на сверхпроводящем магните.
- Основные параметры ускорителей – энергия и интенсивность пучка – почти во всех случаях (два исключения – пп. 4 и 9 – обсудим ниже)

находятся в точном соответствии с общемировыми требованиями, представленными ранее в частях 2 и 4.

- Интенсивность пучка циклотронов в десять и более раз выше, чем у синхротронов; мера вынужденная и определяется низкой эффективностью использования исходного пучка.

Обсудим два ускорителя, параметры которых не соответствуют общепринятым – п. п. 4 и 9, табл. 2.

Интенсивность пучка сверхпроводящего циклотрона фирмы ACCEL-VARIAN (п.4) неоправданно высока даже для циклотрона - $5 \cdot 10^{12}$ протонов в секунду. Стоит подчеркнуть, что это не тот случай, когда «запас карман не тянет». Неоправданное и значительное (на порядок величины) увеличение интенсивности пучка ведет к ухудшению качества и удорожанию всего центра – повышается нейтронный фон, усложняется и делается дороже биологическая бетонная защита, резко возрастает активация оборудования, усложняются условия его ремонта и т.п. Вероятная причина столь странного выбора основного параметра ускорителя (интенсивности пучка) – некомпетентность фирмы ACCEL, новичка в этом сегменте рынка. Судьба проекта, возможно именно в силу этой причины, сложилась крайне неудачно: клинический Центр ПЛТ в г. Мюнхене, базирующийся на этом ускорителе, фирме – производителю ACCEL не удавалось запустить в течение нескольких лет и в конце концов права на проект были переданы компании VARIAN, которая (не без ряда переделок) запустила Центр.

Второй пример. Интенсивность протонного синхротрона российской компании ПРОТОМ (п. 9), во много раз ниже общепринятой. Стоит отметить, что комплекс ПЛТ, базирующийся на этом синхротроне единственный в мире (из разработанных после 1990 г.), не оснащен ротационной системой гантри для многопольного облучения лежащего пациента; больной облучается на горизонтальном пучке в положении сидя или стоя. Неприемлемость такой манеры облучения была доказана многолетней практикой как конвенциональной, так и протонной лучевой терапии. Как уже отмечалось, до 1990 г. (до создания гантри) ПЛТ удавалось применять всего для 5÷7% злокачественных новообразований от всей структуры онкологической заболеваемости. Попытки расширить сферу применения ПЛТ при подобной манере облучения (перемещения больного на горизонтальном пучке) и облучать подобным образом крупные подвижные опухоли зачастую приводили к серьезным постлучевым осложнениям. Сегодня в центрах ПЛТ можно облучать больных с опухолями любых размеров и локализаций. Высокая интенсивность пучка и наличие установок гантри сняли все технические и технологические ограничения ПЛТ, и какой инструмент использовать – рентген, гамма-излучение, электроны, протоны – остается лишь проблемой выбора типа излучения для каждого клинического случая. Низкая

интенсивность пучка и отсутствие гантри вероятно определит (в отличие от всех современных центров ПЛТ) очень узкую сферу применения комплекса ПЛТ компании ПРОТОМ, разрабатываемого 30 лет, кстати, на бюджетные средства.

Мы привели эти два примера, чтобы показать, насколько опасными оказываются попытки необдуманной и некомпетентной ревизии результатов, накопленных мировым сообществом за десятки лет. Как правило, решения, кажущиеся для вновь пришедших в проблему специалистов очевидными и простыми, давно и многократно опробованы и приводили в тупик. Подобные неудачные апробации в медицине зачастую оплачивались здоровьем, а то и жизнями пациентов. Именно поэтому уже полученные на основе обширного клинического опыта негативные результаты не стоит с упорством, достойным лучшего применения, вновь и вновь ревизовать. Необходимо очень хорошо знать историю проблемы, прежде чем кардинально что-то менять в сложившейся практике. Особенно опасно это в медицине, история которой не только сложна, но зачастую трагична.

Регулирование энергии пучка протонов, генерируемого циклотроном. Циклотроны любых типов, являясь прекрасным медицинским ускорителем, генерирующим пучки протонов, обладают по сравнению с синхротроном лишь одним, но важным недостатком. Пучок всегда выводится из ускорителя при максимальной энергии, которая в большинстве случаев должна быть снижена до требуемой в соответствии с клинической ситуацией, а именно, в соответствии с глубиной залегания опухоли. Естественное решение – затормозить пучок, разместив перед телом больного слой вещества (тормозитель) необходимой толщины, оказывается самым простым, но к сожалению, непригодным. Значительный слой вещества не только тормозит пучок, но и ухудшает его качество. Отдельные частицы теряют энергию по-разному⁴², энергетический спектр монохроматического пучка размывается, уменьшается отношение дозы в пике Брэгга к дозе на входе пучка в тело больного, градиент дозы на заднем склоне пика Брэгга падает. Сформировать хорошее высокоградиентное дозовое распределение с малым уровнем дозы на входе пучка (см. рис. 7, кривые 5 и 6) не удастся. Возникает необходимость вернуть пучку после торможения его прежнюю монохроматичность. С этой целью после тормозителя на пути пучка размещают устройство, получившее в физике название «магнитный спектрометр» или «магнитный анализатор». Устройство, обычно называемое деградатором, состоит из тормозителя, магнита и коллиматора. Частицы, замедленные тормозителем, магнит поворачивает на разные углы в зависимости от их энергии – медленные на большой, быстрые на

⁴² Явление носит в физике название straggling (англ.) – идти в разброд.

меньший угол. Из полученного «веера» частиц коллиматор пропускает лишь узкую, вновь монохроматичную часть. Изящно, прекрасно, но, к сожалению, возникает ряд неприятностей. Во-первых, потери пучка на деградаторе велики, и при серьезном торможении пучка (на 100 МэВ и более) через коллиматор пропускается лишь малая часть (иногда 5%) исходного пучка. Именно этим объясняется требуемая для ПЛТ, в 10 и более раз выше, чем при использовании синхротронов, интенсивность исходного пучка циклотронов (табл. 2). Во-вторых, при торможении пучка столь высокой интенсивности идущие ядерные реакции инициируют рождение большого числа нейтронов, что в свою очередь, требует многометровой бетонной биологической защиты больных и персонала от ускорительной части. Кроме того, материал деградатора активируется и проведению любых ремонтных работ требует предварительного периода «высвечивания» устройства. В силу этого деградатор изготавливают из легких материалов (например, из углерода), у которых сечение ядерных реакций так же, как и период полураспада наработанных радионуклидов, не велики. Но эти меры кардинально проблему не снимают. Стоит также отметить, что деградатор является достаточно сложным устройством, и его цена примерно равна стоимости инжектора синхротрона.

Таким образом, несмотря на относительную простоту, малые габариты, отсутствие инжектора, привлекательность использования для ПЛТ циклотрона и синхротрона, по крайней мере, уравнивается. Вообще говоря, выбор типа ускорителя в серьезной мере зависит от национальной ускорительной «культуры». Так, в России и в США традиционно хорошо умели делать синхротроны, европейские компании – циклотроны. В Японии производители оборудования для ПЛТ предпочитают синхротроны. К 2016 г. в мире в 65 действующих центрах адронной терапии в 40 случаях используется циклотрон, в 23 случаях – синхротрон и лишь в двух – линейный ускоритель.

Глава 4.3. Перспективные ускорительные проекты и однокабинные комплексы ПЛТ

Линейные ускорители. Линейные ускорители лишь начинают находить применение в ПЛТ. Итальянский фонд TERA, много лет работающий в области ПЛТ, предложил проект комплекса ПЛТ на основе линейного ускорителя с темпом набора энергии до 20 МэВ/м [64]. Чтобы сократить длину ускорителя, он снабжен высокоэнергетичным инжектором – циклотроном на энергию 30 МэВ. Изюминка проекта, придуманного известным физиком Ugo Amaldi с коллегами, состоит в том, что линейный ускоритель размещен на раме гантри (рис. 42) и, фактически, ускоритель и гантри объединены в одно устройство. Затем, ускоренный пучок, переводится в вертикальную плоскость ротации поворотным магнитом и направляется на лежащего больного.

Линейный ускоритель с диэлектрическими стенками. Создание подобного ускорителя [65] стало возможным после изобретения многослойного высокоградиентного изолятора, состоящего из тонких слоев изоляционного материала. На каждый слой толщиной 0,25 мм с двух сторон напыляются металлические покрытия, и каждая подобная секция выдерживает напряжение в 25 кВ. Ускоряющая трубка линейного ускорителя (рис. 43) состоит из множества подобных секций. С помощью специальных формирующих линий к секциям последовательно подводится импульсное напряжение длительностью 2 нс и амплитудой 25 кВ. Бегущая по трубке высоковольтная волна ускоряет частицы, причем достигается темп ускорения до 100 МэВ на метр. Таким образом, длина ускорителя, генерирующего пучок с энергией 250÷300 МэВ, необходимой для ПЛТ, не превышает трех метров. Подобный ускоритель легко можно разместить на раме гантри. Здесь же можно разместить полноценную систему регулирования энергии пучка – тормозитель и магнитный анализатор. Сочетание описанной чуть ранее конструкции TERA [64] с подобным ускорителем представляется великолепным.

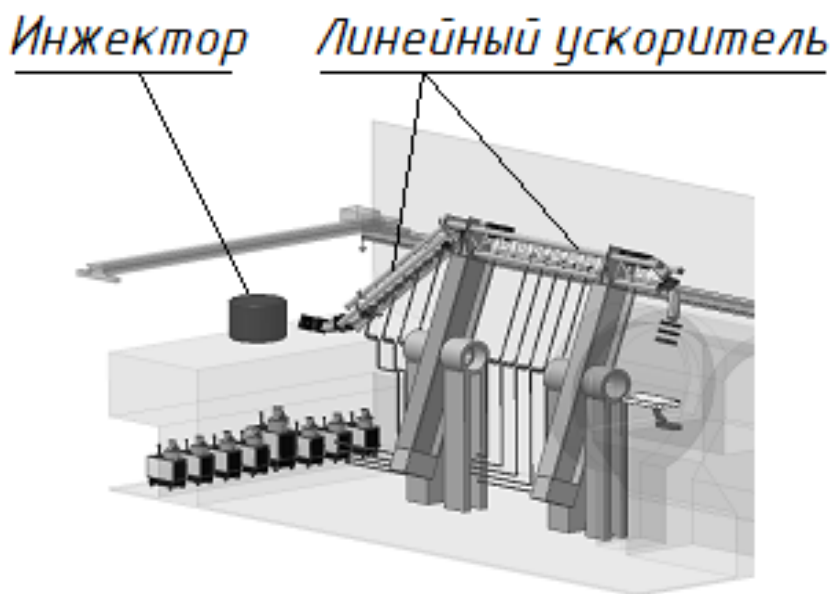


Рис. 42. Макет линейного ускорителя протонов, установленного на поворотной раме. Инжектором служит протонный циклотрон на энергию 30 МэВ [64].

Лазерные методы ускорения. В мире ведутся активные исследования по созданию так называемых лазерных ускорителей протонов и более тяжелых ионов. Упрощенно схема лазерного ускорителя выглядит следующим образом. Мощный лазерный импульс бьет по водородосодержащей мишени и выбивает из нее по направлению «вперёд» множество электронов. Организованный таким образом объемный отрицательный заряд впереди мишени вытягивает из нее протоны и

ускоряет их своим полем⁴³. Где главное достоинство использования такого ускорителя для адронной терапии? Как отмечалось, наиболее громоздким, тяжелым и дорогим элементом центра адронной терапии является установка для ротационного облучения лежащего больного – гантри (рис. 15, 16 и 44а).

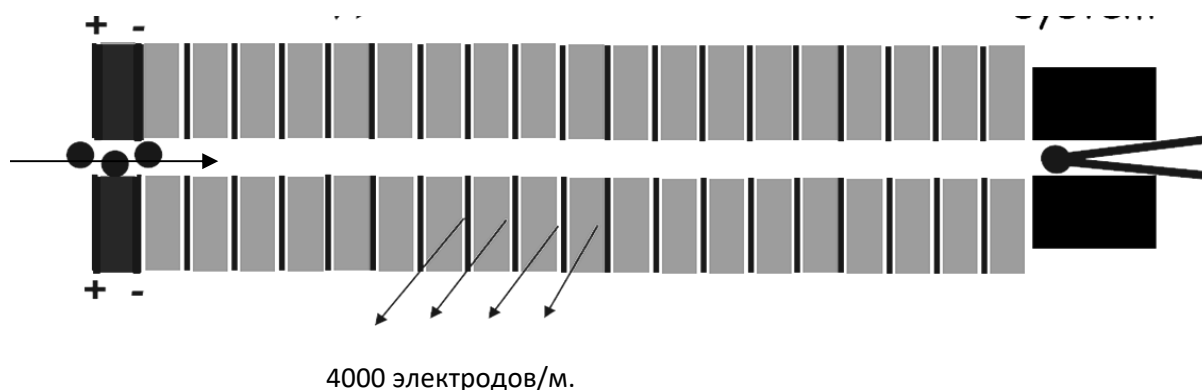


Рис 43. Схема ускорителя на основе высокоградиентного изолятора. Протоны влетают в секционированный изолятор слева и движутся синхронно с высоковольтным импульсом.

Конструкция, осуществляющая транспортировку и точный поворот протонного пучка в диапазоне $\pm 180^\circ$, обходится слишком дорого – цена двух гантри примерно равна цене 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 (рис. 44б). В этом зазоре между мишенью – генератором протонов и больным размещаются системы формирования дозового поля, монитор дозы и т.п.

Главные проблемы лазерных ускорителей, решаемые сегодня – это достижение энергии частиц 200÷250 МэВ) (пока – не более 100 МэВ), повышение частоты следования импульсов лазера и, соответственно, пучка (пока – при необходимой высокой мощности лазера один импульс за десятки минут или даже за несколько часов), улучшение монохроматичности пучка частиц (пока энергетический спектр далек от идеала $\frac{\Delta E}{E} \leq 1 \div 2\%$). Прорыв в этих направлениях может кардинально удешевить центры адронной терапии. Кстати сказать, идея использования лазерных ускорителей была впервые предложена российскими исследователями С.В. Булановым и В.С. Хорошковым [66].

⁴³ Вообще говоря, таким способом можно ускорять и ионы тяжелее протонов. Тип ускоряемых частиц определяется материалом мишени.

Однокабинные малогабаритные комплексы. Ранее мы показали, что внедрение адронной терапии в практическое здравоохранение осуществляется с 1990 г. путем сооружения **многокабинных** клинических центров при крупных онкологических или многопрофильных госпиталях. Наличие нескольких процедурных кабин заметно удешевило стоимость лечения. Относительно дорогой ускоритель обеспечивает работу нескольких лучевых установок. Затраты на ускоритель и на инфраструктуру центра (и капитальные, и эксплуатационные) нормируются в этом случае на большой, пропорциональный числу лучевых установок поток больных.

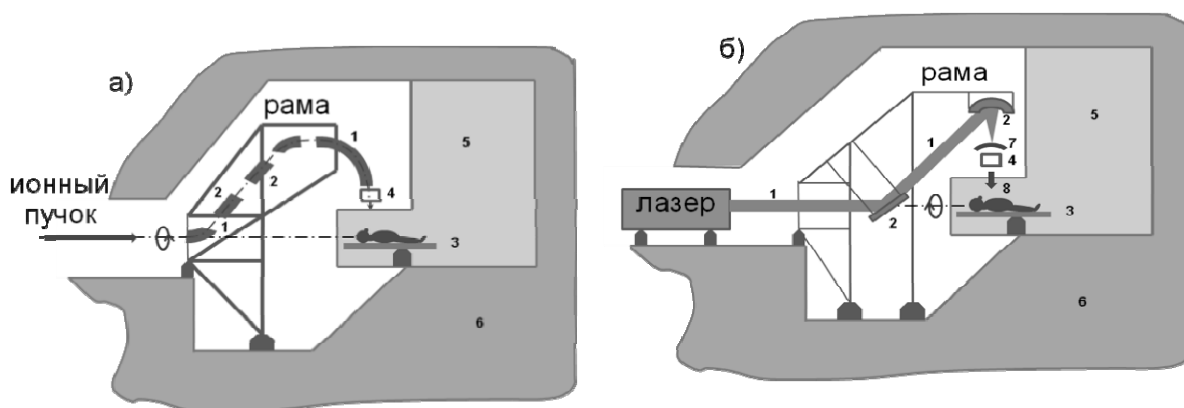


Рис. 44. Сравнение классической схемы гантри и ее оптического аналога.

В обоих вариантах рама с размещенными на ней элементами может поворачиваться на $\pm 180^\circ$. а) Классическая схема гантри: 1 – поворотные магниты, 2 – квадрупольные линзы, 3 – позиционер, 4 – система формирования 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 формирования дозы, 5 – процедурная комната, 6 – бетонная защита, 7 мишень – генератор протонов или ионов, 8 – протонный или ионный пучок.

Известная цифра – сокращение числа лучевых установок с четырех до одной уменьшает поток больных вчетверо, а стоимость центра всего лишь вдвое [53]. Именно экономические соображения определили необходимость сооружения центров ПЛТ с несколькими лучевыми установками в каждом. В то же время подобные центры с потоком больных 1000÷2000 в год целесообразно сооружать лишь в крупных госпиталях. Таких центров в любом случае будет не так уж много – один на 5÷10 млн. человек. Они размещаются в крупных городах и/или обслуживают очень большие территории и массивы населения. Поэтому зачастую больной вынужден лечиться далеко от дома. В то же время существует значительное число малых и средних, в том числе частных провинциальных госпиталей, которые нуждаются в одной протонной установке (250÷300 больных в год). Цена лечения возрастает, но возможность лечиться ближе к дому рождает спрос, а он, в свою очередь,

предложение: на рынке уже появились комплексы «один ускоритель – одна лучевая установка». Два таких комплекса представлены на рис. 45 и 46 [67]. К сожалению, погоня за малогабаритностью и удешевлением подобных комплексов принесла некие негативные результаты: параметры пучка несколько хуже, нежели в многокабинных комплексах и возможность ротации пучка на 360° уменьшена почти вдвое – до 200° – 220° . Несомненно, эти недостатки со временем будут устранены. Появление на рынке однокабинных комплексов ПЛТ с большой долей вероятности скорректирует представленный нами выше прогноз из [44] – к 2032 г. в мире будет работать не менее 1000 лучевых установок ПЛТ – в сторону увеличения их количества.

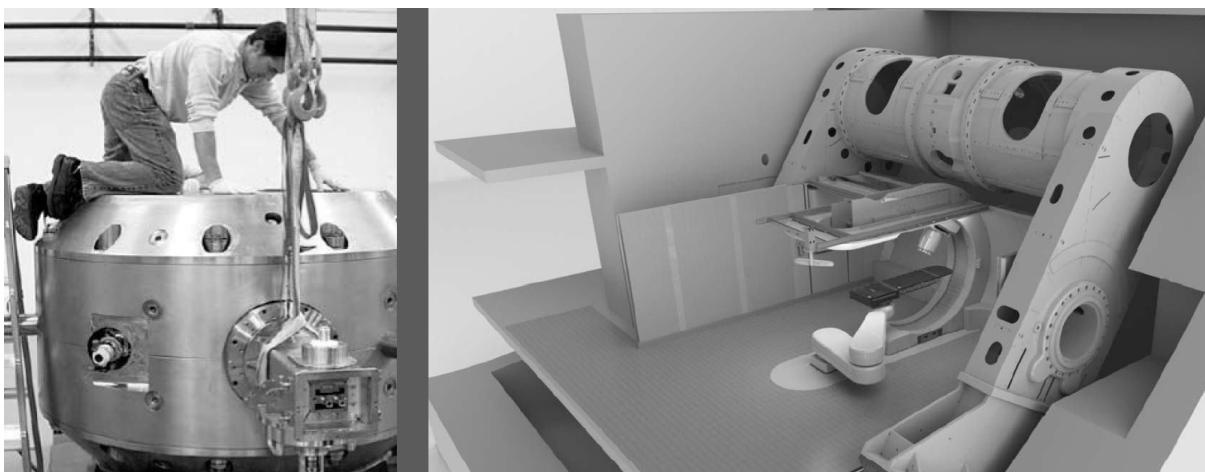


Рис. 45. Однокабинный комплекс ПЛТ Монарх 250 (Mevion Medical System), Циклотрон на сверхпроводящем магните (слева) размещен на качающейся ($\sim 200^{\circ}$) П-образной поворотной раме (справа). Внизу под поворотной рамой видна дека для размещения больного.

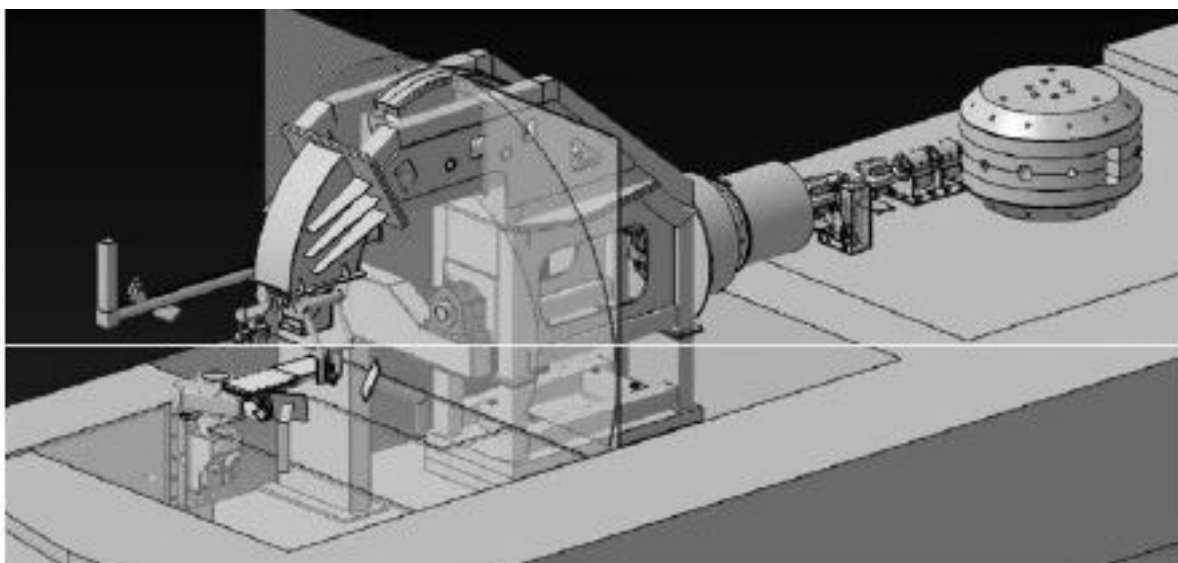


Рис. 46. Однокабинный комплекс ПЛТ компании Ion Beam Application. Справа – циклотрон. Слева – гантри с углом ротации около 200° .

Заключение

Одним из важнейших процессов, обеспечивших развитие и эффективное использование лучевой терапии, явился продолжавшийся практически весь XX век поиск и внедрение в медицину целого ряда типов и источников ионизирующих излучений. Все новые и новые типы квантовых и корпускулярных излучений открывались физиками и на удивление быстро начинали использоваться в диагностике и в лучевом лечении. В конце XIX века происходит великое открытие В.К. Рентгена, в тридцатые годы прошлого столетия предпринимается первая попытка использовать для облучения опухолей нейтроны, в середине XX века клиницисты получают в свое распоряжение фотоны, испускаемые радиоактивным ^{60}Co , пучки ускоренных электронов и протонов, мегавольтное тормозное излучение. Сфера компетенции дистанционной лучевой терапии постоянно расширяется и, наконец, потоки нейтронов и, особенно, пучки ускоренных ионов тяжелее протонов открывают возможность эффективно лечить даже радиорезистентные опухоли. Сегодня пополнение арсенала дистанционной лучевой терапии, вероятно, завершено, сфера ее использования охватывает практически всю структуру онкологической заболеваемости, и новых необходимых клинике типов ионизирующих излучений пока не просматривается.

В то же время процесс совершенствования аппаратных средств и технологий идет перманентно, активно продолжается сегодня и вряд ли будет завершен в обозримом будущем. Развитие медицинских технологий и методик ставит перед физиками и инженерами все новые и новые задачи. Назовем хотя бы некоторые.

- Имеющиеся технические возможности геометрически очень точного совмещения дозового поля и мишени (конформность) оказываются неэффективными из-за изменения синтопии мишени, органов и структур тела во время облучения, а проблема отслеживания этих изменений в режиме реального времени пока еще окончательно не решена.
- Расширение возможностей и, соответственно, сферы использования ПЛТ заставляет перейти наряду со строительством многокабинных центров ПЛТ с годовым потоком 1000 и более больных в крупных клиниках на внедрение малогабаритных однокабинных комплексов ПЛТ на поток 250÷300 больных в год для оснащения не очень больших радиологических отделений. Но пока характеристики таких комплексов далеки от идеала, и здесь еще есть над чем работать.
- Учитывая постоянное увеличение количества онкологических больных, которым показана лучевая терапия (до 70% от общего количества), по-прежнему остро стоит вопрос удешевления

аппаратного и технологического оснащения, вопрос снижения стоимости лечения. Налицо конфликт интересов: повышение эффективности лечения требует усложнения аппаратов и технологий и их удорожания, а стоимость лечения хотелось бы, по крайней мере, не повышать.

- Стоимость тяжелоионной терапии по-прежнему остается относительно высокой, а альтернативы лучевого лечения большинства радиорезистентных опухолей не существует.
- Инновационные подходы к усовершенствованию медицинской ускорительной техники далеко не исчерпаны.

Мы перечислили лишь малую толику насущных задач, решить которые можно лишь при теснейшем взаимодействии клиницистов, биологов, инженеров и физиков. Поэтому авторы попытались не только познакомить читателя с физико-техническими основами дистанционной лучевой терапии, но и показать, сколь интересные, высокотехнологичные и социально значимые задачи решаются сегодня в этой области научной и практической медицины. Очень хотелось бы вовлечь в эту деятельность молодых исследователей с их еще не растраченным энтузиазмом и свежим инновационным мышлением. Насколько нам это удалось – судить читателю.

Авторы благодарят М.Ф. Ломанова, Т.Г. Ратнер и А.Н. Черных за полезные обсуждения и помощь в работе.

Klenov@itep.ru, Khoroshkov@itep.ru; Г.И. Кленов, В.С. Хорошков, ИТЭФ, 117218, Москва, Б. Черемушкинская, 25.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Прохождение заряженных частиц через вещество

При использовании ускоренных протонов в лучевой терапии и при их прохождении через биологическую ткань наиболее интересными величинами являются: линейная передача энергии на единицу длины пробега (ЛПЭ), тормозная способность вещества $\left(-\frac{dE}{dX}\right)_{ion}$, средний пробег протонов определённой энергии в ткани R и многократное кулоновское рассеяние, в результате которого поперечные размеры пучка частиц постепенно возрастают.

Для тяжёлой заряженной частицы в интересующем нас диапазоне энергий (до 200-230 МэВ) тормозная способность вещества среды определяется, в основном⁴⁴, ионизационными потерями частицы на единицу длины

$$\left(-\frac{dE}{dx}\right)_{ion} = \frac{Kn_e z^2}{\beta^2} \left[\ln \frac{2m_e v^2}{\bar{I}} - \ln(1 - \beta^2) - \beta^2 \right] \text{ МэВ/см,}$$

где

$$K = 4\pi r_e^2 m_e c^2 = 5,1 \cdot 10^{-25} \text{ МэВ} \cdot \text{см}^2;$$

$$r_e = 2,82 \cdot 10^{-13} \text{ см} - \text{классический радиус электрона};$$

$$m_e = 0,511 \text{ МэВ}/c^2 - \text{масса электрона},$$

$$n_e - \text{электронная плотность в см}^{-3};$$

$$z - \text{заряд частицы (в единицах заряда электрона)};$$

$$\beta = v/c - \text{отношение скорости частицы } v \text{ к скорости света};$$

\bar{I} – средний потенциал возбуждения электронных оболочек атомов среды ($\approx 13,5 \cdot z$ эВ)

Удельные ионизационные потери могут быть отнесены не к единице длины пробега x в см, а к единице $X = x \cdot \rho$, где ρ – плотность среды. X выражает толщину вещества в граммах, делённых на квадратный см ($\text{г}/\text{см}^2$). Видно, что удельные ионизационные потери заряженной частицы не зависят от её массы M , пропорциональны концентрации электронов в веществе и приблизительно обратно пропорциональны квадрату скорости частицы [68].

⁴⁴ Вклад ядерных взаимодействий в рассматриваемом диапазоне энергий невелик, хотя, принимая во внимание относительно высокие величины относительной биологической эффективности ядерных фрагментов, их вклад в дозу в ряде случаев должен учитываться, но уже не в терминах поглощенной дозы, а в терминах ее биологической значимости.

Пройдя через минимум при $E \sim 2,5 \text{ МэВ}$ (для воды), ионизационные потери начинают логарифмически возрастать. Этим и определяется, в основном, ход кривой Брэгга в интересующем нас диапазоне энергий (рис. 7, кривая 5). Для протонов с энергией ниже 250 МэВ зависимость

$$\text{близка к гиперболое и } \frac{dE}{dX} \approx \frac{1}{E^{0,8}} \sim \frac{1}{R^{0,45}}.$$

Пробег тяжелых заряженных частиц в ткани на практике удобно вычислять из эмпирической формулы

$$R = m^{-0,8} z^{-2} (E/32)^{1,8}, \quad (1)$$

где

m – масса частицы в массах протона,
 z – заряд частицы в зарядах электрона,
 E – энергия частицы в МэВ.

Для пробега протонов формула принимает упрощенный вид:

$$R_p = (E/32)^{1,8}.$$

Дифференцируя (1), найдем

$$\frac{dE}{dx} \approx \frac{18m^{0,45} z^{1,11}}{R^{0,45}}$$

и для протонов

$$\frac{dE}{dx} \approx \frac{18}{R^{0,45}}.$$

При прохождении сквозь вещество заряженные частицы испытывают многократное кулоновское рассеяние, в результате которого размеры поперечного сечения пучка постепенно возрастают. Рассеяние удобно описывать с помощью среднеквадратичного радиуса рассеяния пучка σ .

Для рассеяния в ткани можно пользоваться формулой из [69, 70]

$$\sigma = 0,03 \left(\frac{t}{R} \right)^{1,65} R m^{-0,45} z^{-0,1},$$

где

z – заряд частицы в зарядах электрона,
 m – масса в массах протона,
 R – пробег в ткани,
 t – глубина, для которой вычисляется σ .

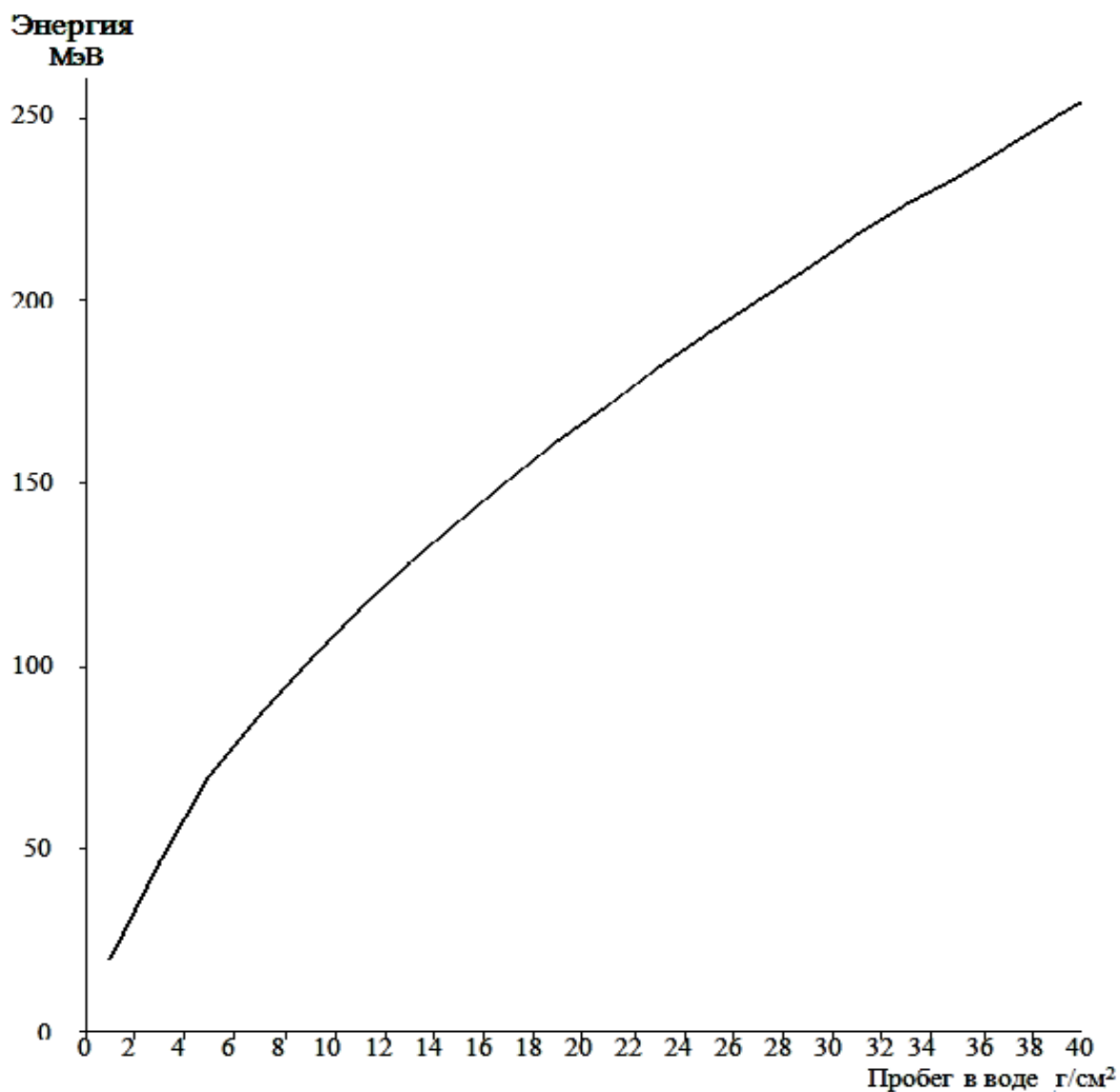
Для протонов формула упрощается до вида

$$\sigma = 0,03 \left(\frac{t}{R} \right)^{1,65} R,$$

а в месте остановки протонов (конец кривой Брэгга, где $t = R$) становится совсем простой:

$$\sigma = 0,03R. \quad (2).$$

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Пробег в воде протонов при различных энергиях



ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Оценка необходимой интенсивности пучка протонов, генерируемого специализированным медицинским ускорителем центра ПЛТ [70. 71]

В табл. 1 определены основные параметры, необходимые для оценки максимально требуемой интенсивности протонного пучка:

поперечный размер мишени $S = 25 \times 25 \text{ см}^2$;

глубина залегания (протяженность облучаемого объема) $L = 32 \text{ см}$;

скорость набора дозы $2 \text{ Гр за } t = 60 \text{ с}$.

Пробег 32 см в воде соответствует энергии протонов $E_p=230 \cdot 10^6$ эВ (см. Приложение 2). Суммарная энергия протонов E_v в подводимом пучке, необходимая для облучения указанного объема $V = S \cdot L$ в дозе $D=2$ Гр:

$$E_v = D \cdot V \cdot \rho = 2 \cdot 32 \cdot 25 \cdot 25 \cdot 10^{-3} = 40 \text{ Дж} = \frac{40}{1,6} \cdot 10^{19} \text{ эВ} = 25 \cdot 10^{19} \text{ эВ}$$

и необходимое количество частиц в секунду

$$N_p = \frac{E_v}{E_{pt}} = \frac{25 \cdot 10^{19}}{230 \cdot 10^6 \cdot 60} = 1,8 \cdot 10^{10} \frac{\text{прот.}}{\text{с}}$$

Мы определили необходимую интенсивность пучка без учета каких-либо потерь при формировании дозового поля. Они неизбежны и достаточно велики при использовании как пассивных систем формирования дозового поля, так и активных систем.

В первом случае потери объясняются необходимостью увеличения поперечного сечения пучка на входе в коллиматор (см. рис. 25, распределение частиц в поперечном сечении пучка, падающего на рассеиватель и распределение частиц в поперечном сечении пучка, падающего на коллиматор). Все частицы, оказавшиеся вне апертуры коллиматора оказываются потерянными, причем эти потери тем больше, чем больше поперечный размер мишени (чем сильнее приходится "растягивать" гауссовское распределение).

При активном формировании дозового поля потери также достаточно велики. Это объясняется тем, что большие количества частиц приходится "сбрасывать" в могильник отклоненного пучка (рис. 26) по двум причинам. На рис. 26, поз. 6 показан реальный ход изменения поля магнита, определяемый реактивным сопротивлением его обмоток. Естественно, что пучок в период переходного процесса на мишень не подается, а сбрасывается в могильник. Еще большие потери обуславливаются тем, что в отличие от показанной на рис. 26 условной кубической мишени, реальная мишень имеет сложную, не регулярную форму и после пересечения пучком границы мишени сканирование "по строке" должно быть прекращено, а оставшиеся на орбите ускорителя частицы также сброшены в могильник. Другими словами в период сеанса облучения мишени ускоритель заметную долю времени работает вхолостую, что необходимо компенсировать увеличением интенсивности пучка в моменты его реального сканирования по объему мишени.

В связи с этим, во всех проектах клинических центров ПЛТ интенсивность внешнего пучка синхротрона принимается равной $5 \cdot 10^{10} \div 10^{11}$ протонов/с, в отличие от оцененной нами $1,8 \cdot 10^{10}$ протонов/с. Для циклотрона с учетом больших потерь частиц на деградаторе интенсивность пучка должна быть больше, по крайней мере, на порядок величины.

ЛИТЕРАТУРА

1. www.who.int/cancer. Сайт Всемирной организации здравоохранения.
2. Состояние онкологической помощи населения России в 2012 г. МНИОИ им. П.А. Герцена. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петрова, М., 2013.
3. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. МНИОИ им П.А. Герцена. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петрова, М., 2014.
4. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. РОНЦ. Под редакцией М.И. Давыдова и Е.М Аксель, М., 2014.
5. www.cancer.org/research Cancer Facts and Figures 2013, то же – 2014. American Cancer Society.
6. The Lancet Oncology, Vol.15, issue 5, p.489-532, 2014.
7. Хорошков В.С.. Здравоохранение и онкология: некоторые цифры. Труды XXI Международной конференции и дискуссионного научного клуба “Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии”, “IT+ME’2011”, Украина, Крым, Ялта-Гурзуф, 05 – 14 июня 2013, с. 41-42.
8. Вайнберг М.Ш. Систематизация видов и методов лучевой терапии, способов и методик облучения больных. Мед. радиология, 1991, №7, с.43-50.
9. Линденбратен Л.Д., Королук И.П. Медицинская радиология и рентгенология. М., «Медицина», 1993.
10. Терновой С.К. Лучевая диагностика и терапия. М., ГЕОТАР, 2010.
11. Б.Я. Наркевич. Еще раз о классификации и терминологии в радиологии. Мед. физика, 2015, №3, с.102-108.
12. Wilson R. R., Radiological use of fast protons. Radiology. 1946. 47, p.128-137.
13. www.theabr.org/sites; American Board of Radiology.
14. Ярмоненко С.П. Жизнь, рак и радиация. М., АТ, 1993. ISBN-86656-049-6.
15. Биологические основы лучевой терапии опухолей. М., Медицина, 1976. УДК 616 – 006 – 085.849.1.
16. Fowler J.F. Neutrons in radiotherapy: slow neutrons, fast neutrons and other heavy particles. In VII Proc. of Symposium Upton, NY, 1963, p.7-11.
17. Kraft G. Radiobiology of heavy charged particles. In: Advances in Hydrotherapy, ELSEVIER, 1997, p. 385-404.
18. Lawrence J.H., Aebercold P.C. Proc.Natl. Acad. Sci. US 22, 1936, p. 543.
19. Stone R.S., Larkin J.C. Radiology 1942, 39, p. 608.
20. Stone, R.S. Amer. J. Roentgenol 1948, 59. 9, p. 771.
21. Suit H. The Gray lecture 2001: Coming technical advances in radiation oncology. Int. J. Radiat. Oncol. Biol., Phys. 2002. 53. 4, p. 798-809.

22. Количественный анализ повреждений здоровых органов и тканей при проведении лучевой терапии злокачественных новообразований (проект QUANTEC). Обзор толерантности нормальных тканей. Пер. с англ. М., АМФР, 2015, с. 250.
23. Рудерман А.И., Вайнберг М.Ш. Физические основы дистанционной рентгено- и гамма-терапии. М., Медгиз, 1961.
24. Вайнберг М.Ш., Сулькин А.Г. Эксплуатация гамма-терапевтических аппаратов. М., Медицина, 1981.
25. Сулькин А.Г. Гамма-терапевтические аппараты. М., Энергоатомиздат, 1986, с. 232.
26. Ратнер Т.Г. Из истории развития отечественного гамма-аппаратостроения. Мед. физика, 2014, №2 (62), с. 96-106.
27. Костылев В.А. Медицинская физика. Краткая история. АМФ ПРЕСС. Мед. физика. Серия "Высокие медицинские технологии", 1999, №6, с. 21.
28. ICRU 50/62. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. 1993/1997. Пер. с англ. Мед. физика, 1998, №5, с. 28-32.
29. Сахаровская В.Г., Костылев В.А., Технические и технологические аспекты предлучевой топометрической подготовки. Мед. физика, 1998, №5, с. 49-54.
30. Kolitsi Z., Dahl O., Van Loon R. et al. Quality assurance in conformal radiotherapy: DINARAD consensus report on practice guidelines. Radiotherapy and Oncology, 1997, Vol. 45, p. 217-223. Сокр. пер. с англ. Мед. физика, 1998, №5, с. 21-27.
31. Костылев В.А., Черняев А.П., Антипина Н.А. Ионизирующие излучения в терапии. Учебное пособие. М., Изд-во МГУ, 2000, с. 44.
32. Ратнер Т.Г., Лебедеко И.М. Клиническая дозиметрия. Физико-технические основы. М., РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2015, с. 260.
33. Аспекты клинической дозиметрии. Ред. Р.В. Ставицкий. МНПИ, 2010, с. 235.
34. Иванов В.И. Курс дозиметрии (4 изд.). М., Энергоатомиздат, 1988, с. 320.
35. Particles, PTCOG News Letters, 1990.
36. Khoroshkov V. S., Minakova E. I. Proton beams in radiotherapy. Eur. J. Phys., 1998, 19, p. 523-536.
37. Sisterson J.M. In Proc. of Proton Therapy Cooperative Group XX Meeting. 1994, p. 19.
38. Sisterson J.M. World wide proton therapy experience. In Proc. of NIRS Int. Seminar on Heavy Charged Particle Therapy for Cancer, Chiba, Japan, 1997, p. 2.
39. Loeffler J.S. The potential role of proton beams in radiation oncology. J. Clin. Oncol. 1997, 24, p. 686-695.
40. www.three.usra.edu/articles/IIUClinicalpdf. Slater J. Clinical Proton Therapy at Loma Linda University Medical Center.
41. www.ptcog.ch. Сайт PTCOG.

42. Кленов Г.И., Хорошков В.С. Ускорители для протонной лучевой терапии. Мед. физика, 2014, №1. с. 5-17.
43. Хорошков В.С.. Эволюция технологий лучевой терапии: от рентгена к адронам. Ядерная физика. . 2006, Том 69. 10, с. 1760-1779.
44. www.csintell.com/marketr.html.
45. www.protom.ru/ Сайт ЗАО Протом.
46. NIRS, Annual Report, 2007.
47. Caterall M. et al. First result of a clinical trial of fast neutrons compared with X or gamma rays in treatment of advanced tumors of the head and neck. Brit. Med. J. 1974, № 2, p. 653-656.
48. H. Hatanaka. Clinical results of boron neutron capture therapy. Basic Life Sci., 1990, 54, p. 15-21.
49. Важенин А.В., Рыкованов Г.Н., Э.П. Магда и др. Нейтронная терапия как способ преодоления радиорезистентных опухолей. Труды X российского онкологического конгресса. М., 2006.
50. www.strf.ru/ ИЯИ РАН. Наука и технология России. Комплекс протонной терапии против рака.
51. www.dimra.ru/. Центр медицинской радиологии и Академгородок в Димитровграде.
52. Столпнер А.З. Протонный прорыв. Медицина: Целевые проекты, 2013, №15, с. 28-29.
53. Report of the Advisory Group Meeting on the Utilization of Particle Accelerators for Proton Therapy, F1-AG-1010, IAEA Headquarters, Vienna, 1998.
54. E.A. Knapp, V.C. Knapp, J.M. Potter. Standing wave high energy linear accelerator structures. - Review of Scientific Instrument, 1968, v. 39, n. 7, p. 979.
55. Андреев В.Г. Патент СССР 793343.
56. Капчинский И.М., Тепляков В.А. Линейный ускоритель ионов с пространственно-однородной жесткой фокусировкой. ПТЭ, 1970, №2, с. 19-22.
57. http://www.iba-protontherapy.com/sites/all/themes/ibapt2012/media/pdf/ProteusPLUS_Brochure.pdf.
58. <http://newuc.jinr.ru/section.asp?id=234>
59. <http://hepd.pnpi.spb.ru/ioc/ioc/line0234/n2.html>.
60. <http://www.aapm.org/meetings/2013AM/documents/LomaLinda.pdf>. Baldev Patyal. Proton Therapy QA & Operations Loma Linda University Medical Center/
61. Kawachi K. Current Status of Particle Therapy Facilities in Japan. PTCOG meeting, Tsukuba, Japan, 2001.
62. <http://www.shi.co.jp/quantum/eng/product/proton/proton.html> Steve Myers, Medical Application at CERN <http://www.stfc.ac.uk/files/overseas-perspective-cern/>

63. Jongen Y., Abs M., Blondin A. Current status of the IBA C400 cyclotron project for hadron therapy. Proc. of EPAC08, Genoa, Italy, p.1806 -1808
64. Amaldi Ugo. "Hadron therapy and its Accelerators. II Technische Universitat Munchen – and TERA Foundation. EPFL, 2002.
65. Caporoso G.J., Chen Y.J., Sampayan S.E. The Dielectric Wall Accelerator, LLNL-JRNL-416544, 2009.
66. Буланов С.В., Хорошков В.С. Возможность использования лазерных ускорителей в протонной терапии. Физика плазмы. 2002 г., Т. 28, № 5, с. 493-496.
67. <http://www.mevion.com/>
<https://iba-protontherapy.com/proton-therapy-solutions.proteus-one>.
68. Яворский Б.М., Детлаф А.А., Справочник по физике: М., Наука, 1968 г.
69. Гольдин Л.Л., Джелепов В.П., Ломанов М.Ф. и др. Применение тяжелых заряженных частиц высокой энергии в медицине, УФН, 1973, 110, вып.1, с.77-99.
70. Ломанов М.Ф. Распределение дозы по сечению широкого протонного пучка произвольной конфигурации. Мед. радиология, 1972, №17, с.89.

Учебное издание

В.С. Хорошков, Г.И. Кленов

**Физико-технические аспекты дистанционной лучевой терапии:
от рентгена к адронам**

Подписано в печать 20.11.2018

Формат А5. Объем 6,5 п.л. Тираж 50 экз.

Заказ №

Физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова
119991, Москва ГСП-1, Ленинские горы, д.1, стр. 2

Отпечатано в Отделе оперативной печати
физического факультета МГУ