

**К 70-ЛЕТИЮ ИНСТИТУТА ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ
И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФИЗИКИ им. А.И. АЛИХАНОВА**

Адронная лучевая терапия: история, статус, перспективы

Г.И. Клёнов, В.С. Хорошков

Кратко изложена история дистанционной лучевой терапии, которая наряду с хирургией и лекарственными методами (химиотерапией, иммунотерапией) является одним из основных методов лечения онкологических больных. Описаны механизмы радиационного поражения живого объекта (клетки). Особое внимание уделено адронной (протонной и ионной) терапии, её истории, результатам, проблемам, трудностям, современным тенденциям и перспективам. Вклад российских исследователей в протонно-лучевую терапию (ПЛТ) неоспоримо велик. В России с середины XX в. работали три экспериментальных центра: в Объединённом институте ядерных исследований, Институте теоретической и экспериментальной физики им. А.И. Алиханова (ИТЭФ) и Петербургском институте ядерной физики им. Б.П. Константинова. В ИТЭФ работал крупнейший в мире многокабинный центр ПЛТ, в котором к 1990 г. была накоплена четверть мирового клинического опыта.

Ключевые слова: протонная терапия, установки протонной терапии, медицинские ускорители электронов, протонные циклотрон, синхротрон и синхроциклотрон, сверхпроводимость, ионная терапия, гантри, кривая Брэгга, воздействие радиации, относительная биологическая эффективность, линейная передача энергии

PACS numbers: 87.19.xj, 87.55.-x, 87.56.-v

DOI: 10.3367/UFNr.2016.06.037823

Содержание

1. Введение (891).
 2. Ситуация в онкологии — некоторые цифры (892).
2.1. Заболеваемость. 2.2. Эффективность лечения.
 3. Механизм радиационного поражения (893).
 4. История развития дистанционной лучевой терапии (897).
 5. Достоинства адронной (протонной и ионной) лучевой терапии (901).
 6. Этапы развития адронной терапии (902).
6.1. Протонная терапия. 6.2. Ионная терапия.
 7. Статус и тенденция развития адронной терапии (906).
7.1. Однокабинные малогабаритные комплексы. 7.2. Ускорители на сверхпроводящих магнитах. 7.3. Медицинские линейные ускорители протонов. 7.4. Лазерные методы ускорения. 7.5. Использование пучка антипротонов.
 8. Заключение (910).
- Список литературы (911).

Посвящается Льву Борисовичу Окуню, который предложил термин "адроны", прочно вошедший не только в физику, но и в дистанционную лучевую терапию — адронную терапию.

1. Введение

Лучевая терапия, наряду с хирургией и лекарственными методами лечения (химиотерапией, иммунотерапией), является одним из основных методов лечения онкологических заболеваний. В развитых странах на том или ином этапе заболевания лучевое лечение в самостоятельном варианте либо в комбинации с другими методами получают до 70 % больных, а в России — не более 40 % [1, 2] в связи со всё ещё скудным техническим оснащением радиологических отделений и дефицитом кадров — лучевых терапевтов и медицинских физиков. Последний показатель не только заметно сужает возможности российского здравоохранения при лечении онкологических больных, но и является неприятным ещё и потому, что столь недостаточно используемая в стране лучевая терапия в большинстве случаев является наиболее щадящим, неинвазивным и самым дешёвым методом лечения этих больных (см. таблицу) [3].

Даже наиболее перспективная, современная и относительно дорогая протонная и ионная лучевая терапия по стоимости практически сравнима с хирургическим лече-

Г.И. Клёнов, В.С. Хорошков. Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт", Институт теоретической и экспериментальной физики им. А.И. Алиханова, ул. Большая Черёмушкинская 25, 117218 Москва, Российская Федерация
E-mail: klenov@itep.ru, khoroshkov@itep.ru

Статья поступила 1 марта 2016 г.,
после доработки 7 июня 2016 г.

Таблица. Оценка относительной стоимости различных методов онкологической помощи [3]

Метод	Относительная стоимость
Средняя стоимость лечения	1,0
Хирургия	0,87
Конвенциональная (рентгеновское излучение, γ -излучение, пучки электронов) терапия	0,51
Лекарственные методы	2,27
Трансплантация костного мозга	12,0
Протонная и ионная лучевая терапия	0,89

нием и в 2,5 раза дешевле лекарственных методов. Поскольку лучевая терапия используется в основном для лечения онкологических заболеваний, необходимо до её обсуждения кратко рассмотреть ситуацию в этой тревожной, в том числе и в психологическом плане, сфере заболеваний. В разделе 2 мы рассмотрим основные показатели онкологической заболеваемости, эффективности лечения онкологических больных, уровня смертности и, что не менее важно, динамику изменения этих показателей.

2. Ситуация в онкологии — некоторые цифры

2.1. Заболеваемость

В мире ежегодно появляется более 14 млн новых онкологических больных, их число постоянно растёт и по прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2020 г. достигнет 22 млн [4]. В России полумиллионный рубеж впервые был пройден в 2010 г., когда раком заболели 505 тыс. человек. В 2012 г. число заболевших составило уже 526 тыс. [1, 2, 5], или 376 человек на 100 тыс. населения¹. Для сравнения, в США в 2012 г. заболело раком 1639 тыс. человек, в 2013 г. — 1660 тыс. человек [6], или 523 человека на 100 тыс. населения. Мы с трудом воспринимаем и оцениваем такие большие числа. Но вышеприведённые показатели заболеваемости можно представить в другом, более наглядном и, к сожалению, ошеломляющем виде. Легко показать, что при существующем уровне заболеваемости (а он растёт) раком заболеет в том или ином возрасте каждый третий-четвёртый (sic!) из ныне живущих. Психологическая драма — тяжелейшая болезнь близкого родственника — пройдёт через каждую, даже маленькую, семью.

Отметим два важных обстоятельства. Из приведённых чисел 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 является болезнью пожилых людей, и всё большая часть населения доживает до своего рака; ухудшение среды обитания в широком смысле слова — не только загрязнение воды, земли, атмосферы, но и, например, информационное стрес-

совое давление, что обрушивает иммунитет; успехи лечения других заболеваний — регистры учёта заболеваемости и смертности от этих болезней пустеют, плавно "перетекают" в другие регистры, в том числе в регистр онкологических заболеваний, и, наконец, постоянное улучшение массового обследования (скрининга) населения, всё более полное выявление онкологических больных.

Второе, на первый взгляд странное, обстоятельство — огромный разрыв в заболеваемости в США и России (523 и 376 новых больных в год на 100 тыс. населения соответственно). Однако это обстоятельство кажется странным лишь на первый взгляд. Вероятно, срываются два фактора. Как 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 она едва достигает 70 лет. Другой фактор — плохой скрининг населения в России: велик процент латентной заболеваемости, мы просто "не видим" большого количества онкологических больных.

2.2. Эффективность лечения

Основным показателем успешности или неуспешности лечения онкологических больных является уровень (процент от общего числа заболевших) пятилетней безрецидивной выживаемости² после постановки диагноза и лечения. Этот показатель является, пожалуй, наиболее объективным, поскольку гибель онкологических больных происходит в основном в течение первых пяти лет болезни. Больной, переживший этот срок, может считаться "практически излеченным", хотя в онкологии этот термин не приветствуется: рецидивы случаются и позднее и больной практически всю жизнь состоит на учёте. В конце XIX в. этот показатель, обобщённый по всем локализациям злокачественных новообразований, составлял всего 5% — лишь пять больных из ста переживали пятилетний срок. К концу XX в. в развитых странах пятилетняя выживаемость перешагнула 50%-ный порог.

Казалось бы, прогресс впечатляет. Но оптимизм заметно убывает, как только приходит понимание того, что темп развития успеха не превышал 0,5% в год. Более того, кривая развития успеха по декадам XX в. практически линейна. Кривая не меняет наклона и во второй половине XX в., несмотря на все достижения, ярко проявившиеся после Второй мировой войны: невероятные успехи, достигнутые в хирургии (военной), появление эффективной химиотерапии, прорыв за прорывом в лучевой терапии, расцвет лучевой диагностики. К сожалению, и в XXI в. темп развития успеха изменился слабо. В США к 1977 г. пятилетняя выживаемость составила 49%, а к 2009 г. — 68%, т.е. темп её роста в этот период оказался чуть более 0,6% в год [6]. В странах Европы пятилетняя безрецидивная выживаемость находится сегодня на отметке 55–60%. Таким образом, ситуация не столь трагична, как представляется непрофессионалам: в развитых странах удаётся успешно пролечить до двух третей онкологических больных.

В России традиционно (со времён СССР) этот важнейший объективный показатель качества лечения — пятилетняя выживаемость онкологических больных — не публикуется. В то же время, используя ежегодно

¹ Общепринятый стандартный показатель заболеваемости — число новых больных в год на 100 тыс. населения.

² 5-year survival rate — в англоязычной литературе.

публикуемые данные (см., например, [1, 2, 5]), пятилетнюю выживаемость можно определить с точностью 2–3%. С точки зрения авторов, в России она не превышает 42–43% и является самой низкой в Европе, что подтверждается зарубежными публикациями [7].

Не вдаваясь в детали, представляется важным отметить решающую роль ранней диагностики рака и хорошо налаженного скрининга населения в повышении эффективности лечения. Примерно у 70% больных, которым была обеспечена пятилетняя выживаемость, рак был диагностирован на I–II стадиях заболевания. Но если в США доля таких "вовремя схваченных" больных превышает 80%, то в России она чуть выше 50% [1–3]. Российские онкологи вынуждены иметь дело с массивом онкологических больных, среди которых "хорошо курабельными" являются лишь половина.

Из вышеизложенного 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 растёт во всех развитых странах. Так, в США в 2013 г. умерли от рака 580350 больных, в 2014 г. — 585720 больных [6]. Иначе дело обстоит в странах, где качество лечения и уровень пятилетней выживаемости пока ещё низки. Здесь существует некий резерв для относительно более быстрого улучшения ситуации при использовании чужих достижений. Так, в России в 2002 г. от рака умерло 290,3 тыс. больных, в 2012 г. — 287,8 тыс. больных. Пока ещё абсолютное число умерших больных уменьшается в нашей стране за последние годы примерно на 0,1% в год. "Пока ещё" — потому, что в предыдущие пять лет (до 2002 г.) число умерших уменьшалось примерно на 0,3% в год [5]. Тенденция очевидна — вскоре следует ожидать ежегодного роста абсолютного числа умерших от рака и в России.

Мы обязаны пока что⁴ беспрепятственно улучшать технические и технологические возможности всех трёх методов онкологической помощи, в том числе лучевой лечения. История развития техники и технологий дистанционной лучевой терапии изложена в разделах 4–7 после краткого описания механизмов радиационного поражения живых объектов различными типами ионизирующих излучений.

3. Механизм радиационного поражения

Ионизирующие излучения (ИИ) различных типов — потоки ускоренных частиц или фотонов — являются основным инструментом лучевой терапии. В статье обсуждается дистанционная лучевая терапия, в которой источник излучения (фотонов, заряженных частиц и т.п.) находится вне облучаемого объекта. Энергия фотонов и заряженных частиц измеряется в электронвольтах. В дистанционной лучевой терапии используются фотоны

или частицы с энергией в интервале от нескольких тысяч до нескольких сотен миллионов электронвольт. Проникая в живой объект на значительную глубину или проходя сквозь весь объект (тело человека), ИИ осуществляет на своём пути акты ионизации, разбивая молекулы на отдельные ионы, что в итоге наносит непоправимый вред клетке, прекращая её жизнедеятельность либо сразу, либо через несколько циклов деления. На один акт ионизации фотон, электрон или другая корпускулярная частица затрачивают ничтожно малую энергию — в среднем 34 эВ. Мерой воздействия ИИ на живой объект является затраченная излучением на ионизацию⁵ в определённой массе вещества энергия, которая носит название поглощённой дозы. Единицей поглощённой дозы является 1 грей (Гр) = 1 Дж кг⁻¹ (1 эВ = 1,6 × 10⁻¹⁹ Дж).

С энергетической точки зрения поглощённая доза, достаточная для возникновения катастрофических последствий в живом объекте, вплоть до его гибели, ничтожна. Так, поглощённая доза, подводящаяся к опухоли за весь курс фракционированного облучения (1–1,5 месяца) и в случае успеха вызывающая её резорбцию (исчезновение или так называемый локальный контроль опухоли), 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 объём всего на несколько сотых градуса. Недаром в начале XX в. этот феномен гибели биологического объекта под воздействием столь ничтожных количеств энергии получил название "энергетического парадокса", а в середине XX в. великий российский радиобиолог Н.В. Тимофеев-Ресовский назвал его "радиобиологическим парадоксом" [9]. Рассмотрим три основных механизма взаимодействия ИИ с клеткой, приводящих к её гибели.

Первым и, 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. Эти повреждения приводят к утрате наследственного механизма клетки и её гибели при первом или последующих митозах, а иногда при многократных повреждениях к её гибели 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, взаимодействуя со свободным кислородом и другими молекулами, образуют, назовём их так, ядовитые соединения, которые вызывают разрушение различных органелл клетки [9, 10].

После нанесения такого рода ионизационных повреждений различных структур клетки всегда существует два возможных сценария дальнейшего развития событий. В первом случае (первый сценарий) нанесённое поврежде-

³ Консолидированный бюджет здравоохранения (федеральный, региональный, страхование) в пересчёте 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 \$ [8].

⁴ Генетики уже несколько десятилетий обещают "панацею" от рака, исправление "поломок" на геномном уровне, но успехов пока не видно.

⁵ В ряде случаев энергия излучения тратится и на осуществление ядерных реакций в атомах вещества. Вклад такого рода событий в обсуждаемом механизме воздействия ИИ на живой объект невелик, и мы не будем их рассматривать.

ние 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 отмечалось, гибнет при первом или последующих митозах, а при достаточно серьёзных или множественных повреждениях её гибель возможна и в других фазах развития клетки. Так, например, двойной разрыв (разрыв обеих нитей) хромосомы в одном месте почти всегда оказывается летальным для клетки.

Радиочувствительность опухолевых и нормальных клеток почти одинакова, а индивидуальные различия составляют не более 20–25%. Значительно сильнее выражены различия в способности к восстановлению, возможность ремонта повреждений, которые часто различаются в 2–3 раза и более [9, 10]. 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, фракционной дозы, режима фракционирования, применения сенсibilизаторов и защитных веществ). Итоговая разница погибших и восстановившихся злокачественных и доброкачественных клеток носит название "терапевтический интервал". Из рисунка 1 легко увидеть, что именно существование терапевтического интервала (дистанции между двумя кривыми) позволяет, используя ионизирующие излучения, уничтожить при одной и той же подводимой поглощённой дозе большее количество злокачественных клеток, чем доброкачественных, в том числе 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. 1, происходит смещение левой кривой вправо, кривые сливаются или даже кривая

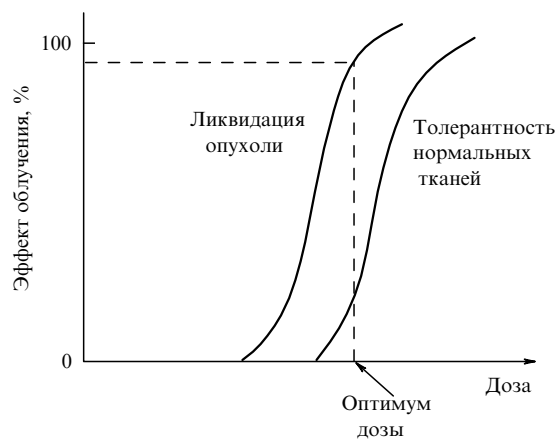


Рис. 1. Терапевтический интервал. Кривые зависимости эффекта облучений (доля погибших клеток) злокачественных (левая кривая) и доброкачественных (правая кривая) клеток от поглощённой дозы.

гибели злокачественных клеток оказывается правее кривой гибели нормальных клеток. В такой ситуации без применения специальных способов лучевая терапия оказывается бессильной — при одних и тех же дозах нормальные клетки гибнут активнее злокачественных. Существует два основных фактора, вызывающих радиорезистентность опухолей вследствие повышения в злокачественных клетках эффективности репарационных процессов: неадекватность клеточного цикла и гипоксия тканевой опухоли.

Неадекватность клеточного цикла. Огромным числом радиобиологических экспериментов доказано, что максимальная гибель клеток происходит в случае их облучения в фазе G_2 (постсинтетический период) и в фазе M (митоз) (рис. 2). Это представляется естественным, поскольку главный поражающий удар, определяющий возникновение хромосомных aberrаций — повреждение ДНК в фазах G_2 и M , наносится уже после её синтеза. Вероятность того, что ионизационные повреждения ДНК и других критических структур, нанесённые в других циклах развития клетки (G_1 — предсинтетический период, S — синтетический период), приведут к её гибели, значительно (в несколько раз) меньше. В наиболее простом виде этот феномен объясняется ещё и тем, что в последнем случае имеется достаточно времени на осуществление репарации повреждения критической структуры клетки и до момента митоза повреждение будет "отремонтировано"; митоз пройдёт нормально и приведёт к воспроизводству жизнеспособной популяции клеток.

При нормальной протяжённости клеточного цикла, длящегося в активно делящихся тканях от 12 до 48 ч, 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 удаётся. За весь полуторамесячный период фракционированного облучения "клеточные часы" не успевают "провернуться", и многократное облучение приводит к уничтожению

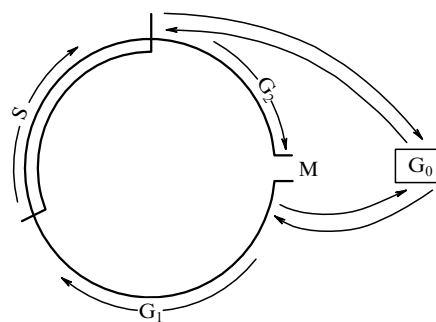


Рис. 2. Митотический цикл развития клетки. M — митоз, G_1 — предсинтетический период, S — период синтеза ДНК, G_2 — постсинтетический период, G_0 — возможная фаза покоя.

или дезактивации лишь незначительной части клеток, находящихся в фазах G_2 и M . Клетки, практически покоящиеся в других фазах, выживают, резорбции опухоли не происходит. Очень короткий цикл злокачественных клеток также чреват радиорезистентностью опухоли. Даже если их способность к репарации ниже, чем у доброкачественных, их деление происходит чаще, и суммарное количество вновь родившихся и выживших после курса облучения злокачественных клеток оказывается в итоге столь же велико, что и до лечения (а может быть, и больше, 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 объёма тканей. В то же время роль кислорода в трансформации сублетальных и потенциально летальных повреждений злокачественных клеток в летальные достаточно велика. Осколки ионизованных молекул в области ионизационного повреждения, свободные активные радикалы в присутствии кислорода быстро находят химического партнёра — свободный атом кислорода. В случае отсутствия кислорода (гипоксии) вероятность рекомбинации ионов, обратный переход в предшествующее нормальное состояние — восстановление ионизованной молекулы — резко увеличивается. Иными словами, при недостатке кислорода ионы 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 кислородного эффекта. Под относительным кислородным эффектом (ОКЭ)⁶ понимается отношение биологических эффектов, например отношение числа погибших клеток, облучённых одной и той же дозой в условиях гипоксии и в условиях хорошей оксигенации.

За время своей более чем вековой истории лучевая терапия выработала определённые 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 перейдём 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 различающихся вида: редкоизирующие излучения (рентгеновское излучение, фотонное излучение, пучки электронов и протонов) и плотноизирующие излучения (пучки нейтронов, пимезонов и ионов тяжелее протона⁷). Их отличает так называемая линейная передача энергии (ЛПЭ)⁸ — способность излучения каждого типа передать веществу на участках своего пути одинаковой длины меньшее или

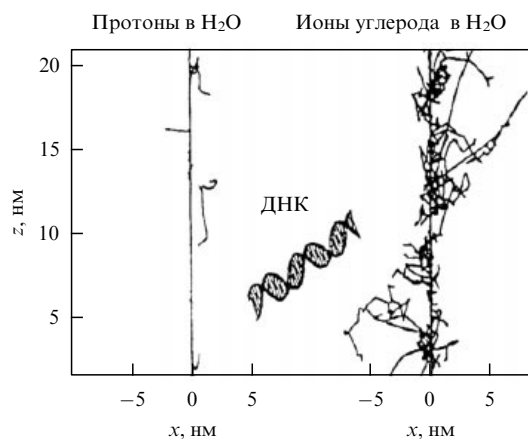


Рис. 3. Треки протона и иона углерода и плотность актов ионизации. Для сравнения в центре рисунка показан поперечный размер спирали ДНК (без белковой оболочки).

большее количество энергии и, соответственно, на тех же участках осуществлять меньшее или большее число актов ионизации. ЛПЭ удобно измерять в единицах кэВ мкм^{-1} . ЛПЭ редкоизирующих излучений не превышает $3-5 \text{ кэВ мкм}^{-1}$, зависит от энергии излучения и, как правило, возрастает к концу пробега фотона или частицы в веществе. Так, ЛПЭ для протонов высокой энергии ($50-200 \text{ МэВ}$) не превышает 5 кэВ мкм^{-1} и лишь для очень медленных протонов в самом конце их пробега достигает 25 кэВ мкм^{-1} ; ЛПЭ плотноизирующих излучений в зависимости от их энергии (имеется в виду диапазон энергий, используемый в лучевой терапии) достигает $50-150 \text{ кэВ мкм}^{-1}$.

Фотон или протон с ЛПЭ $= 1-5 \text{ кэВ мкм}^{-1}$ осуществит в хромосоме лишь одиночные повреждения — акты ионизации. Ион углерода с ЛПЭ до 100 кэВ мкм^{-1} и выше осуществит на своём пути в хромосоме многократные, плотно размещённые ионизационные поломки, в том числе множественные двойные (обеих нитей), практически не ремонтируемые летальные разрывы хромосомы (рис. 3) или множественные повреждения других органов клетки. Репарация всех множественных, нанесённых в одной точке, повреждений критической структуры клетки, полученных даже в интерфазе клеточного цикла, оказывается невозможной. Таким образом, использование плотноизирующих излучений позволяет заметно уменьшить возможность репарации ионизационных поломок (хромосомных aberrаций, повреждений мембран и т.п.). По мере возрастания ЛПЭ и, соответственно, плотности повреждений всё большее число клеток после нанесения ионизационного повреждения начинает развиваться по второму обсуждённому выше летальному сценарию. Именно это позволяет преодолеть радиорезистентность опухоли, поскольку её радиорезистентность 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 качества излучения и измеряется величиной относительной биологической эффективности (ОБЭ)⁹ излучения.

⁶ Oxygen efficiency (OE) в англоязычной литературе.

⁷ Нейтроны, π -мезоны, протоны и более тяжёлые ионы принято называть адронами: термин в 1962 г. предложил выдающийся российский физик Л.Б. Окунь; это наименование происходит от греч. слова, означающего "большой, сильный".

⁸ Linear Energy Transfer (LET) в англоязычной литературе.

⁹ Relative Biological Effectiveness (RBE) в англоязычной литературе.

Относительная биологическая эффективность исследуемого ИИ определяется как отношение поглощённой дозы (Дф) от принятого за эталон излучения искусственного источника фотонов ^{60}Co (ОБЭ = 1) к поглощённой дозе (Ди) исследуемого ИИ, необходимых для получения одного и того же биологического эффекта:

$$\text{ОБЭ} = \frac{\text{Дф}}{\text{Ди}},$$

где Дф — поглощённая доза ^{60}Co , Ди — поглощённая доза исследуемого ИИ.

Поглощённая доза, умноженная на ОБЭ, носит название биологической дозы; принятый ранее за единицу биологической дозы кобальт-грей-эквивалент, равный 1 Гр \times ОБЭ, в настоящее время называется радиобиологическим эквивалентом (РБЭ) грея и обозначается как 1 Гр (РБЭ).

ОБЭ ИИ начинает возрастать при достижении значения линейной передачи энергии 10 кэВ мкм^{-1} , достигает максимума при ЛПЭ = 100 кэВ мкм^{-1} , а затем быстро убывает, уменьшаясь для любых типов плотниоизирующих излучений до единицы и ниже (рис. 4). Отметим, что значение ОБЭ зависит не только от ЛПЭ, но и от свойств облучаемого объекта. Эксперименты, выполненные на разных клеточных культурах (*in vitro*) и различных живых объектах (*in vivo*), дают разные значения ОБЭ при одних и тех же величинах ЛПЭ, хотя общий характер зависимости ОБЭ от ЛПЭ (ход кривой) качественно сохраняется. Ход кривой легко объяснить. Начиная с ЛПЭ ≈ 10 кэВ мкм^{-1} плотность актов ионизации становится достаточной для осуществления одной частицей нескольких актов ионизации на размере хромосомы и появления поломок самого грозного типа — двойных, практически не репарируемых разрывов ДНК, т.е. неремонтируемых хромосомных aberrаций. С увеличением ЛПЭ число таких событий постоянно возрастает, увеличивая значение ОБЭ. После достижения значения ЛПЭ ≈ 100 кэВ мкм^{-1} наступает явление, получившее название "сверхубийство" (overkill). Плотность актов ионизации при ЛПЭ = 100 кэВ мкм^{-1} в критической структуре клетки, скажем в хромосоме, уже настолько велика и множественных разрывов настолько много, что летальный исход для клетки неизбежен. Дальнейшее увеличение ЛПЭ и, соответственно, плотности актов ионизации приводит лишь к бессмысленным затратам энергии, что формально и определяет начало уменьшения ОБЭ при достижении значения ЛПЭ ≈ 100 кэВ мкм^{-1} . Стоит также отметить (и это легко увидеть из рис. 4), что ОБЭ зависит не только от свойств облучаемого объекта, но и от выбранного критерия (показателя) оценки: чем ниже выживаемость, принятая в эксперименте для оценки ОБЭ, тем меньше ОБЭ.

Большие значения ЛПЭ позволяют также преодолевать радиорезистентность опухоли, обусловленную её гипоксией. Высокая плотность актов ионизации в объёме клетки обеспечивает появление настолько 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 рисунке 4 представлена зависимость величины относительного кислородного эффекта (ОКЭ) от ЛПЭ. Видно, что величина ОКЭ при использовании редко-

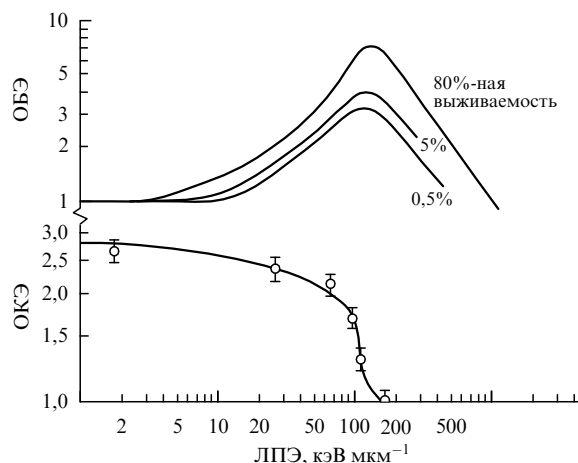


Рис. 4. Изменение ОБЭ и ОКЭ в зависимости от ЛПЭ частиц.

ионизирующих излучений достигает значения 3, т.е. облучение гипоксических клеток втрое менее эффективно, чем хорошо оксигенированных, а при ЛПЭ ≈ 100 кэВ мкм^{-1} становится равной единице, т.е. при таких ЛПЭ наличие или отсутствие кислорода в облучаемом объекте перестаёт влиять на результат облучения. Таким образом, использование плотниоизирующих излучений позволяет преодолевать радиорезистентность опухолей, обусловленную гипоксией.

Отметим ещё два крайне важных обстоятельства, повышающих результативность применения плотниоизирующих излучений в дистанционной лучевой терапии. Без учёта этих обстоятельств всё вышеизложенное вызывает естественный вопрос: не эквивалентны ли повышение ОБЭ плотниоизирующих излучений, а затем формальное умножение поглощённой дозы на ОБЭ простому повышению поглощённой дозы при использовании редкоионизирующих излучений? Если эквивалентны, то зачем тогда вообще использовать плотниоизирующие излучения? Ведь можно просто повысить поглощённую дозу редкоионизирующего излучения. К сожалению, во многих публикациях, посвящённых нейтронной и ионной терапии, этот вопрос не ставится и два важнейших приведённых 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 и подавляющее большинство сублетальных и потенциально летальных одиночных повреждений переходит в летальные, повышение ЛПЭ при облучении плотниоизирующими излучениями почти не увеличивает ОБЭ (рис. 5) [11, 12]. Одиночных поломок, вызванных редкоионизирующими излучениями, уже оказалось достаточно для стерилизации большинства таких клеток. Иными словами, для тканей, в которых отсутствуют признаки радиорезистентности, в том числе для здоровых нормальных тканей, воздействие плотниоизирующих излучений практически не увеличивает вероятности гибели клеток. Феномен, чрезвычайно важный для лучевой терапии: воздействие плотниоизирующих излучений позволяет повысить биологический отклик в радиорезистентной опухоли, т.е. именно в тех тканях, где это необходимо, практически не увеличивая

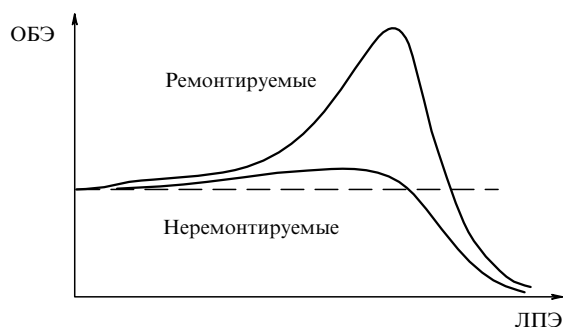


Рис. 5. Сравнение зависимости ОБЭ от ЛПЭ для активно ремонтируемых (радиорезистентных) (верхняя кривая) и плохо ремонтируемых (нижняя кривая) клеток.

биологическую дозу в здоровых тканях и, следовательно, риск их переоблучения.

2. ЛПЭ и, соответственно, ОБЭ, как отмечалось, возрастают по мере уменьшения энергии излучения, 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 1930-х годах. Несмотря на выполненные к 1936 г. в Национальной лаборатории им. Лоуренса в Беркли (США) предварительные сравнительные радиобиологические исследования эффектов рентгеновского и нейтронного облучения [13], клинические результаты применения нейтронов в Беркли доктором Робертом Стоуном [14, 15] в 1937–1943 г. оказались обескураживающими. При лечении группы из 249 инкурабельных (за исключением одного) онкологических больных был достигнут определённый успех в лечении самих опухолей. В то же время серьёзные 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 отчётливо показано, что биологический эффект зависит не только от величины поглощённой дозы, но и от характера её подведения, точнее от количества актов ионизации, осуществляемых частицей в критическом объёме клетки, например на коротком участке хромосомы.

Изложенное в этом разделе можно суммировать следующим образом.

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, чем протоны) излучений.

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

3. Именно в силу этого со второй половины XX в. ведутся активные исследования по применению в луче-

вой терапии нейтронов, пи-мезонов¹⁰ и ионов тяжелее протонов; 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, так как требует длительных скрупулёзных радиобиологических и клинических исследований для создания базы данных — зависимость ОБЭ от локализации, этимологии, стадии и т.п. различных злокачественных новообразований. В качестве иллюстрации приведём два числа: сегодня в мире работают 68 центров протонной и ионной терапии, но лишь в восьми из них используются пучки ионов тяжелее протонов.

4. История развития дистанционной лучевой терапии

Лучевая терапия традиционно делится на два кластера: контактная лучевая терапия¹¹ (internal radiation therapy) и дистанционная лучевая терапия (external radiation therapy). В первом случае источник ионизирующего излучения либо размещается на поверхности тела (аппликационный метод), либо вводится в естественную полость организма (внутриполостное облучение) или внутрь ткани (внутриканальное облучение). При дистанционной лучевой терапии источник излучения находится вне тела больного. Масштабы использования в здравоохранении каждого из этих кластеров сильно различаются. Так, по данным Американского онкологического общества (American Cancer Society) [16] контактная терапия в США применялась в 2004 г. менее чем в 12 % случаев лучевого лечения. Каждое из этих направлений лучевой терапии имеет свою историю, стратегию и характерные этапы развития и использует, как правило, разные технические приёмы и устройства для генерации ионизирующих излучений. В настоящей статье рассматривается дистанционная лучевая терапия: её история, основные вехи развития, триумфы и прорывы, провалы и поражения.

Начало дистанционной лучевой терапии следует отнести к самому концу XIX в., когда после великого открытия X-лучей в 1895 г. Вильгельмом Конрадом Рентгеном уже в 1896–1898 гг. были проведены облучения поверхностных новообразований. История открытия достаточно любопытна, и на ней стоит остановиться. 8 ноября 1895 г. свечение кристаллов платиносиноеридистого бария под действием лучей катодной трубки В.К. Рентген не только увидел в своей лаборатории в г. Вюрцбурге, но и оценил. Подобные явления — свечение экранов и появление непонятных полос на фотопластинках под действием катодных лучей — замечали и ранее, в частности преподаватель Бакинского реального училища Е.С. Каменский и пражский профессор И.П. Пуллой, но не придавали этому значения [17]. Действительно, как сказал Луи Пастер, "случай выбирает подготовленный ум". Не менее интересно и то, что по воле

¹⁰ По ряду причин использование пи-мезонов в лучевой терапии сегодня признано нецелесообразным.

¹¹ Часто используется термин брахитерапия — от греч. brachy — короткий.

случая 5 января 1895 г. об открытии впервые известила венская газета *Die Press*, и лишь 23 января 1895 г. В.К. Рентген выступил с научным докладом об открытии X-лучей на заседании местного научного общества. В России первые 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 учёным-первооткрывателем, но и человеком с высочайшими моральными принципами. Весь мир уже называл новое излучение рентгеновскими лучами, а Рентген до конца своей жизни (1923 г.) именовал его X-лучами. Нобелевскую премию по физике (кстати, первую в этой области науки), присуждённую 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 крайне ограничена. Максимум поглощённой дозы приходится на поверхность тела (рис. 6, кривая 1), уже на глубине 2–3 см доза уменьшается вдвое, а на глубине 4 см доза убывает до нескольких долей процента от максимума¹². Боковое рассеяние излучения в тканях велико. Всё это приводит к сильному облучению здоровых тканей на пути к опухоли и в её окрестности, 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. 7). В то же время уже в начале XX в. было ясно, что необходим поиск новых типов излучений, позволяющих "доставать" более глубоко расположенные опухоли. Помимо этого понятного и не требующего дополнительных разъясне-

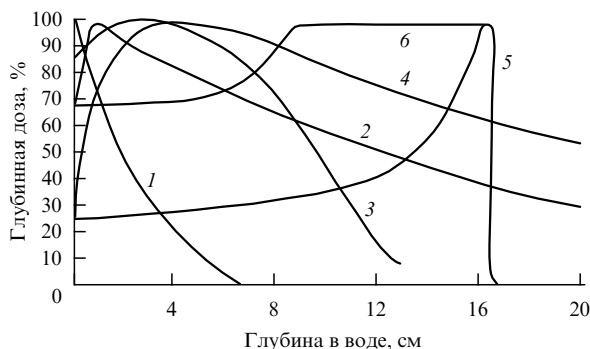


Рис. 6. Глубинные дозовые распределения различных типов излучения: 1 — рентгеновское излучение, $E = 140$ кэВ; 2 — гамма-излучение ^{60}Co , $E = 1,17$ кэВ и $E = 1,33$ кэВ; 3 — пучок электронов, $E = 25$ МэВ; 4 — тормозное фотонное излучение, $E = 25$ МэВ; 5 — монохроматический протонный пучок, $E =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

¹² Участок кривой 1 на рис. 6 на глубине более 6 см не показан; он простирается на несколько десятков сантиметров, поглощённая доза на этом участке невелика, но именно эта предварительно отфильтрованная часть излучения используется в рентгеновской диагностической аппаратуре.

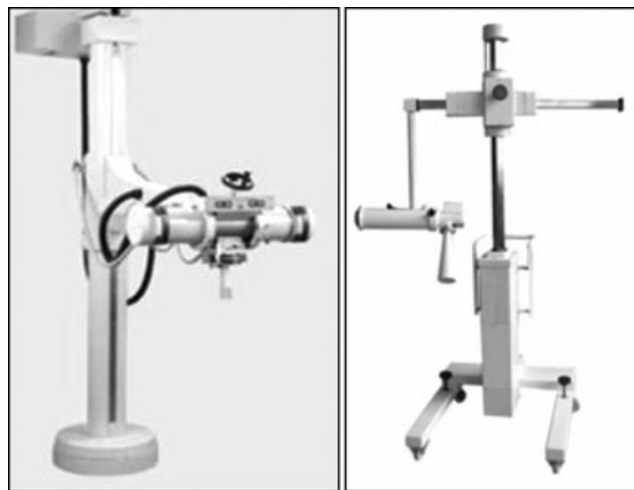


Рис. 7. Современные рентгеновские установки для лучевой терапии.

ний поиска глубоко проникающих типов излучения, который завершился лишь во второй половине XX в., вся история развития лучевой терапии сводилась к решению двух стратегических задач [18]:

- снижению лучевой нагрузки на здоровые ткани путём уменьшения дозы в них и/или уменьшения объёмов неизбежно облучаемых здоровых тканей;
- повышению дифференцированности отклика на облучение злокачественных и здоровых тканей посредством увеличения радиочувствительности злокачественных клеток и/или уменьшения радиочувствительности доброкачественных, а также использования (о чём уже упоминалось) плотноионизирующих типов излучения.

Рассмотрим, почему столь важна первая задача и как она решалась, а ко второй вернёмся в конце этого раздела.

Почему очень важно уменьшить лучевую нагрузку на здоровые ткани? Первый результат очевиден: переносимость лечения и в период облучения, и после него лучше, постлучевые осложнения носят более лёгкий характер, их число уменьшается. Для увеличения шансов ликвидации опухоли важнее второй результат. Доза на опухоль всегда ограничивается одновременным ростом дозы в здоровых тканях и возможность снизить последнюю позволяет повысить дозу в опухоли, что кардинально увеличивает вероятность разрушения (резорбции) опухоли: повышение дозы в опухоли на 1% увеличивает вероятность её резорбции, так называемый локальный контроль опухоли (ЛКО), на 2–4%. Столь сильная зависимость ЛКО (фактически — гибели клеток) от дозы хорошо иллюстрируется ходом (крутизной) кривых на рис. 1. Таким образом, повышение дозы в опухоли, скажем, на 10%, приведёт к увеличению ЛКО на 20–40%, и если до эскалации дозы ожидался, например, успех при лечении 50 больных из 100, то после её повышения ЛКО будет достигнут у 60–70 больных. Именно этим определяется невероятная важность любых продвижений в решении первой задачи.

Вплоть до 1951 г. в дистанционной лучевой терапии использовалось лишь рентгеновское излучение. Тем не менее в период 1920–1930 гг. был открыт и достоверно подтверждён крайне важный феномен: многократное (фракционированное) облучение действует на опухоль гораздо эффективнее, чем однократное. Это открытие в



Рис. 8. Современная лучевая установка на базе радионуклида ^{60}Co .

1920-е годы было сделано на интуитивном уровне и лишь позднее получило объяснение. Как отмечалось, указанный эффект связан в основном с различной радиочувствительностью клетки в течение разных циклов её развития, а также с худшей репарационной способностью злокачественных клеток по сравнению с таковой доброкачественных¹³. 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 отметили, обычно восстанавливаются в эти паузы лучше злокачественных.

Первый серьёзный прорыв в решении задачи уменьшения лучевой нагрузки на здоровые ткани произошёл в 1951 г., когда впервые для дистанционного облучения Гарольд Джонс в Канаде использовал новый источник фотонного излучения — ^{60}Co , генерирующий пучок фотонов с энергией около 1,3 МэВ (см. рис. 6, кривая 2, и рис. 8). Через шесть лет новый триумф — в Стэнфордском госпитале устанавливается первый медицинский линейный ускоритель электронов (ЛУЭ) (рис. 9), генерирующий два вида излучения: пучки быстрых мегавольтных электронов (см. рис. 6, кривая 3) и пучки быстрых фотонов, так называемое тормозное излучение (см. рис. 6, кривая 4). Сегодня используются пучки электронов и мегавольтные фотоны с энергиями от 6 до 24 МэВ. Чем выше энергия излучения, тем меньше рассеяние фотонов и электронов и тем меньше облучаются здоровые ткани, лежащие сбоку от направления облучения.

Сравнение на рис. 6 кривой 1 (рентгеновское излучение) с кривыми 2–4 (пучки электронов и мегавольтные фотоны) показывает: всё лучше и лучше удаётся защитить здоровые ткани на пути к опухоли, максимум дозы сдвигается в глубину, но ситуация за опухолью оставляет желать лучшего — тормозное фотонное излучение (кривая 4) пронизывает практически всё тело человека, хотя



Рис. 9. Первый линейный ускоритель электронов в Стэнфордском госпитале (Сан-Франциско, США).

доза с увеличением глубины убывает. 1950–1970 гг. — период триумфального пополнения арсенала лучевой терапии радиоактивными источниками фотонного излучения и линейными ускорителями электронов. Сфера применения лучевой терапии кардинально расширяется, а клинические результаты облучения намного улучшаются. Сегодня в мире работает более 10 тыс. ЛУЭ, и именно они являются основным аппаратом современной дистанционной лучевой терапии. ЛУЭ (рис. 10) постоянно совершенствуются, а установки, уже размещённые в клиниках, периодически (один раз в несколько лет) заменяются более современными.

Необходимо остановиться на ещё одном важном продвижении в дистанционной лучевой терапии, произо-



Рис. 10. Общий вид современного линейного медицинского ускорителя.

¹³ К сожалению, последнее качество не распространяется на так называемые радиорезистентные опухоли.

шедшем в самом начале использования источников фотонного и электронного излучения (^{60}Co , ЛУЭ). К середине 1960-х годов в дистанционной лучевой терапии, использующей гамма-излучение и пучки электронов, окончательно устоялся и наряду с принципом фракционирования стал классическим следующий способ облучения больного: больной в положении лёжа размещается на столе лучевой установки, а источник излучения поворачивается вокруг него в вертикальной плоскости. Именно так осуществляется сегодня многопольное (с любых направлений) облучение практически всех глубоко расположенных опухолей. Опухоль облучается со всех направлений постоянно, получает максимально возможную дозу, а доза в транзитных тканях "размазывается" по их разным участкам, оказывается заметно ниже, чем в опухоли, и не наносит серьёзного ущерба здоровым органам и структурам.

Существуют, кроме того, по крайней мере две важные причины облучения больного именно в положении лёжа. Во-первых, в таком положении синтопия (взаиморасположение) опухоли, различных органов и структур тела наиболее стабильна и воспроизводима от фракции к фракции. Во-вторых, вследствие этого практически вся интроскопическая аппаратура (компьютерные томографы, магниторезонансные томографы, гамма-камеры и т.п.) сконструирована с ориентацией на изучение (топометрию) лежащего больного. В то же время синтопия всех структур тела при изменении его положения (скажем, из положения лёжа в положение сидя) кардинально меняется. Бессмысленно проводить топометрию в положении лёжа, а облучать в положении сидя. Задача ротации источника фотонов (^{60}Co) и пучка электронов, генерируемых ЛЭУ в вертикальной плоскости вокруг лежащего больного, оказалась технически не очень сложной, и практически сразу после появления этих источников излучения она была решена. Этот способ облучения стал классическим. Все попытки ревизии принципа "проводим и топометрию, и облучение больного в положении лёжа" оканчивались неудачно. Характерный пример такой многолетней неудачной попытки ревизии этого принципа мы приведём в разделе 5, излагая историю протонной лучевой терапии.

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

В России общемировой этап производства и внедрения в здравоохранение ЛУЭ был полностью проигнорирован. Произошло это не без определённого нажима ряда лидеров отечественной медицины. Сработала их естественная неудовлетворённость 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 ещё не проверенной временем техники" возобладавал. Голоса тех, кто призывает думать не только о сегодняшнем дне, услышаны не

были. Надо сказать, что с 1960–1970-х годов начинается резкое отставание нашей страны в производстве не только лучевой, но всей медицинской техники, и именно поэтому мы сегодня имеем то, что имеем, — нередко проводится бессистемная и не всегда оправданная закупка дорогостоящей зарубежной медицинской техники, в том числе ЛУЭ. В последние 20 лет отечественное производство этой продукции было окончательно добито.

Во второй половине XX в. физикам и клиницистам удаётся сделать ещё один шаг — решить проблему вынужденного облучения здоровых тканей, лежащих за опухолью. Применение пучков ускоренных протонов высоких энергий сводит к нулю лучевую нагрузку в этой зоне (см. рис. 6, кривые 5 и 6).

Протонную лучевую терапию мы подробно обсудим в разделах 5–7, а сейчас вернёмся ко второму, упомянутому ранее, стратегическому направлению развития дистанционной лучевой терапии — повышению дифференцированности отклика на облучение злокачественных и доброкачественных тканей. Развитие этого направления особенно важно для лечения радиорезистентных опухолей, реакция которых на облучение либо одинакова с таковой здоровых тканей, либо выражена менее, чем у здоровых тканей. Это в принципе не позволяет использовать для лечения таких опухолей стандартные лучевые методы.

Как отмечалось в разделе 2, великолепным инструментом для лечения радиорезистентных опухолей являются плотноионизирующие излучения, и одно из этих излучений — пучок быстрых нейтронов — впервые было применено в лучевой терапии в 1930-х годах. Р. Стоун мужественно и честно опубликовал не очень удачные результаты своих исследований [14, 15]. До сих пор в публикациях можно встретить трактовку этого эпизода как "трагедия доктора Стоуна".

Неудачи Стоуна обусловили 30-летний перерыв в использовании быстрых нейтронов для лучевого лечения. Лишь в 1970-х годах исследования были возобновлены сначала в Хамерсмитском госпитале в Лондоне [19], а затем в Японии [20]. В России с конца XX в. действуют и постоянно совершенствуются центры нейтронной терапии в Обнинске, Томске, Челябинске и Снежинске [21].

Ограниченность объёма статьи позволяет лишь упомянуть ещё об одном любопытном методе применения нейтронов [22]. Используются медленные тепловые нейтроны для облучения опухоли, предварительно насыщенной бором, — борнейтронзахватная терапия (BNCT)¹⁴. В результате ядерных реакций (медленный нейтрон – ядро бора) рождаются короткопробежные (несколько микрометров) плотноионизирующие альфа-частицы и ядра лития. Они отдают всю свою энергию в очень малом объёме — в объёме 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, в которые удалось доставить бор. Главная проблема состоит в том, чтобы максимально насытить бором только опухоль и минимизировать его количество в здоровых тканях. Идея изящная, но, к сожалению, сфера применения медленных нейтронов

¹⁴ BNCT — Boron Neutron Capture Therapy.

ограничена их малым (несколько сантиметров) пробегом в тканях. Всего в мире работает около 30 центров нейтронной терапии, а число облучённых больных не превышает 30 тысяч.

Планомерные исследования с другим типом плотной ионизирующего излучения — с ионами тяжелее протонов — были начаты лишь в 1984 г. после пуска в Японии тяжелоионного синхротрона HIMAC (Heavy Ions Medical Accelerator) [23, 24].

Несколько отклоняясь от темы, отметим, что в развитии и успехах дистанционной лучевой терапии (так же как и в успехах всего здравоохранения) огромную роль сыграл поражающий воображение прогресс лучевой диагностики и информационных технологий. Буквально за два десятилетия во второй половине XX в. в клиническую практику входят компьютерная томография (КТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), четырёхмерные аппараты для ультразвукового исследования (УЗИ). Без этой интроскопической аппаратуры, присущих ей точности, разрешающей способности, быстрого действия применение современных аппаратов дистанционной лучевой терапии оказалось бы невозможным. Мы просто не смогли бы на первом из трёх канонических этапов лучевой терапии¹⁵ (сбор данных о пациенте — топометрия) точно описать (изобразить) синтопию и геометрию мишени, окружающего её органов и структур в зоне интереса. Информационные технологии, решающие сегодня, вообще говоря, 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 получили возможность, используя мощные компьютерные платформы и высокоинтеллектуальное программное обеспечение, быстро разрабатывать виртуальные планы облучения для конкретного случая, выбирать наилучший вариант плана, оптимизировать его по ряду количественных критериев (равномерность 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 это раздела отметим три важных обстоятельства.

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

2. Мнение о том, что применение новых типов излучений у малает роль уже используемых, глубоко 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.

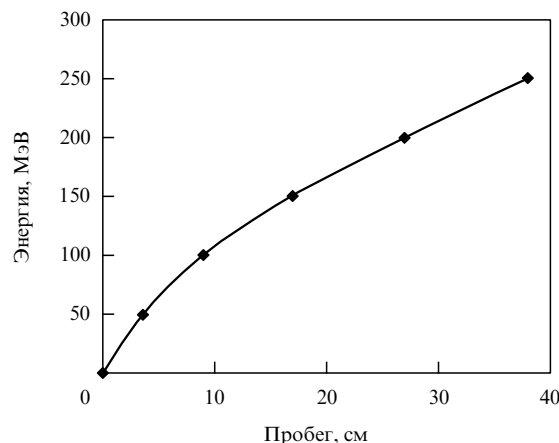


Рис. 11. Зависимость пробега протонов в воде от их энергии.

5. Достоинства адронной (протонной и ионной) лучевой терапии

Впервые преимущества использования пучков ускоренных протонов были сформулированы Р. Вильсоном [25] в 1946 г. Эти преимущества связаны с особенностями проникновения пучка протонов в вещество, которые сводятся к следующему:

- место остановки частиц в определённом веществе однозначно связано с энергией частиц (рис. 11), что позволяет остановить пучок на заранее заданной глубине, например на задней границе облучаемой опухоли (мишени) (см. рис. 6, кривая 5);

- рассеяние протонов на атомных электронах меньше, чем у гамма-лучей; скажем, монохроматический пучок¹⁶ протонов с энергией 120 МэВ остановится на глубине около 100 мм, и в месте остановки диаметр пучка увеличится лишь на 6 мм по отношению к его диаметру 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. 6, кривая 5).

Пик Брэгга монохроматического пучка протонов узок, 2–3 мм на полувысоте, и подобным пучком облучать равномерно сколь-либо протяжённые (по ходу пучка) мишени невозможно. Ограниченность объёма статьи не позволяет останавливаться на технических деталях, но при использовании тех или иных, часто очень непростых, методов и устройств кривая Брэгга монохроматического пучка (кривая 5 на рис. 6) посредством правильного преобразования энергетического спектра пучка может быть трансформирована в так называемую модифицированную кривую Брэгга (кривая 6 на рис. 6). При этом длина плато на кривой 6 может быть задана для каждого индивидуального случая и она, как правило, выбирается равной протяжённости опухоли (мишени) по глубине.

Эти особенности взаимодействия пучка протонов с тканью и определяют в совокупности преимущества их применения в лучевой терапии по сравнению с примене-

¹⁵ Лучевое лечение всегда включает в себя три этапа: сбор данных о пациенте (топометрия), дозно-анатомическое планирование облучения и собственно облучение.

¹⁶ Генерируемый ускорителем пучок протонов, в котором энергия всех ускоренных частиц почти одинакова. Разброс частиц по энергии не превышает обычно 1–2 %; частицы с другими энергиями просто выбывают из пучка во время ускорения.

нием фотонного и электронного излучения. Их можно кратко сформулировать, сравнивая кривые на рис. 6, в нескольких тезисах.

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

2. Ткани, расположенные сбоку от мишени и от пути пучка к мишени, почти не облучаются.

3. Лучевая нагрузка на кожу (довольно радиочувствительная структура) невелика — несколько больше, чем при тормозном фотонном облучении, и кардинально меньше, чем при облучении рентгеновскими лучами, фотонами низких энергий (^{60}Co) и электронами. Транзитные (на пути пучка к мишени) ткани также облучаются незначительно.

4. Наличие плато на кривой Брэгга, возможность точно совместить его с мишенью¹⁷ позволяют очень равномерно облучать весь объём 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 и структурам, причём эта возможность сохраняется и при облучении малых, размером в несколько миллиметров, опухолей.

Преимущества, изложенные в пунктах 1–3, на практике приводят к тому, что интегральная доза (произведение дозы на облучаемую массу ткани) в здоровых тканях при облучении протонами всегда примерно вдвое меньше, чем та же доза при гамма-облучении на самом современном лучевом аппарате. Поэтому всё ещё иногда возникающие утверждения о некоей эксклюзивности, экзотичности протонной лучевой терапии (ПЛТ) ничем не обоснованы. Начальные, с 1954 г., исследования в области ПЛТ, а затем с 1990 г. её быстрое внедрение в практическое здравоохранение лежат точно в русле стратегического направления развития лучевой терапии, которое давно и аргументированно сформулировано и изложено нами в разделе 4, — 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 может быть достигнута в максимальной мере, что в свою очередь открывает возможность разумного увеличения дозы на опухоль и, соответственно, заметно увеличивает шансы её ликвидации.

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

¹⁷ Существующие сегодня методы протонной терапии позволяют проводить так называемое конформное облучение (точное совмещение границ мишени и дозного поля) точнее и лучше, чем при использовании любых других типов излучения.

Пучки ускоренных ионов тяжелее протонов обладают теми же преимуществами, что и пучки протонов. Более того, рассеяние более тяжёлых ионов в веществе меньше, чем рассеяние протонов. Оно обратно пропорционально корню квадратному из массы частицы; скажем, для ионов углерода уширение пучка по мере проникновения в вещество почти в четыре раза (*sic*) меньше, чем у пучка протонов. 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 данный тип излучения. Как отмечалось в разделе 3, тяжёлые ионы, обладая высоким значением линейной передачи энергии и, соответственно, высокой ОБЭ и "безразличием" биологического эффекта к наличию или отсутствию кислорода в опухоли, позволяют преодолевать её радиорезистентность. Именно последнее обстоятельство позволяет считать пучки ускоренных тяжёлых ионов идеальным инструментом для лучевого лечения довольно широкого класса (по разным оценкам от 15 % до 30 % от всех злокачественных новообразований) радиорезистентных опухолей.

Казалось бы, преимущества адронной лучевой терапии изначально очевидны. Тем не менее история развития протонной лучевой терапии и её внедрения в практическое здравоохранение оказалась непростой и достаточно долгой. Об этом — в разделе 6.

6. Этапы развития адронной терапии

6.1. Протонная лучевая терапия

История протонной лучевой терапии чётко делится на два периода: экспериментальный с 1954 г. по 1990 г., когда проводились первые физико-технические и клинические исследования, и этап внедрения протонной терапии с 1990 г. 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, а также присущий медицине консерватизм (отметим, в высшей степени необходимый согласно принципу "не навреди") заставляли клиницистов двигаться медленно и осторожно, очень неспешно расширяя сферу использования протонной терапии.

Мы не будем подробно останавливаться на непростом пути развития медицинской техники для использования этого нового типа излучения. К моменту появления ПЛТ такой техники просто не было. Напомним: впервые фотоны от ^{60}Co были использованы в 1951 г., пучки протонов — в 1954 г., линейный ускоритель электронов (мегаэлектронные пучки электронов и фотонов) — лишь в 1957 г. До 1950-х годов в дистанционной лучевой терапии ничего, кроме рентгеновского излучения, не применялось. Новую технику ещё предстояло в течение многих лет 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 сколь-либо серьёзном внедрении ПЛТ в практическую онкологию. Первостепенное значение приобрело развитие технических средств и методов *позиционирования больного* (точного совмещения дозного

поля и облучаемой мишени), *дозиметрии* и, наконец, *ротации источника* (протонного пучка) вокруг лежащего больного.

Необходимость решения первых двух задач определялась именно основным достоинством протонных пучков — возможностью создавать дозные распределения с высочайшими краевыми градиентами дозы как на дистальной (задней) границе дозного поля (кривые 5 и 6 на рис. 6), так и на его боковых границах, где темп спада дозы (градиент дозы) почти такой же, как и на отдалённой — дистальной — границе.

Из приведённых на рис. 6 кривых видно, что доза на границах поля уменьшается от канцероцидной (90–95 %) до практически безопасной для здоровых тканей (20 %) на дистанции 2–5 мм. Ранее лучевая терапия с подобной феноменальной возможностью не сталкивалась. Реализация этой возможности заставила решать довольно сложную для середины XX в. техническую задачу. Важнейшее значение приобрела проблема очень точного совмещения резко очерченных границ протонного дозного поля и границ опухоли. Небольшая ошибка, сдвиг границы дозного поля внутрь опухоли, приводит к недооблучению её края, что практически всегда чревато продолженным ростом опухоли или рецидивом. Ошибка фатальна и непоправима, поскольку облучать повторно, по крайней мере в ближайшее время, нельзя — здоровые ткани больного и его организм в целом уже получили допустимую дозу. Сдвиг дозного поля "наружу" от опухоли приведёт к облучению в большой дозе прилегающих здоровых тканей и структур. И 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 она используется не только на протонных, но и на всех лучевых (фотонных, электронных) установках. Принципиально используются два метода: световой (как правило, с использованием лазерных источников света) и рентгеновский. При применении первого метода позиционирование ведётся по внешним ориентирам, наносимым на тело больного. Эти ориентиры совмещаются со следами лазерных лучей, с помощью которых в процедурном помещении создаётся определённая световая инфраструктура: имитируется ось излучения, сетка осей и координат перемещения деки с больным, очертания дозного поля с того или иного направления и т.п.

Окончательное и наиболее точное позиционирование больного осуществляется с помощью одной ротируемой или двух ортогонально расположенных пар "рентгеновская трубка — детектор рентгеновского излучения". Выполняется рентгеноскопия с того или иного направления, и перемещением деки с больным рентгеноконтрастные структуры тела больного выводятся в положение, предусмотренное дозно-анатомическим планом облучения. В отсутствие рентгеноконтрастных естественных структур тела могут использоваться специально внедрённые в него рентгеноконтрастные маркеры. Конечный результат позиционирования, как правило, фиксируется и запоминается рентгенографически — делаются так называемые порталные снимки с использованием той же рентгеновской техники.



Рис. 12. Фиксация головы больного с помощью маски.



Рис. 13. Фиксация больного в индивидуальном пенале, залитом быстротвердеющей пеной.

Говоря о точном позиционировании больного перед облучением, точном совмещении опухоли и дозного распределения, нельзя, хотя бы кратко, не упомянуть ещё об одном важном технологическом этапе лучевого лечения. Этот этап предваряет всю работу с подготавливаемым к лечению больным. Абсолютно необходимо обеспечить одинаковое и стабильное положение тела (или так называемой зоны интереса¹⁸) больного как при топометрии, так и при выполнении всех фракций облучения. С этой целью перед проведением топометрии для каждого больного изготавливается индивидуальное иммобилизирующее устройство, в котором больной размещается при выполнении всех топометрических процедур и всех фракций облучения. Изготавливаются маски и корсеты из термопластических материалов (рис. 12), применяется быстротвердеющая пена для изготовления специального кокона (рис. 13), используются так называемые вакуумные матрасы (рис. 14), которые после откачки воздуха надолго (на несколько недель) принимают форму тела больного. Затем эти устройства с размещённым в них больным многократно однозначно закрепляются на деках топометрических аппаратов и лучевой установки.

¹⁸ Зона интереса — анатомический объём тела больного, в котором находится опухоль и который неминуемо будет подвергнут облучению.



Рис. 14. Фиксация больного с помощью вакуумного матраса.

Таким образом обеспечивается однозначное положение тела больного при топометрии и всех сеансах (фракциях) облучения, но отнюдь не отслеживается изменение синтопии (взаиморасположения) опухоли, органов, структур, обусловленное физиологическими процессами: дыханием, перистальтикой, произвольными сокращениями мышц и т.п. Уже существуют, используются и развиваются технологии, отслеживающие эти движения. Так, широко применяется метод, в котором топометрия и облучение осуществляется при одной и той же фазе дыхания, обычно на выдохе, в течение 20–25 % времени всего дыхательного цикла. Таким образом, облучение проводится при той же синтопии опухоли и органов, которая была зафиксирована при проведении топометрии и, соответственно, предусмотрена в плане облучения. Ограниченность объёма статьи не позволяет остановиться на описании других методов.

Мы намерено изложили этот материал в данном разделе (а не в разделе 3), поскольку столь изощрённая техника позиционирования и иммобилизации больного разрабатывалась в большинстве случаев для протонной терапии, которая, как объяснено выше, требует высочайшей точности. Лишь затем эти новации быстро мигрировали в традиционную (конвенциональную) дистанционную фотонную и электронную лучевую терапию.

Проблема состояла не только в точном позиционировании пациента, точном совмещении опухоли и дозного поля. Ранее, говоря о дозиметрии, мы объяснили, с измерением каких ничтожно малых энергетических величин приходится иметь дело при отпуске дозы. Высочайшие краевые градиенты протонного дозного поля требовали, кроме того, очень высокого пространственного разрешения (несколько миллиметров или долей миллиметра) аппаратуры для измерения геометрии дозного поля. Современная дозиметрическая техника позволяет решать и эту задачу.

На решение указанных двух задач: создания технических средств и методов точного позиционирования больного и точной дозиметрии — были направлены основные усилия медицинских физиков и инженеров в течение всего длительного первого, экспериментального, периода развития ПЛТ: с 1954 г. (первое облучение протонами больного в Национальной лаборатории им. Лоуренса в Беркли) до 1990 г. (сооружение первого клинического Центра ПЛТ в многопрофильном госпитале в г. Лома-Линда, США). За этот период в мире было сооружено 10 экспериментальных центров ПЛТ. Все они создавались и эксплуатировались в физических институтах на базе уже существующих исследовательских ускорителей протонов. Именно в этих центрах были развиты высокоточная дозиметрическая аппаратура и техника точного позиционирования больного. Каждый из цент-

ров 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 серьёзные, непривычные для рутинно функционирующих в госпиталях лучевых отделений организационные трудности. Тем не менее к 1990 г. в этих экспериментальных центрах был разработан целый ряд медицинских методик ПЛТ и облучено более восьми тысяч больных [26].

Россия оказалась, после США и Швеции, третьей страной, в которой были сооружены и заработали три центра ПЛТ [27]: в Объединённом институте ядерных исследований, Дубна (1968 г.); Институте теоретической и экспериментальной физики, Москва (1969 г.); Петербургском институте ядерной физики, Гатчина (1974 г.). Центр ПЛТ в ИТЭФ располагал четырьмя специализированными лучевыми установками, размещёнными в трёх процедурных кабинах, и до 1990 г. оставался крупнейшим в мире¹⁹. Здесь к 1990 г., к моменту пуска первого многокабинного клинического центра ПЛТ в Лома-Линда, шесть крупнейших московских клиник провели ПЛТ 1945 больных (23 % мирового клинического опыта) [26]. Вклад российских исследователей — клиницистов и медицинских физиков — на первом этапе развития ПЛТ неоспоримо велик. К 1990 г. в трёх российских экспериментальных центрах ПЛТ, в Москве, Дубне и Гатчине, было облучено 2533 больных (почти треть мирового клинического опыта). Российские клиницисты были первыми, кто приступил к облучению крупных злокачественных новообразований в различных частях тела [28].

По мере накопления клинического опыта всё ярче выявлялась ещё одна, третья, проблема, о которой мы упомянули выше, — необходимость ротации источника излучения (протонного пучка) вокруг лежащего больного. С 1954 г. по 1990 г. во всех работающих экспериментальных центрах ПЛТ использовались лишь горизонтальные пучки протонов с осью, фиксированной в пространстве. Казалось, что прекрасные дозные распределения протонных пучков позволят их широко использовать для облучения опухолей любых локализаций, не прибегая к повороту источника (пучка протонов) вокруг лежащего больного.

К сожалению, клиническая практика показала, что это не так. Максимальный и наиболее результативный опыт протонной терапии в период 1954–1990 гг. был накоплен в двух относительно узких областях: онкоофтальмологии и облучении внутричерепных злокачественных новообразований (ЗН) 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 [28–31]. Таким образом, лишь у 20 % больных удавалось облучать ЗН, локализованные в других частях тела, причём, как правило, с результатом не лучшим, чем на традиционных источниках (типах) излучения (рентгеновское излучение, гамма-излучение, пучки электронов).

¹⁹ Все другие экспериментальные центры оснащались одним или, как максимум, двумя процедурными кабинами и лучевыми установками.

Всё очевиднее становилась причина столь удручающей узости сферы применения²⁰ ПЛТ: техническая невозможность ротации источника и необходимость для многопольного (с разных направлений) облучения перемещать не источник, а больного приводили 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 её смещении приходилось закладывать в план облучения большие неопределённости на изменение синтопии, вводить дополнительный резерв в размер облучаемой мишени и, соответственно, заведомо необоснованно облучать заметные объёмы здоровых тканей. Возрастал риск облучения критических (боящихся облучения) органов и структур. Всё это в большинстве случаев сводило на нет достоинство протонного облучения и предостерегало от расширения сферы его использования. Многолетние попытки ревизии основного принципа дистанционной терапии — больной облучается в положении лёжа, а источник поворачивается вокруг него в вертикальной плоскости — не увенчались успехом и лишь ещё раз подтвердили значимость этого способа облучения.

К середине 1980-х годов многолетние исследования, проводившиеся в 10 экспериментальных центрах ПЛТ в разных странах, привели к получению 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) позволяло проводить точную, нередко многоаппаратную (multimodalities) топометрию больного, а использование компьютерных технологий давало возможность разрабатывать и оптимизировать виртуальные дозно-анатомические планы облучения конкретного больного. Созданные и многократно проверенные аппаратура и технологии позволяли формировать и надёжно измерять индивидуальные (для каждого клинического случая) дозные распределения. Точность дозиметрии достигла $\pm 5\%$, а разрешающая способность этой аппаратуры стала субмиллиметровой.

Были разработаны средства и методы (лазерные, световые, рентгеновские), позволяющие позиционировать больного (совмещать дозное распределение и опухоль) с миллиметровыми точностями и высокой степенью надёжности.

Была решена задача ротации протонного пучка вокруг лежащего больного — предложена и создана установка гантри (рис. 15, 16). Ещё раз подчеркнём, что именно это устройство — гантри — сыграло решающую роль в кардинальном расширении сферы использования (круга облучаемых локализаций опухолей) протонной терапии. Удалось уравнивать технические возможности конвенциональных (рентгеновское излучение, γ -излучение, пучки электронов) и протонного излучений — обеспечить ротацию последнего вокруг лежащего больного. Таким образом, болевая точка, ахиллесова пята, протонной терапии к 1990-м годам была ликвидирована. Сегодня ни один клинический многокабинный центр

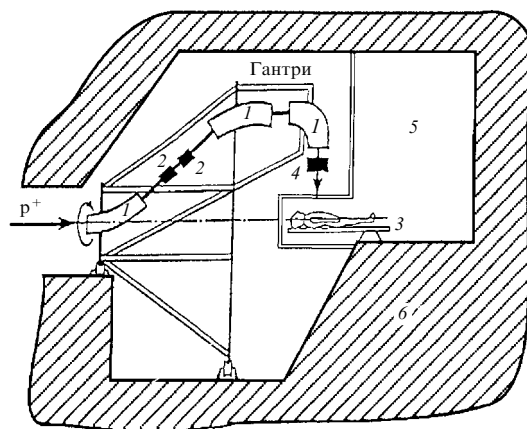


Рис. 15. Одна из схем ротации протонного пучка вокруг лежащего пациента — гантри: 1 — поворотные магниты, 2 — квадрупольные линзы, 3 — стол-позиционер с пациентом, 4 — системы формирования дозного поля и мониторинга дозы, 5 — процедурное помещение, 6 — бетонная защита. Элементы 1, 2, 4 объединены единой рамой, поворачиваемой на $\pm 180^\circ$ вокруг горизонтальной оси. Стол-позиционер в определённых пределах может перемещаться вертикально и горизонтально (в плоскости рисунка и перпендикулярно ей), а также поворачиваться вокруг вертикальной оси.

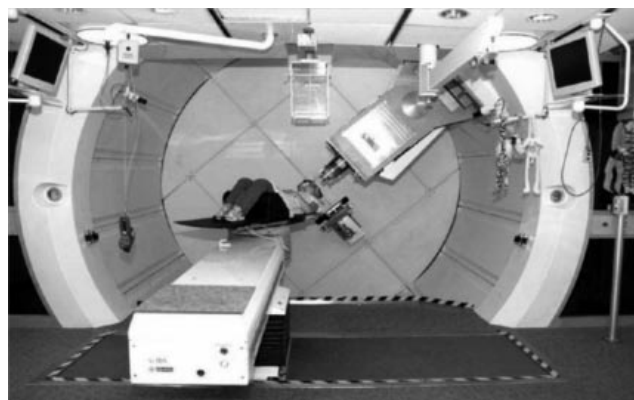


Рис. 16. Гантри со стороны процедурной.

ПЛТ не сооружается без нескольких установок гантри, несмотря на их высокие стоимость, габариты ($\approx 10 \times 10 \times 10 \text{ м}^3$) и вес (до 100 т).

Клиницисты в свою очередь решили за эти годы другую важнейшую задачу. Отмеченные Р. Вильсоном в 1946 г. радиологические достоинства и преимущества, обсуждённые нами выше, были достоверно доказаны. На значимых группах больных было убедительно показано, что клинические результаты ПЛТ практически всегда по тем или иным критериям оказывались лучше, чем результаты конвенциональной терапии. Удалось заметно расширить сферу компетентности лучевой терапии — успешно облучать крупные внутричерепные и внутриглазные опухоли и опухоли, практически вплотную расположенные к критическим (боящимся облучения) органам и структурам.

Таким образом, благодаря многолетнему труду исследователей к 1980-м годам были созданы уверенные предпосылки для перехода ПЛТ от экспериментальной стадии к этапу её внедрения в практическое здравоохранение. С момента введения в эксплуатацию первого

²⁰ Онкоофтальмологические и внутричерепные ЗН суммарно не превышают 3–4% от всех онкологических заболеваний [1, 2, 4].

клинического Центра ПЛТ в 1990 г. в крупном многопрофильном госпитале в г. Лома-Линда (США) [32, 33] число подобных центров и темп их сооружения быстро растут.

6.2. Ионная терапия

До недавнего времени пучки ионов рассматривались как инструмент для исследований экстремального состояния вещества [34]. Но преимущества ионов тяжелее протонов при облучении злокачественных новообразований и побудительные причины использования таких пучков, о чём мы говорили в разделах 3–5, привели к систематическим исследованиям по их применению в радиологии.

Первые попытки облучения пучками тяжёлых ионов были осуществлены на циклотроне Национальной лаборатории им. Лоуренса в Беркли в 1950–1960-х годах [33]. Плановые клинические исследования на пучках ионов были начаты в 1994 г. после сооружения в Национальном центре исследования ионов (National Ions Research Center — NIRC) (Япония) ускорителя HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator) для генерации широкого спектра пучков различных ионов [24, 33].

7. Статус и тенденция развития адронной терапии

Сегодня в мире работает 68 многокабинных центров адронной терапии (140 лучевых установок). В восьми центрах используют пучки ионов тяжелее протонов. Более половины центров сооружено в США (22 центра), Японии (13 центров) и Германии (8 центров) [33].

По прогнозам [33, 35–37] к 2032 г. в мире будут работать не менее 1000 лучевых установок, т.е. около 300 центров адронной терапии. Экспоненциальный рост числа центров хорошо иллюстрирует рис. 17. В адронной терапии нуждается 15–30 % онкологических больных. Поскольку на одной лучевой установке удаётся облучать до 300 больных в год, легко показать, что потребности населения развитых стран ("золотого миллиарда") в этом виде лечения к 2030-м годам будут полностью удовлетворены. К сожалению, большая часть человечества — население слаборазвитых стран — остаётся пока без этого важного вида лечения.

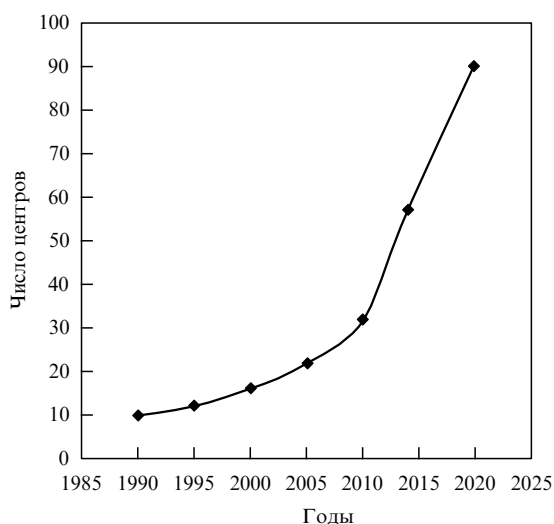


Рис. 17. Рост числа центров адронной лучевой терапии в мире.

С 1990 г. и до последнего времени во всём мире сооружались так называемые многокабинные клинические центры адронной терапии. Центр снабжается пучками протонов или ионов от одного ускорителя и включает в себя несколько (от трёх до пяти) процедурных кабин с лучевыми установками.

Несколько слов о специализированных медицинских ускорителях, используемых в этих центрах. В принципе для генерации протонных и ионных пучков возможно использование трёх типов ускорителей: синхротронов, циклотронов и линейных ускорителей. До настоящего времени при сооружении центров протонной и ионной терапии используются первые два типа ускорителей, хотя имеются проекты, предусматривающие применение линейных ускорителей (см. ниже).

Главное достоинство синхротрона — возможность генерировать пучок частиц с энергией (и соответствующим пробегом в веществе), необходимой для каждого конкретного клинического случая.

Циклотрон всегда ускоряет частицы до максимальной энергии, что заставляет применять специальный достаточно сложный тормозитель пучка, потери частиц в котором доходят до 90 %. Тормозитель является источником серьёзного вторичного радиационного фона, его конструкции сильно активизируются, что требует усиления биологической защиты и усложняет эксплуатацию (ремонт). Энергопотребление (заметная часть эксплуатационных расходов любого центра адронной терапии) у циклотрона в 2,5–3 раза выше, чем у синхротрона. С другой стороны, циклотрон является более простой, в том числе и в эксплуатации, машиной — качество крайне важное для любой медицинской техники. Более подробно проблема медицинских протонных и ионных ускорителей рассмотрена в [35, 36].

Каждый центр оснащается мощной инфраструктурой, обеспечивающей топометрию большого потока больных (диагностическая аппаратура: рентгеновские установки, компьютерные томографы, магниторезонансные томографы, ультразвуковые аппараты и т.п.), дозно-анатомическое планирование облучения (компьютерные платформы, рабочие станции, специализированное программное обеспечение), информационные технологии поддержки лечения и т.п. С 1990 г. отдельные элементы центров постоянно совершенствуются, но принципы построения центров, их структура практически не отличается от первого клинического центра в Лома-Линда (США).

На рисунке 18 показаны макеты первых этажей Центра ПЛТ в Лома-Линда и недавно (2009 г.) сооружённого центра ПЛТ в Мюнхене. На первых этажах размещены протонные части — ускоритель и лучевые установки — центров. Площадь этих этажей обычно составляет 2000–2500 м². Легко угадывается идентичность структуры, состава и геометрии размещения основных элементов центров: ускорителя, каналов транспортировки пучка, лучевых установок. Сегодня ни один центр не строится без двух-четырёх уже упомянутых нами лучевых установок с ротацией пучка вокруг лежащего больного — гантри²¹. Именно на этих лучевых

²¹ Существует единственный в мире проект, к сожалению российский, в котором, несмотря на весь полувековой негативный опыт использования пучков с фиксированной в пространстве горизонтальной осью, концепция гантри отвергается [38].

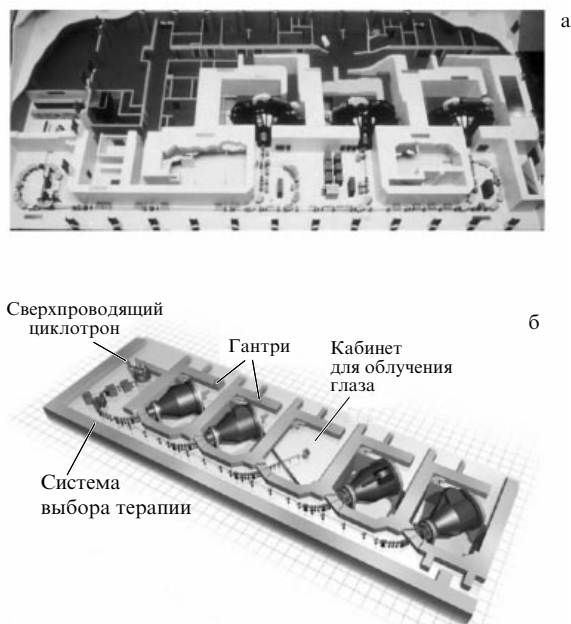


Рис. 18. Макеты размещения оборудования ПЛТ (а) в первом в мире центре в Лома-Линда (Калифорния, США) и (б) в Реникер-центре (Мюнхен, Германия).

установках облучается основной поток больных (90 % и более) в клинических центрах ПЛТ. Как правило, всегда наличествует горизонтальный пучок для облучения опухолей глаза и орбиты — эти опухоли удобнее облучать именно горизонтальными пучками. Каждый центр оснащается развитой инфраструктурой, обеспечивающей не только все этапы лучевого лечения, топометрию (широкий спектр диагностической аппаратуры), дозно-анатомическое планирование облучения (рабочие станции с компьютерными платформами и программным обеспечением), но и кабинеты врачей и холлы для больных, системы информационно-технологической поддержки лечения, инженерные системы и т.п. Центр занимает обычно несколько этажей, его общая площадь составляет 4500–5000 м², а стоимость — 150–200 млн долларов.

Внедрение в практическое здравоохранение ионной терапии осуществляется несколько медленнее, чем внедрение протонной терапии. Действительно, в мире сегодня эксплуатируется 68 клинических центров адронной (протоны и ионы) терапии, из которых всего восемь центров используют пучки ионов углерода. Протонную терапию получили 105 тыс. больных, в то время как на пучках ионов пролечено лишь 13 тыс. больных. Восемь тысяч из них получили с 1994 г. лечение в Японии в NIRS на ускорителе HIMAC [23]. В остальных семи центрах ионной терапии облучено всего лишь пять тысяч больных. Такое, относительно медленное, продвижение обусловлено, пожалуй, двумя причинами. Первая из них — всё ещё имеющаяся неопределённость (см. раздел 3) в точном установлении относительной биологической эффективности пучка ионов для каждого клинического случая. Именно ОБЭ определяет в итоге реально действующую так называемую биологическую дозу. Было бы предельно просто продвигаться вперёд, быстро расширяя сферу использования ионных пучков, если бы можно было назначить (присвоить) значение ОБЭ в зависимости от всего двух параметров: сорта частиц и

энергетического спектра ускоренного пучка. К сожалению, это не так, и ОБЭ сильно зависит от этимологии, локализации и даже стадии развития опухоли. Именно поэтому до сих пор остро стоит вопрос создания базы данных зависимости ОБЭ от указанных параметров. Изучать этот вопрос на клеточном уровне (*in vitro*) практически бессмысленно: коллектив клеток (опухоль) ведёт себя в живом организме не так, как в культуре. Насыщение базы данных осуществляется в результате исследований *in vivo*, в том числе посредством клинических испытаний на ограниченных контингентах больных.

Вторая, менее важная, причина — относительно высокая стоимость ионной терапии. Иногда публикуются даже такие оценки стоимости, согласно которым ионная терапия дороже протонной в три раза. К счастью, 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 разделе 3 мы описали феномен слабой зависимости результата облучения плотнoионизирующими излучениями от того, на каком участке клеточного цикла оно проводилось. Поэтому при облучении ионами оказывается возможным уменьшить число фракций за курс, поскольку не столь остра необходимость обязательно заставить все клетки на их радиочувствительных участках цикла — постсинтетическом и митоза.

На рисунке 19 приведён результат многолетних клинических исследований в японском центре NIRS [24]. Постановка задачи была следующей: медленно уменьшать число фракций за курс без ухудшения клинического результата — уровня локального контроля опухоли, частоты и тяжести постлучевых осложнений. Из рисунка 19 легко увидеть, что исследователям удалось за 12 лет уменьшить среднее (по всем локализациям опухолей) число фракций за курс от 18 до 12. Это почти в два раза меньше среднего числа фракций за курс протонной терапии. Уменьшение числа фракций практически пропорционально снижает стоимость ионной терапии и заметно приближает её к стоимости протонной терапии. Вероятно, с учётом изложенного разница не превышает 40–50 %. Но лучевой альтернативы ионной терапии радиорезистентных опухолей практически не существует, так как потоки нейтронов, которые могли бы составить конкуренцию ионам, не обеспечивают высокоградиентных дозовых распределений и в заметной мере

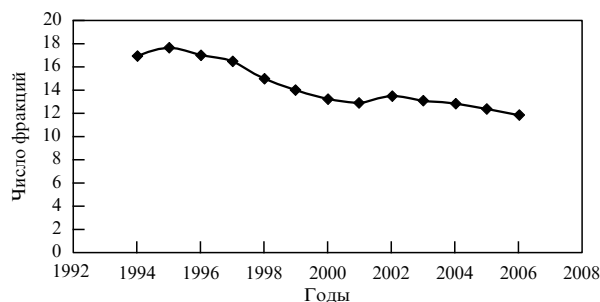


Рис. 19. NIRS. Изменение среднего числа фракций за курс ионной терапии по годам.

облучают здоровые ткани²², поэтому подобная "расточительность" понятна налогоплательщику, страховым компаниям, больному и, вероятно, переносима. Можно надеяться, что в ближайшие годы ионная терапия займёт заметную нишу в практическом здравоохранении. Сегодня действует восемь клинических центров ионной терапии и проектируются и сооружаются ещё три.

Авторы настоящей статьи (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 протонной терапии превосходят результаты конвенциональной лучевой терапии либо по всем трём основным показателям эффективности лечения: уровню локального контроля (резорбции) опухоли, пятилетней безрецидивной выживаемости, частоте и тяжести постлучевых осложнений, либо по крайней мере по одному из них.

Сфера применения адронной терапии постоянно расширяется. Согласно разным оценкам адронную терапию целесообразно использовать в 15–30 % случаев лучевого лечения. Проиллюстрируем это утверждение на двух примерах. В Центре ПЛТ ИТЭФ с 1969 г. облучено 4320 больных, в том числе наиболее значимые группы больных со следующими новообразованиями: рак молочной железы, рак предстательной железы, рак тела и шейки матки, внутрочерепные опухоли и патологии, нормальный гипофиз, опухоли глаза и орбиты и пр. В госпитальном центре ПЛТ в Лома-Линда с 1990 г. облучено 17829 больных со следующими локализациями злокачественных новообразований: внутрочерепные опухоли, опухоли глаза и орбиты, опухоли головы и шеи, опухоли лёгкого, молочной железы, простаты и пр. [32]. Показательно, что в обоих центрах облучались либо опухоли, занимающие высокие рейтинговые позиции в структуре онкологической заболеваемости (например, рак молочной и предстательной железы, рак лёгкого и т.п.), либо опухоли, лучевое лечение которых может альтернативно осуществляться лишь на пучках ускоренных протонов (например, крупные внутрочерепные²³ и внутриглазные опухоли).

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

К сожалению, Россия, являвшаяся до 1990-х годов одним из лидеров в этой области исследований, осталась на обочине. Из трёх экспериментальных центров ПЛТ, в Москве, Дубне и Гатчине, в которых закладывались основы сегодняшнего прорыва в этой области (напомним, что к концу XX в. здесь была пролечена треть общемирового количества больных), работает только один — в Дубне. В год суммарно лечится лишь не-

сколько 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. Четвёртый в стране экспериментальный центр ПЛТ был создан в Институте ядерных исследований РАН в 2010 г. [39], но до сих пор не запущен — нет средств на оплату работы ускорителя.

Оборудование для ПЛТ, разработанное в Физическом институте им. П.Н. Лебедева РАН [38], которое в настоящее время проходит клинические испытания, по ряду причин не найдёт широкого применения в медицинской практике.

В г. Димитровграде с 2008 г. Федеральное медико-биологическое агентство сооружает центр ПЛТ полностью зарубежного производства [40]. Срок пуска уже дважды переносился (теперь уже на 2017 г.), стоимость за время строительства возросла более чем на треть. Под С.-Петербургом сооружается частный Центр ПЛТ также иностранного производства [41]. При закупке и сооружении этих двух центров весь огромный отечественный опыт протонной терапии и его носители — коллективы специалистов, физиков и клиницистов, — были, естественно, проигнорированы. В любом случае строительство этих двух центров не решит проблемы протонной терапии в стране, где по самым скромным подсчётам должно быть сооружено 12–15 центров²⁴. Путь решения проблемы, как и во многих других областях здравоохранения, заключается в необходимости разрабатывать отечественное оборудование. Научный и промышленный потенциал есть, и если говорить о протонной терапии, то это уже доказано. К 2011 г. под руководством ИТЭФ коллектив из 15 (!) российских производителей завершил по заказу правительства Москвы проект клинического Центра ПЛТ полностью отечественного производства для Городской клинической больницы им. С.П. Боткина [42, 43]. Проект прошёл государственную экспертизу. Всё оборудование разрабатывалось под существующий, чудом сохранившийся технологический потенциал разработчиков, что доказывает осуществимость этого проекта. Но проект был закрыт.

В завершение этого раздела рассмотрим несколько перспективных идей и инновационных процессов, направленных на развитие адронной терапии.

7.1. Однокабинные малогабаритные комплексы

Ранее мы показали, что внедрение адронной терапии в практическое здравоохранение осуществляется путём сооружения *многокабинных* клинических центров при крупных онкологических или многопрофильных госпиталях. Наличие нескольких процедурных кабин заметно удешевило стоимость лечения. Относительно дорогой ускоритель обеспечивал работу нескольких лучевых установок. Затраты на ускоритель (и капитальные, и эксплуатационные) нормируются в этом случае на большой, пропорциональный числу лучевых установок, поток больных. Сокращение числа лучевых установок от четырёх до одной вчетверо уменьшает поток больных, а стоимость центра снижается всего лишь вдвое [44].

²² Нейтронная терапия, с нашей точки зрения, по указанной причине неконкурентоспособна и её применение ограничено.

²³ Достаточно широко используемый аппарат Гамма-нож (гамма-излучение ⁶⁰Co) применим лишь для облучения внутрочерепных опухолей размером до 30–35 мм. Использование тормозного гамма-излучения (ЛУЭ) для облучения крупных внутрочерепных опухолей чревато серьёзным облучением заметных объёмов здоровых структур мозга.

²⁴ В Европе сегодня работает 17 центров протонной и ионной терапии, пять сооружается, десять планируется.

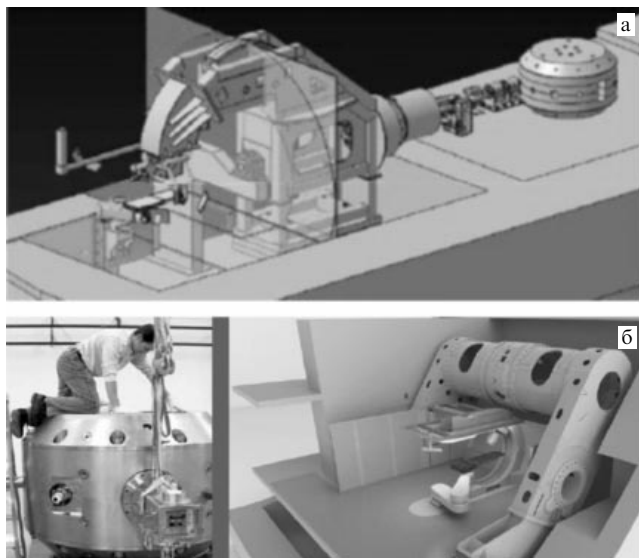


Рис. 20. Однокабинные комплексы: (а) Протеус 1 (Ion Beam Application), (б) Монарх 250 (Mevion Medical System).

Именно подобные 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 немного — один на 5–10 млн человек. Они размещаются в больших городах и/или обслуживают очень большие территории и массивы населения. Поэтому часто больной вынужден лечиться далеко от дома.

В то же время существует большое число малых и средних, в том числе частных, провинциальных госпиталей, которые нуждаются в одной протонной лучевой 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 [45–47]. Два таких комплекса представлены на рис. 20. К сожалению, погоня за малогабаритностью и удешевлением подобных комплексов принесла некие негативные результаты: параметры пучка несколько хуже, чем в многокабинных комплексах, и возможность полной (360°) ротации пучка уменьшена почти вдвое. Несомненно, эти недостатки со временем будут устранены. Появление на рынке однокабинных комплексов ПЛТ, с большой долей вероятности, скорректирует представленный нами выше прогноз из [37] — к 2032 г. в мире будет работать не менее 1000 лучевых установок ПЛТ — в сторону увеличения их количества.

7.2. Ускорители на сверхпроводящих магнитах

Применение сверхпроводящих магнитов в циклотронах и синхротронах позволяет, увеличив в 2–3 раза магнитное поле, пропорционально уменьшить радиус поворота частиц и, соответственно, габариты ускорителя. Расход электроэнергии (заметная часть стоимости лечения) также снижается в 2–3 раза. К недостаткам подобных ускорителей относится необходимость в дополнительной системе охлаждения обмоток магнита до сверхнизких температур. Но эта техника сегодня хорошо отработана и вряд ли будет осложнять эксплуатацию.

Подобные ускорители всё чаще предлагаются для использования в адронной терапии. Очень полезным оказывается применение подобных ускорителей в обсуждённых выше однокабинных малогабаритных комплексах.

В правой части рис. 20б показан расположенный на П-образной поворотной раме сверхпроводящий циклотрон, который может поворачиваться вокруг лежащего больного на угол $\pm 90^\circ$. Сам циклотрон показан отдельно в левой части рис. 20б. Видно, что диаметр этого циклотрона соизмерим с ростом человека, в то время как диаметр циклотрона на обычном "тёплом" магните составляет 6–7 м. Вероятно, именно ускорители на сверхпроводящих магнитах обеспечат прорыв в создании сети однокабинных малогабаритных комплексов ПЛТ.

7.3. Медицинские линейные ускорители протонов

Как отмечалось, линейные ускорители протонов до настоящего времени не использовались в качестве базового ускорителя в многокабинных центрах и малогабаритных комплексах ПЛТ. В настоящее время в Ливерморской национальной лаборатории (США) ведётся разработка линейного ускорителя с высоким (несколько десятков МэВ на 1 м) темпом ускорения²⁵. Ожидается получение пучка протонов с энергией 250 МэВ при длине ускорителя 2,5 м [48]. Итальянский фонд TERA, много лет работающий в области ПЛТ, предлагает в свою очередь проект однокабинного комплекса ПЛТ на основе линейного ускорителя (рис. 21) [49, 50]. Изюминка проекта, придуманного известным физиком Уго Амальди с коллегами, состоит в том, что ускоритель, размещённый на раме гантри, фактически заменяет это громоздкое устройство. Ускоренный пучок переводится в вертикальную плоскость ротации поворотным магнитом и направляется на лежащего больного. Очень заманчивая идея, а перспектива совмещения этих двух инноваций выглядит просто прекрасно.

7.4. Лазерные методы ускорения

В мире ведутся активные исследования по созданию так называемых лазерных ускорителей протонов и более тяжёлых ионов. Упрощённо схема лазерного ускорителя выглядит следующим образом. Мощный лазерный импульс падает на водородосодержащую мишень и

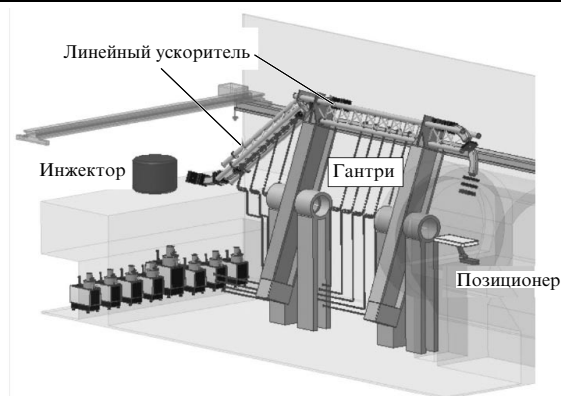


Рис. 21. Линейный ускоритель, совмещённый с гантри.

²⁵ Темп ускорения — энергия, приобретаемая частицами за один оборот в циклических (циклотрон, синхротрон) ускорителях, в линейных ускорителях — на пробеге длиной 1 м.

выбивает из неё по направлению вперёд множество электронов. Сформированный таким образом объёмный отрицательный заряд перед мишенью вытягивает из неё протоны и ускоряет их своим полем.

В чём состоит главное достоинство использования такого ускорителя для адронной терапии? Как отмечалось, наиболее громоздким, тяжёлым и дорогим элементом центра адронной терапии является лучевая установка для ротационного облучения лежащего пациента — гантри (см. рис. 15, 16). 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 лёгкую (и поэтому сравнительно дешёвую) конструкцию (поворотную раму) с отражателями, чтобы транспортировать и поворачивать лазерный луч, а протоны генерировать на расстоянии 2,5–3 м до больного. В этом зазоре между мишенью — генератором протонов — и больным размещаются системы формирования дозового поля, монитор дозы и т.п. (рис. 22).

Главные проблемы лазерных ускорителей, решаемые сегодня, — это достижение энергии частиц 200–250 МэВ (пока не более 100 МэВ), повышение частоты следования импульсов лазера необходимой мощности и, соответственно, пучка, улучшение монохроматичности пучка

частиц (в настоящее время энергетический спектр далёк от идеала, $\Delta E/E \leq 1-2\%$). Прорыв в этих направлениях может кардинально удешевить центры адронной терапии. Кстати, идея использования лазерных ускорителей впервые была предложена российскими исследователями С.В. Булановым и одним из авторов настоящей статьи [51–53].

7.5. Использование пучка антипротонов

Интерес к использованию антипротонов в лучевой терапии вызван тем, что при взаимодействии ускоренных антипротонов с материей часть пионов, рождённых в результате аннигиляции антипротонов, проникнет в ядра и вызовет внутриядерный каскад, в результате чего ядро распадётся на фрагменты. Заряженные фрагменты, которые имеют очень небольшой пробег в мишени, выделяют свою кинетическую энергию в непосредственной близости от места аннигиляции. Кроме того, можно ожидать, что эти фрагменты усилят линейные потери энергии и будут ответственными за увеличение биологической эффективности аннигиляции антипротонов по сравнению с таковой протонов, останавливающихся в мишени. Поэтому ускоренные антипротоны, обладающие высокими ЛПЭ и ОБЭ, могут быть применены для лечения радиорезистентных опухолей.

В ЦЕРНе, где ведутся исследования на построенной в 1996 г. установке со встречными протон-антипротонными пучками [54], было предложено использовать пучок антипротонов в лучевой терапии [55, 56]. Предложение, на первый взгляд, довольно странное — в адронной терапии уже используются с этой целью ионы тяжелее протонов с высокими ЛПЭ и ОБЭ — и очень затратное. С другой стороны, ещё 30 лет назад применение установки гантри, без которой сегодня не строится ни один центр ПЛТ, тоже казалось чем-то из области ненаучной фантастики.

8. Заключение

Протонная лучевая терапия определила сферу своего использования в практике здравоохранения и постоянно расширяет её. Всё больше институтов и крупных регионов с многомиллионным населением охватывается этим методом лечения онкологических больных. Терапия ионами тяжелее протонов уверенно движется к завоеванию такой же позиции в сфере своей компетенции — лечению больных с радиорезистентными опухолями.

Всё большее число компаний и фирм выходят со своей продукцией на этот обширный и социально значимый высокотехнологичный сектор мирового рынка. Учёные — физики и клиницисты — активно генерируют идеи, повышающие эффективность адронной терапии и снижающие её затратность.

Россия пока не вступила на путь широкого внедрения в клиническую практику этого прогрессивного метода, и огромный многолетний самоотверженный труд российских исследователей, лёгший в основу развития адронной терапии во всём мире, на родине не востребован. Тем не менее ряд российских институтов продолжают исследования и разработки в этой области [43, 57–60], в проблему вовлекаются новые исследовательские центры и клиники [61, 62]. Будем надеяться, что на новом ожидаемом этапе развития российской экономики ситуация изменится к лучшему.

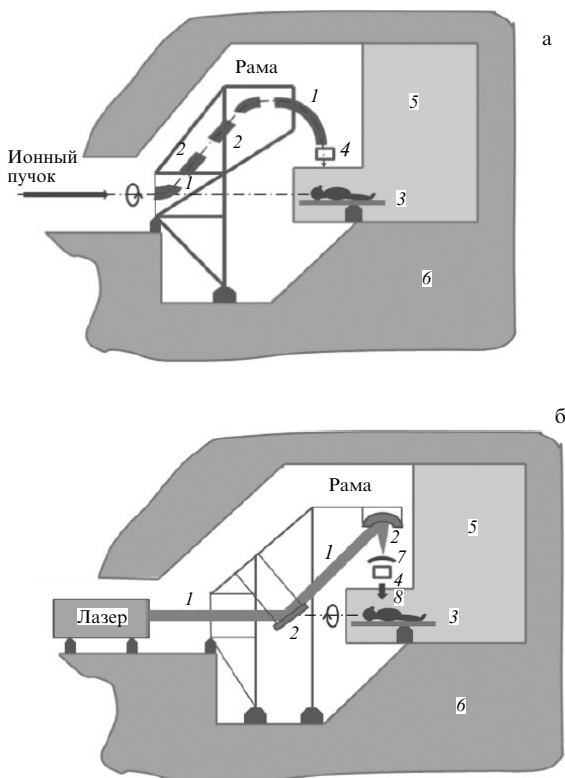


Рис. 22. Сравнение классической схемы гантри и её оптического аналога. В обоих вариантах рама с размещёнными на ней элементами может поворачиваться на $\pm 180^\circ$. (а) Классическая схема гантри: 1 — поворотные магниты, 2 — квадрупольные линзы, 3 — позиционер, 4 — система формирования дозы, 5 — процедурная 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 — ионный пучок.

Список литературы

- Каприн А Д, Старинский В В, Петров Г В (Ред.) *Состояние онкологической помощи населению России в 2012 г.* (М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2013)
- Каприн А Д, Старинский В В, Петров Г В (Ред.) *Злокачественные новообразования в России в 2012 г.* (М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2014)
- "Cancer treatment with light ions beam in Europe", EULIMA, Final Report, Part 1. General Feasibility Study (Brussels: Commission of the European Communities, 1992)
- World Health Organization, <http://www.who.int/cancer/en/>
- Давыдова М И, Аксель Е М (Ред.) *Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г.* (М.: РОНЦ, 2014)
- American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2013, 2014, <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/allcancerfactsfigures/index>
- Goss P E et al. *Lancet Oncol.* **15** 489 (2014)
- Хорошков В С, в сб. *Труды XXI Международной конф. и дискуссионного научного клуба "Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии"*, Украина, Крым, Ялта–Гурзуф, 2013, с. 41
- Ярмоненко С П *Жизнь, рак и радиация* (М.: ИздАТ, 1993)
- Vogel H H (Jr.), Jordan D L, in *Biological Effects of Neutron and Proton Irradiation. Proc. of a Symp., Upton, New York, 7–11 October 1963* Vol. 2 (Vienna: IAEA, 1964) p. 275
- Fowler J F, in *Biological Effects of Neutron and Proton Irradiations. Proc. of a Symp., Upton, New York, 7–11 October 1963* Vol. 2 (Vienna: IAEA, 1964) p. 185; https://www.iaea.org/inis/collection/NCLCollectionStore/_Public/44/096/44096452.pdf
- Kraft G, in *Advances in Hadrontherapy. Proc. of the Intern. Week on Hadrontherapy, European Scientific Institute, Archamps, France, 20–24 November 1995 and of the Second Intern. Symp. on Hadrontherapy, PSI, and CERN, Switzerland, 9–13 September 1996* (Intern. Congress Series, No. 1144, Eds U Amaldi, B Larsson, Y Lemoigne) (Amsterdam: Elsevier, 1997) p. 385
- Lawrence J H, Aebersold P C, Lawrence E O *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **22** 543 (1936)
- Stone R S, Larkin J C (Jr.) *Radiology* **39** 608 (1942)
- Stone R S *Am. J. Roentgenol.* **59** 771 (1948)
- RT Answers. About Radiation Therapy, <http://www.rtanswers.org/statistics/aboutradiationtherapy/>
- Линденбратен Л Д, Королюк И П *Медицинская радиология и рентгенология* (М.: Медицина, 1993)
- Suit H *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **53** 798 (2002)
- Caterall M et al. *Br. Med. J.* **2** 653 (1974)
- Hatanaka H *Basic Life Sci.* **54** 15 (1990)
- Важенин А В и др., в сб. *Материалы X Российского онкологического конгресса, 21–23 ноября 2006 г.* (М.: Изд. группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Клевер принт, 2006); <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/10/>
- Noda K, in *2nd Workshop on Hadron Therapy of Cancer, Erice, 23rd May, 2011*; <http://eric2011.na.infn.it/TalkContributions/Noda-24.pdf>
- 52.org, <http://www.ptcog.52.org/>
- Annual Report NIRS (National Institute of Radiological Sciences), 2007, <http://www.nirs.go.jp/ENG/publication/annual/index.shtml>
- Wilson R R *Radiology* **47** 487 (1946)
- Sisteron J (Ed.) *Particles Newsletter PTCOG* (6) (1990)
- Гольдин Л Л, Джелепов В П, Ломанов М Ф, Савченко О В, Хорошков В С "Применение тяжелых заряженных частиц высокой энергии в медицине" *УФН* **110** 77 (1973); Gol din L L, Dzheleпов V P, Lomanov M F, Savchenko O V, Khoroshkov V S *Sov. Phys. Usp.* **16** 402 (1973)
- Khoroshkov V S, Minakova E I *Eur. J. Phys.* **19** 523 (1998)
- Sisteron J M, in *Abstracts of the XX PTCOG Meeting, Chester, England, May 16–18, 1994* (Boston, MA: Proton Therapy Co-Operative Group, 1994) p. 19; http://www.ptcog.ch/archive/steering_committee_docs/ptcog20-1994/1994_PTCOG_20_Abstracts.pdf
- Sisteron J M, in *Proc. of the NIRS Intern. Seminar on the Heavy Charged Particle Therapy for Cancer, Chiba, Japan, November 17–19, 1997* Vol. 2 (Chiba, Japan: National Institute for Radiological Sciences, 1997)
- Loeffler J S, Smith A R, Suit H D *Semin. Oncol.* **24** 686 (1997)
- Slater J D, <https://three.jsc.nasa.gov/articles/LLUclinical.pdf>
- The Particle Therapy Co-Operative Group, PTCOG, <http://www.ptcog.ch/>
- Фортгов В Е, Хоффманн Д, Шарков Б Ю *УФН* **178** 113 (2008); Fortov V E, Hoffmann D H H, Sharkov B Yu *Phys. Usp.* **51** 109 (2008)
- Кленов Г И, Хорошков В С, Черных А Н *Медицинская физика* (1) **5** (2014)
- Хорошков В С *ЯФ* **69** 1760 (2006); Khoroshkov V S *Phys. Atom. Nucl.* **69** 1724 (2006)
- The Corporate Strategic Intelligence. MarketR, <http://www.csintel.l.com/market.html>
- ЗАО "ПРОТОМ", <http://www.protom.ru/>
- Наука и технологии России. STRF.ru, <http://www.strf.ru/>
- Центр медицинской радиологии и Академгородок в Димитровграде, <http://dimra.ru/>
- Столпнер А *Медицина Целевые проекты* (15) **28** (2013)
- Карпунин О В, Кленов Г И, Хорошков В С, в сб. *III Троицкая конф. "Медицинская физика и инновации в медицине", ТКМФ-3, 3–6 июня 2008 г., г. Троицк. Сборник трудов* (Троицк: Троянт, 2008) с. 320
- Кленов Г И, Хорошков В С, в сб. *III Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии "Медицинская физика — 2010"*, Москва, МГУ им. М.В. Ломоносова, 21–25 июня 2010 г. *Сборник материалов Т. 2* (М.: Изд-во МГУ, 2010) с. 45; Кленов Г И, Козлов Ю Ф, Хорошков В С *Медицинская физика* (1) **86** (2015)
- Report of the Advisory Group Meeting on the Utilization of Particle Accelerators for Proton Therapy, 7–10 July 1998, Vienna, IAEA-FI-AG-1010 (Vienna: IAEA, 1998)
- MEVION medical systems, <http://www.mevion.com/>
- VARIAN medical systems, <https://www.varian.com/oncology/products/treatment-delivery/probeam-compact-proton-therapy-system>
- IBA Proton Therapy, <http://www.iba-protontherapy.com/>
- Caporaso G J, Chen Y-J, Sampayan S E "The Dielectric Wall Accelerator", LLNL-JRNL-416544, September 3 (Livermore, CA: Lawrence Livermore National Laboratory, 2009); <https://e-reports-ext.llnl.gov/pdf/377059.pdf>
- Amaldi U et al., arXiv:0902.3533
- Amaldi U, in *Cyclotrons and Their Applications 2007, 18th Intern. Conf., 15 October 2007, Giardini Naxos, Italy* (Catania: INFN, 2007) p. 166
- Bulanov S V, Khoroshkov V S *Particles Newsletter PTCOG* (29) **10** (2002)
- Буланов С В, Хорошков В С *Физика плазмы* **28** 493 (2002); Bulanov S V, Khoroshkov V S *Plasma Phys. Rep.* **28** 453 (2002)
- Буланов С В и др. *УФН* **184** 1265 (2014); Bulanov S V et al. *Phys. Usp.* **57** 1149 (2014)
- Baur G et al. *Phys. Lett. B* **368** 251 (1996)
- Bassler N et al. *Radiotherapy Oncology* **86** 14 (2008)
- Gray L, Kalogeropoulos T E *Radiat. Res.* **97** 246 (1984)
- Кравчук Л В *УФН* **180** 665 (2010); Kravchuk L V *Phys. Usp.* **53** 635 (2010)
- Акулиничев С В *УФН* **184** 1363 (2014); Akulinichev S V *Phys. Usp.* **57** 1239 (2014)
- Красавин Е А *УФН* **186** 435 (2016); Krasavin E A *Phys. Usp.* **59** 411 (2016)
- Кленов Г И, Черных А Н *Медицинская физика* (2) **18** (2016)
- Курашвили Ю Б, Каприн А Д *Медицинская физика* (2) **43** (2016)
- Беляйкин Е В и др. *Медицинская физика* (2) **74** (2016)

Hadron therapy: history, status, prospects

G.I. Klenov, V.S. Khoroshkov. National Research Center 'Kurchatov Institute', A.I. Alikhanov Institute for Theoretical and Experimental Physics, ul. Bol'shaya Cheremushkinskaya 25, 117218 Moscow, Russian Federation. E-mail: klenov@itep.ru, khoroshkov@itep.ru

A brief historical review is given of remote radiation therapy (RT), one of the main cancer treatment methods along with surgery and chemotherapy. Cellular mechanisms of radiation damage are described. Special attention is paid to hadron (proton and ion) therapy, its history, results, problems, challenges, current trends, and prospects. Undeniably great contributions to proton therapy were made by Russian researchers, notably at the experimental centers that operated since the mid last century at the Joint Institute for Nuclear Research, A.I. Alikhanov Institute for Theoretical and Experimental Physics (ITEP) and B.P. Konstantinov Petersburg Institute of Nuclear Physics. In the world's largest ITEP-hosted multiroom proton therapy center, a quarter of global clinical experience was accumulated by 1990.

Keywords: proton therapy, proton therapy facility, medical electron accelerator, proton cyclotron, proton synchrotron, proton synchrocyclotron, superconductivity, ion therapy, gantry, Bragg curve, radiation exposure, relative biological effectiveness, linear energy transfer

PACS numbers: 87.19.xj, **87.55**. – x, **87.56**. – v

Bibliography — 62 references

Uspekhi Fizicheskikh Nauk **186** (8) 891–911 (2016)

DOI: 10.3367/UFNR.2016.06.037823

Received 1 March 2016, revised 7 June 2016

Physics – Uspekhi **59** (8) (2016)

DOI: 10.3367/UFNR.2016.06.037823