

ФИЗИКА НАШИХ ДНЕЙ

[539.125/.128.004+577.391](023)

**ПРИМЕНЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ ВЫСОКОЙ
ЭНЕРГИИ В МЕДИЦИНЕ**

**Л. Л. Гольдин, В. П. Джелепов, М. Ф. Ломанов,
О. В. Савченко, В. С. Хорошков**

Одним из основных методов лечения злокачественных опухолей является лучевая терапия. Для облучения применяются рентгеновские лучи, γ -лучи и электроны с энергией до 01 Мэв. В последнее время было показано, что облучение тяжелыми заряженными частицами (протонами, α -частицами и т. д.) позволяет достичь существенно лучших результатов, избежать общего переоблучения пациента и производить бескровные хирургические операции с помощью тонких пучков частиц высокой энергии.

1. ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время лучевое и хирургическое воздействие в комбинации и порознь являются важнейшими методами лечения онкологических больных. Однако значительную часть больных, прошедших курс радиотерапии, не удается полностью вылечить. В большинстве случаев это происходит из-за необнаруженных вовремя или слишком широко развитых метастазов, но нередко причина заключается в том, что существующие средства лучевой терапии оказываются недостаточными для излечения больного. Поэтому любое улучшение методики лучевой терапии приносит пользу огромному количеству онкологических больных *).

До сих пор в лучевой терапии используются главным образом γ -лучи и электроны. К сожалению, при применении этих типов излучений повреждения здоровых тканей не малы по сравнению с поражением в опухоли. В 1946 г. Вильсон ³ предложил использовать в лучевой терапии тяжелые заряженные частицы, в частности протоны. Интерес к применению отрицательных π^- -мезонов возник в 1961 г. после первого сообщения Фаулера и Перкинса ⁴ и лекции Фаулера ⁵, посвященной памяти Резерфорда (1964 г.). В последние годы проводятся все более широкие опыты по клиническому использованию тяжелых заряженных частиц: протонов, дейтронов, α -частиц и многозарядных ионов — и планируются эксперименты с π^- -мезонами. Чтобы проникнуть в человеческое тело на достаточную глубину и поразить опухолевую ткань, указанные частицы должны иметь сравнительно большую энергию — от нескольких десятков до

*) Так, например, только в США ежегодно умирает от рака около 320 000 человек ¹. По приблизительным оценкам ², 58 000 таких пациентов в год можно было бы спасти от смерти при улучшении существующих методов лучевой терапии.

нескольких сотен мегаэлектрон-вольт. Широкое развитие ускорительной техники на такие энергии и привело в последнее время к появлению нового направления медицинской радиологии — клиническому использованию тяжелых заряженных частиц⁶⁻¹³.

Чаще всего радиационные методы применяются в медицине для воздействия на клетки злокачественных опухолей. Намечается и другой путь — использование излучений для бескровной хирургии, т. е. для разрушения тех или иных участков органа или ткани в случаях, когда желательно избежать хирургического вмешательства, например при внутрочерепных операциях. Таким образом, наряду с лучевой терапией опухолей начинается развиваться радионейрохирургия.

Как известно, одна из трудностей проблемы применения ионизирующих излучений для лечения злокачественных опухолей заключается в том, что раковые клетки быстро размножаются и склонны образовывать вторичные очаги — метастазы — в различных органах. Методов, позволяющих радикально воздействовать на раковые клетки без повреждения здоровых, в настоящее время не найдено. Поэтому в случаях обширных процессов метастазирования современная медицина нередко оказывается бессильна. Когда же метастазы клинически не выявляются, наиболее радикальным средством лечения является хирургическое вмешательство. Только при некоторых локализациях и формах опухолей облучение само по себе обеспечивает излечение больного.

Каково же место лучевой терапии в современной клинике? Как уже отмечалось, в некоторых случаях, к числу которых относится, например, рак кожи, рак губы, рак шейки матки, облучение является радикальным средством лечения. Чаще же всего лучевая терапия применяется в комплексе с хирургическим вмешательством¹⁴. Когда нет уверенности в том, что обнаруженная опухоль не дала метастазов, операция сочетается с облучением ближайшей зоны возможного метастазирования — соответствующих лимфатических узлов.

Облучению подвергается и сама опухоль. Под действием облучения происходит частичная, а иногда и полная регрессия опухоли и уменьшается отек прилегающих тканей в тех случаях, когда он наблюдается. Все это сокращает объем операции, а нередко открывает и саму возможность для хирургического вмешательства.

У отдельных больных лучевое лечение применяется с так называемой паллиативной целью: больного не всегда можно спасти, но во всех случаях следует продлить его жизнь и облегчить страдания. Подавление опухоли с помощью облучения, уменьшение отека вокруг нее снижает болевые ощущения (что само по себе очень важно) и улучшает функцию пораженного органа.

Главной целью лучевой терапии является поражение всех опухолевых клеток до такой степени, чтобы предотвратить новое разрастание опухоли. При этом необходимо обеспечить условия, в которых сводятся к минимуму повреждения, влияющие на воспроизводительную способность окружающей здоровой ткани. К сожалению, этого не так просто достичь. Доза излучения, подводимая к очагу, чаще всего ограничивается реакцией кожи в поле облучения, общими реакциями организма (например, изменением состава крови) и необходимостью щадить от поражения соседние органы. При обычных методах облучения применять большие дозы не удастся, особенно если опухоль расположена вблизи органов, переоблучение которых недопустимо. Поэтому успех лучевой терапии существенно зависит от того, насколько хорошо локализовано дозное поле. Как будет ясно из дальнейшего, пучки тяжелых заряженных частиц позволяют создать несравненно лучше локализованные поля, чем γ -лучи, электроны или рентгеновское излучение.

2. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ

Биологическое действие излучения определяется ионизацией, которую оно производит в тканях. Единицей измерения дозы является «рад» — доза, при которой в каждом грамме вещества поглощается 100 эрг. Для подавления жизнедеятельности клеток нужны дозы 20—30 *к*рад. Однако уже при существенно меньших дозах в тканях наступают резкие изменения, в частности перестают заживать послеоперационные раны. Общее облучение тела в пределах выше 15 *рад* может представлять опасность для здоровья, а выше 50 *рад* попросту недопустимо. При дозах общего облучения порядка 700 *рад* в течение двух-трех недель наступает смерть от поражения органов кроветворения (костный мозг), а при дозах более 1000 *рад* — быстрая смерть (несколько дней), связанная в основном с переоблучением головного мозга и слизистой оболочки кишечника.

Поражение клеток излучением может проявляться по-разному. Раньше всего клетки теряют способность к делению из-за нарушений наследственного механизма (хромосомные аберрации). Нередко эти нарушения проявляются не сразу: облученные клетки сами способны к делению, а их следующие поколения делиться уже не могут. При больших дозах нарушается самый процесс жизнедеятельности клеток и начинается распад тканей (некроз).

Интенсивность облучения, выраженная в радах, определяет физическую, а не биологическую дозу. Биологическое действие зависит не только от величины ионизации, но и от ее распределения. Плотный ионный след действует на ткани сильнее, чем несколько рыхлых следов с тем же общим содержанием ионов (с той же средней концентрацией ионов). Количество ионов пропорционально энергии, теряемой излучением в ткани. Концентрация ионов в следе пропорциональна количеству энергии, которую частица (или вторичный электрон от γ -кванта) теряет на единице длины пути, или, как говорят, линейной передаче энергии (ЛПЭ). Рентгеновское излучение от 200-кв трубки создает ЛПЭ 3 *кэв/мм*, протоны с энергией 130 *Мэв* — 0,6 *кэв/мм*, ядра отдачи от нейтронов деления — 30—50 *кэв/мм*.

Различие в биологическом действии частиц при одной и той же физической дозе учитывается коэффициентом относительной биологической эффективности (ОБЭ). В отличие от физической дозы или от ЛПЭ, величина ОБЭ не определяется единственным образом: ОБЭ, измеренная по выживанию клеток, отличается от ОБЭ, определенной по хромосомным аберрациям или по гибели подопытных животных. В последнее время вместо ОБЭ применяется новая величина — коэффициент (или фактор) качества, для которой выбрано одно из экспериментально полученных значений ОБЭ, чаще всего наиболее пессимистическое. Принятые сейчас значения приведены в табл. I¹⁵.

Биологическая доза измеряется в биологических эквивалентах рентгена (бэрах) и равна произведению физической дозы на ОБЭ. Как ясно из предыдущего, различие между физической и биологической дозой несущественно при облучении рентгеновскими лучами, γ -лучами, быстрыми электронами и протонами. Оно, однако, очень важно при работе с нейтронами, многозарядными ионами и π -мезонами *).

*) Запас, принятый при определении фактора качества, не мал и плохо известен. Он вызывает неопределенности в расчете биологических доз при работе с сильно ионизирующим излучением¹⁶.

Таблица I

Зависимость фактора качества от ЛПЭ

ЛПЭ, <i>кэв/мм</i>	Фактор качества
3,5 или менее	1
3,5—7	1—2
7—23	2—5
23—53	5—10
53—175	10—20

Биологическая эффективность облучения зависит не только от дозы, но и от режима облучения. В том случае, если между сеансами проходит достаточное время (сутки или несколько суток), ткани успевают регенерировать и лучевое поражение оказывается меньше. Регенеративная способность у разных тканей различна. Быстро заживают поражения мышц и кожи, в то время как, например, нервная ткань почти не восстанавливается. Облучение больных злокачественными опухолями производится обычно мелкими дозами (200—500 *рад*) и продолжается длительное время. Именно такой метод лечения позволяет избежать поражений кожи и наносить минимальный вред здоровым тканям.

Упомянем, наконец, о кислородном эффекте. Оказалось, что поражение тканей γ - или корпускулярным излучением при недостатке кислорода (аноксия) происходит в несколько раз слабее, чем при нормальной его концентрации. Повышение концентрации сверх нормальной никакими эффектами не сопровождается. По-видимому, дело заключается в том,

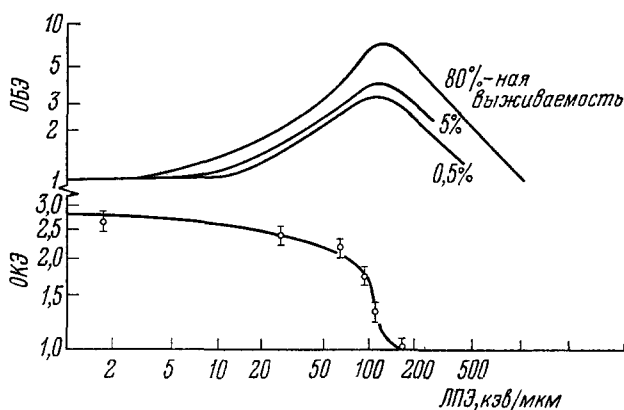


Рис. 1. Изменение ОБЭ и кислородного эффекта в зависимости от ЛПЭ частиц. Приведены данные Барендсена и др.¹⁷ для выживаемости почечных клеток человека.

что при недостатке кислорода ионы успевают рекомбинировать до того, как их присутствие вызовет поражение клеток. Благодаря кислородному эффекту центральные, бедные кислородом части опухолей оказываются более резистентными (стойкими) к облучению, чем их наружные части и окружающие здоровые ткани. Величина относительного кислородного эффекта (ОКЭ)— отношение биологических эффектов для обычных и для бедных кислородом клеток— зависит от ЛПЭ. Этот эффект иллюстрирует рис. 1, взятый из работы Фаулера⁵. Показана зависимость ОБЭ и ОКЭ от ЛПЭ α -частиц. Уровни выживаемости относятся к клеткам культуры тканей почек человека. Из рисунка видно, что при низких ЛПЭ (до 5—10 *кэв/мкм*) ОБЭ и ОКЭ почти постоянны. При 100—120 *кэв/мкм* ОБЭ доходит до максимума (за которым идет падение), а кислородный эффект исчезает. Таким образом, можно преодолеть кислородный эффект, если проводить облучение в условиях высоких ЛПЭ. Здесь может идти речь о применении ионов тяжелых атомов (тяжелее кислорода), которые теряют много энергии в тканях из-за большого заряда ядра, нейтронов с энергией порядка 10 *Мэв*, образующих короткопробежные протоны отдачи, и π -мезонов, вызывающих в конце пробега ядерный «взрыв», в результате которого из ядер вылетают медленные, сильно ионизующие осколки. Другой путь преодоления разницы в ОКЭ состоит в том, чтобы уменьшить концентрацию кислорода, воздействуя лекарственными растворами на ткани, расположенные на пути пучка вне опухоли¹⁸. Можно, наоборот,

насыщать кислородом организм больного, помещая его в специальную камеру с повышенным давлением или содержанием кислорода с тем, чтобы поднять концентрацию кислорода даже в центральной части опухоли.

3. ПРОДОЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДОЗЫ

На рис. 2 изображено распределение дозы в тканях по ходу лучей для обычных типов излучения, применяемых в радиотерапии¹⁵, а также для нейтронов¹⁹. Рентгеновское излучение (220 кэв), поглощение которого описывается падающей экспонентой, характеризуется плоским распределением дозы. Доза, приходящаяся на части тела, расположенные вблизи поверхности, оказывается намного больше, чем в глубинном очаге заболевания. Существенно лучше распределение дозы от кобальтовых источников. Еще лучше производить облучение электронами (бетатроны с выведенным пучком) и тормозными γ -квантами высокой энергии (от бетатронов). В последнем случае электронно-фотонный каскад развивается в теле больного постепенно и кожа поражается незначительно. Распределение поглощенной дозы от широкого пучка нейтронов с энергией 14 Мэв имеет падающий экспоненциальный характер и очень похож на распределение дозы от пучка γ -квантов кобальтового источника.

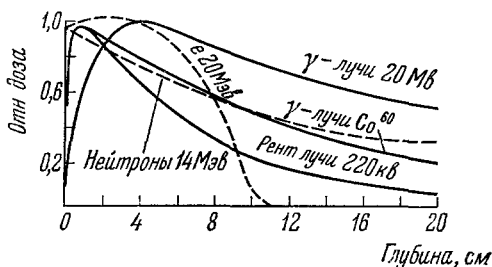


Рис. 2. Изменение глубинной дозы в зависимости от энергии электронно-фотонного и нейтронного излучений.

Все приведенные распределения обладают тем общим недостатком, что доза, получаемая тканями, расположенными до опухоли и за ней, мало отличается от дозы в ней самой или даже превосходит последнюю.

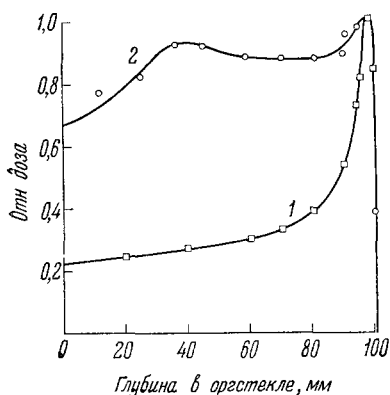


Рис. 3. Глубинная доза при облучении протонами.

1 — пучок протонов с энергией 130 Мэв, 2 — тот же пучок, пропущенный через гребенчатый фильтр.

Главный метод борьбы с этим недостатком заключается в облучении очага с разных направлений. Этот метод очень эффективен и применим к протонным пучкам не меньше, чем к пучкам γ -лучей. Метод облучения с разных направлений позволяет в существенной мере избежать местных реакций. Однако полученная пациентом интегральная доза не уменьшается, и вследствие этого общие реакции организма обычно мало меняются. К ним относятся и сдвиги в формуле крови, которые нередко ограничивают величину дозы, подводимой к очагу.

На рис. 3 показано продольное распределение дозы при облучении протонами²⁰. Моноэнергетические пучки протонов (кривая 1) обладают ясно выраженным пробегом, в конце которого ткани, лежащие более глубоко, практически не повреждаются. Это дает возможность работать непосредственно вблизи важных органов, облучение которых недопустимо. В конце пробега протонов на кривой распределения дозы имеется ясно выраженный

пик (пик Брэгга), высота которого в несколько раз превышает высоту начальной части кривой. Доза в конце пробега уже при облучении с одного направления оказывается существенно выше дозы на коже, а общая доза, получаемая организмом, во много раз меньше, чем при облучении γ -лучами или электронами.

К сожалению, моноэнергетические пучки протонов редко удается применять из-за того, что размер подлежащего поражению очага обычно заметно превосходит ширину пика Брэгга. Чтобы увеличить ширину участка с максимальной дозой, приходится проводить облучение немонохроматическим пучком со специально подобранным спектром, что эквивалентно наложению кривых Брэгга с разной глубиной расположения

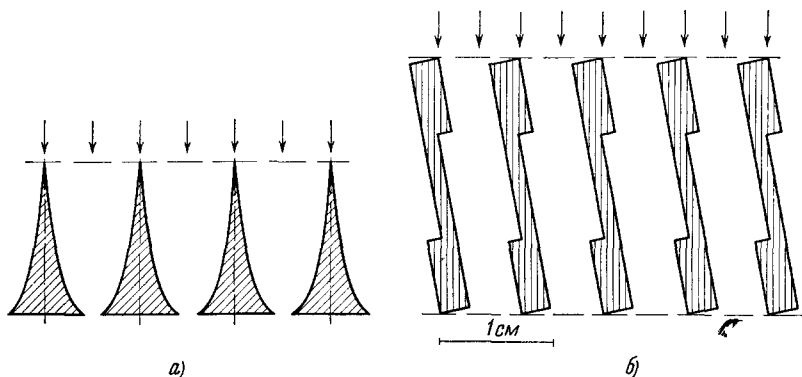


Рис. 4. Гребенчатый фильтр.

Два варианта применяемых поперечных сечений фильтра — на пучке протонов в Упсале⁸ (а) и в ИТЭФ²⁰ (б).

пика. Все эти кривые на наружных участках складываются, и доза, приходящаяся на кожные покровы, существенно повышается. Пример такого распределения приведен на рис. 3 (кривая 2). Демонхроматизация пучка протонов обычно производится с помощью гребенчатых фильтров, состоящих из набора пластин переменной толщины⁸. Схема такого фильтра дана на рис. 4. Толщина и профиль фильтров выбираются в зависимости от протяженности поражаемого участка.

Нужное распределение дозы можно также получать путем подбора импульсного распределения пучка заряженных частиц с помощью ионной оптики²¹ или изменяя толщину дополнительного замедлителя²². Наконец, было предложено быстро сканировать опухоль произвольной формы узким монохроматическим пучком²².

4. ДОЗНОЕ ПОЛЕ

Дозные поля принято изображать с помощью изодоз — кривых, соединяющих точки с равными поглощенными дозами. На рис. 5, а изображено дозное поле, получаемое при облучении тела через коллиматор с круглым отверстием γ -лучами источника Co^{60} (слева) и рентгеновыми лучами (справа). На кривых указана относительная величина дозы в процентах. Стопроцентная изодоза лежит вблизи поверхности тела. Доза медленно падает с глубиной и в очаге оказывается существенно меньше, чем у поверхности. Ткани, расположенные за опухолью, облучаются ненамного слабее, чем сама опухоль. Обращает на себя внимание расширение изодоз с глубиной. Это расширение связано с угловой расходимостью пучков и, в меньшей степени, с их рассеянием в тканях. Доза падает в боковом направлении медленно, в силу чего ткани, расположенные сбоку от очага, испытывают сильную лучевую нагрузку.

Слева на рис. 5, б изображено дозное поле, возникающее при облучении тормозными γ -квантами от электронов с энергией 20 Мэв, а справа — дозное поле от самих электронов с этой энергией. Применение

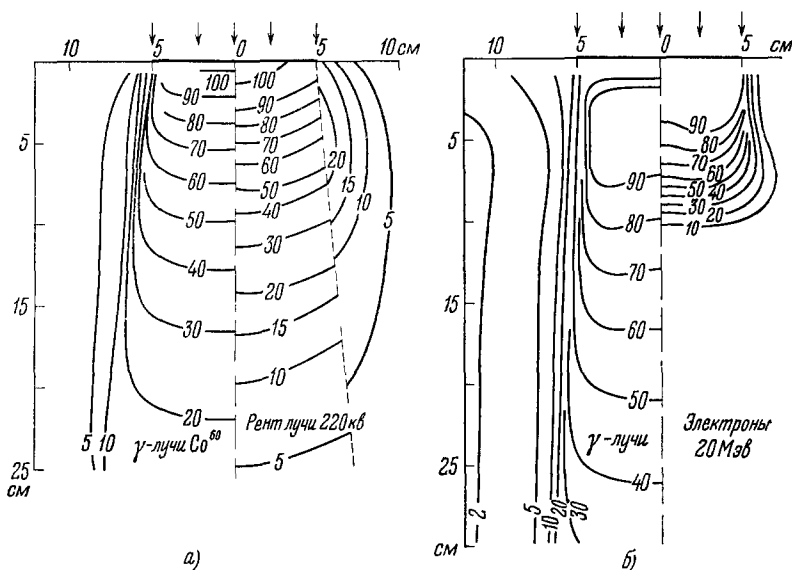


Рис. 5. Изодозы для различных пучков¹⁵.

а) γ -лучи Co^{60} (слева) и рентгеновское излучение при напряжении на трубке 220 кВ (справа), поле $10 \times 10 \text{ см}^2$; б) электроны с энергией 20 Мэв и тормозное излучение этих электронов (слева), поле $10 \times 10 \text{ см}^2$.

тормозного излучения позволяет сместить 100%-ную изодозу внутрь тела и, следовательно, существенно уменьшить кожные реакции. Резко улучшается дозное поле сбоку от очага. Однако продольное распределение поля оказывается плохим. Ткани, лежащие за очагом, облучаются ненамного меньше, чем сам очаг.

Продольное распределение дозы от электронов в начальной части оказывается хуже, чем при тормозном излучении (так как для электронов 100%-ная изодоза лежит у самой поверхности), а на глубине — существенно лучше. Обращает на себя внимание существенное расширение изодозных кривых в глубинной части дозного поля. Это расширение связано с кулоновским рассеянием, которое у легких частиц, и особенно у электронов, выражено очень сильно.

На рис. 6 изображено дозное поле, получаемое при облучении протонами с энергией 100 Мэв через коллиматор диаметром 6 см²⁰. Дозное поле сформировано при помощи гребенчатого фильтра. Поле имеет резкие обрывы сбоку и сзади, что позволяет вести облучение непосредственно вблизи жизненно важных центров. 100%-ная доза лежит в поражаемом

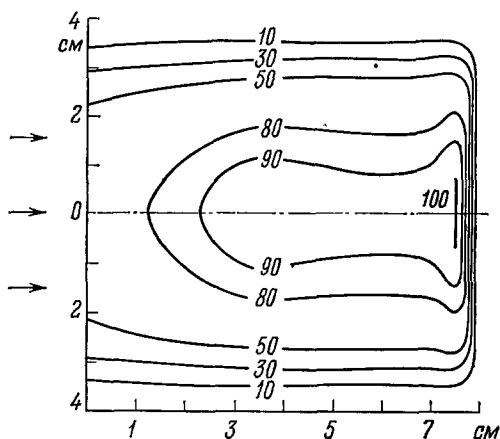


Рис. 6. Изодозы пучка протонов с энергией 100 Мэв при диаметре коллиматора 6 см.

очаге. Доза, приходящаяся на наружные части тела, остается большой, хотя она существенно меньше, чем при облучении рентгеновскими и γ -лучами или электронами. Уменьшить кожные реакции можно, если применять облучение с разных направлений.

Дозным полям, получаемым с помощью протонов (и других тяжелых заряженных частиц), при желании, можно придавать сложную форму. Поле можно формировать фигурными коллиматорами^{13, 23}. В различных участках дозного поля протоны можно останавливать на разной глубине. В клинической практике эти возможности пока мало используются. Причина этого лежит не столько в технических трудностях, сколько в том, что клиницисты еще не научились использовать открывающиеся возможности.

Хорошая геометрическая определенность дозного поля открывает перед лучевыми методами новые возможности. Известно, что хирургическое удаление опухоли, как и отсечение пораженных конечностей (например, при саркомах), с одной стороны, избавляет больного от патологического очага, а с другой — ставит его под угрозу расширения болезни. Возможны случаи, когда во время самой операции происходит отрыв раковых клеток и перенос их в другие части тела. Таким образом, операция повышает опасность метастазирования. Возникает естественная мысль: нельзя ли перед самой операцией нанести клеткам опухоли смертельное (десятки килорад) лучевое поражение? В этом случае отрыв клеток опухоли во время операции станет безопасным. (Если опухоль велика, то обойтись без операции после такого облучения нельзя, так как вскоре начинается некроз облученных тканей, сопровождаемый тяжелейшими общими реакциями организма.) Перспективы такого облучения сейчас интенсивно изучаются²⁴. Его условием является огромный перепад дозы в области, прилегающей к очагу. Напомним, что общее облучение больного не должно превосходить нескольких десятков рад, т. е. должно в этом случае составлять десятые, если не сотые доли процента дозы в очаге. Исследование дозных полей в области очень низких изодоз сопровождается серьезными трудностями, так как при этом нужно внимательно исследовать распределение вторичных частиц, возникающих при облучении.

5. ВТОРИЧНЫЕ ЧАСТИЦЫ И ИХ ДОЗНОЕ ПОЛЕ

Первичный пучок генерирует в тканях вторичное излучение. При лучевой терапии с помощью электронов и γ -квантов вторичное излучение состоит из квантов и электронов каскада, развивающегося в тканях. Эффект от этого излучения отдельно не исследуется и рассматривается вместе с эффектом от первичного пучка.

При облучении протонами, α -частицами и другими легкими ядрами следует учитывать эффект, производимый ядрами отдачи, ядерными осколками и нейтронами, возникающими вследствие ядерных реакций. Ядра отдачи и осколки имеют крайне незначительный пробег. Их вклад в дозу сосредоточен в той области, где проходит первичный пучок. Количество и энергия нейтронов существенно зависят от энергии первичного пучка. При энергии протонного пучка меньше 100 Мэв этот вклад мал, а при энергии порядка 200 Мэв он поднимается до 10% эффекта, связанного с первичным пучком.

На рис. 7 приведены кривые вклада различных компонент в общую дозу. Кривые построены по расчетам Зерби и Кинни для первичного пучка с энергией 200 Мэв и иллюстрируют продольное распределение дозы вдоль оси пучка²⁵. Штриховые кривые характеризуют: вклад первичного пучка (верхняя кривая), суммарный вклад вторичных частиц

(средняя кривая) и вклад тяжелых частиц (нижняя кривая). Серия сплошных кривых описывает вклады вторичных протонов с разными энергиями. Из рисунка видно, что до конца пробега первичные частицы дают наибольший вклад в дозу. Доза, получаемая тканями, расположенными за местом остановки первичного пучка, составляет несколько процентов дозы пучка и при уменьшении энергии протонов быстро падает. Фактор качества может заметно отличаться от единицы лишь в самом конце пробега и в области, расположенной за ним, что при обычно применяемых энергиях мало сказывается на распределении дозы.

Картина распределения дозы мало меняется при переходе от протонов к α -частицам. Качественные изменения происходят лишь при переходе к более тяжелым ядрам. На рис. 8, заимствованном из лекции ⁵, изображено возникающее при облучении ядрами продольное распределение дозы, вычисленное с учетом ОБЭ, т. е. в бэрах. Распределение дозы для α -частиц, так же как и для протонов, имеет характерный обрыв в конце пробега. Однако уже для ядер неона ткани, лежащие вне пробежной кривой, получают 10–20%-ные дозы, и с увеличением атомного веса бомбардирующих ядер (Ar, Fe) это соотношение становится все хуже. Причина эффекта в том, что при взаимодействии в тканях тяжелые ядра расщепляются на фрагменты, имеющие больший пробег, чем исходные ядра (напомним, что ионизационные потери при данной скорости пропорциональны квадрату заряда и при расщеплении ядра на фрагменты быстро падают). Так, для ядер неона с пробегом 5 см средний пробег для ядерных взаимодействий также равен 5 см, а для ядер железа — даже 2,5 см. При фрагментации образуются протоны и α -частицы с пробегами до 15 см ⁵. Фрагментация первичных ядер приводит также к тому, что по мере углубления в тело доза падает вместо того, чтобы расти. Этот эффект ясно виден на рис. 8 для тяжелых ядер.

Вклад вторичных частиц наиболее существен при облучении π^- -мезонами. Терапевтический эффект от π^- -мезонов связан с их торможением в тканях и с ядерными «взрывами», возникающими в конце пробега при захвате остановившихся пионов ядрами. Ионизационные повреждения на пути торможения у π^- -мезонов ничем не специфичны. Освобождающаяся при ядерном «взрыве» в ядре кислорода энергия (140 Мэв) делится следующим образом. На преодоление энергии связи нуклонов и фрагментов тратится около 40 Мэв. Эта энергия оказывается потерянной. Нейтроны уносят около 70 Мэв, но вносят относительно небольшой вклад в ту часть энергии, которая поглощается в окрестности точки захвата π^- -мезона. Наконец, около 30 Мэв переходит в кинетическую энергию

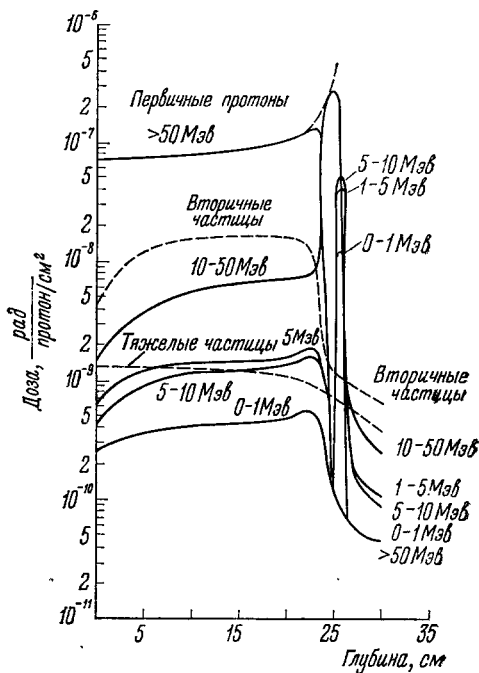


Рис. 7. Вклады различных излучений в поглощенную дозу.

Широкий пучок протонов с энергией 200 Мэв (расчет из ²⁴).

осколков, α -частиц и медленных протонов. Вся эта энергия остается вблизи места остановки и создает заметное повышение дозы в очаге по сравнению с поверхностью тела.

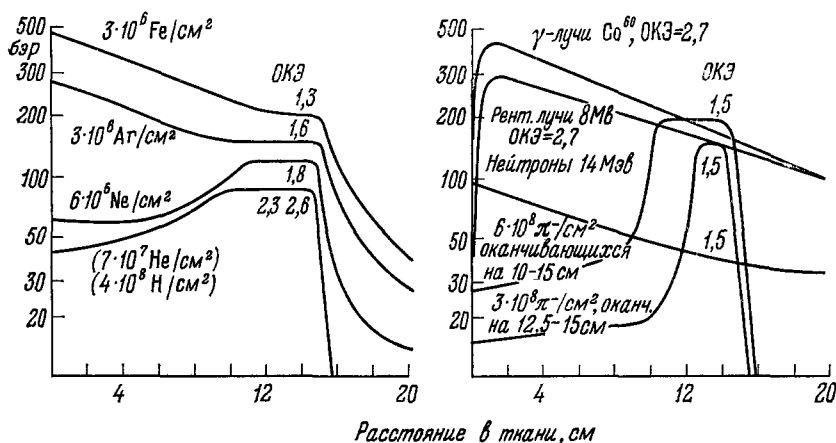


Рис. 8. Вычисленное распределение дозы в зависимости от глубины проникновения в ткань для параллельных пучков. Величина ОКЭ дана для глубины 10—15 см. Значения ОБЭ взяты для 80%-ного уровня выживаемости^{5, 17}.

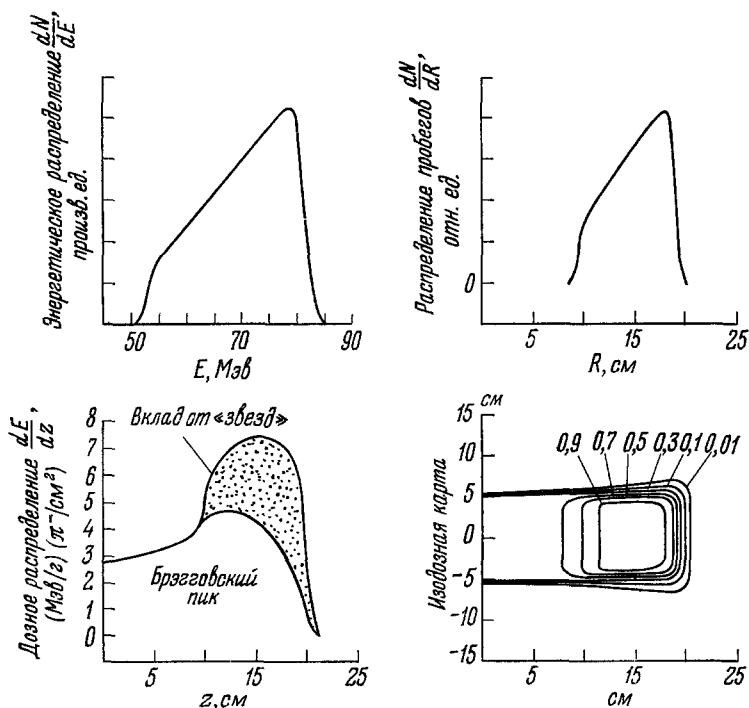


Рис. 9. Распределение дозы чистого пучка π -мезонов, сформированного так, чтобы получить однородное распределение в области опухоли размером $10 \times 10 \times 10 \text{ см}^3$ ²¹.

Распределение дозы для пучка π -мезонов, очищенного от электронов и мюонов, сформированного так, чтобы получить однородное распределение в опухоли размером $10 \times 10 \times 10 \text{ см}^3$, показано на рис. 9²¹.

Вклад нейтронов в этом распределении не учитывался. Он составляет около 10% дозы заряженных частиц в опухоли²¹, а распределение дозы от этих нейтронов соответствует таким условиям облучения, когда изотропный источник нейтронов помещается в саму опухоль.

6. РАССЕЯНИЕ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ В ТКАНЯХ И ПРОБЛЕМА «КАРАНДАШНОГО» ПУЧКА

При прохождении сквозь вещество заряженные частицы испытывают многократное кулоновское рассеяние, в результате которого размеры пучка постепенно возрастают. Рассеяние удобно описывать с помощью «радиуса рассеяния» σ , который характеризует среднеквадратичный радиус пучка, диаметром которого на входе в рассеивающую среду можно пренебречь.

Для рассеяния в ткани можно пользоваться формулой *)²³

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

где z — заряд рассеиваемой частицы, выраженный в зарядах электрона, m — масса (в массах протона), R — пробег в ткани, а t — глубина, для которой вычисляется σ .

Рассмотрим частицы, останавливающиеся на глубине 7 см (типичная глубина для внутричерепных вмешательств). Получаем

$$\sigma_{\pi} = 5 \text{ мм}, \quad \sigma_p = 2 \text{ мм} \text{ и } \sigma_{\alpha} = 1 \text{ мм}.$$

Радиус рассеяния для более тяжелых ядер еще меньше радиуса рассеяния для α -частиц, но в клинических применениях это не существенно, так как типичный диаметр мишени для внутричерепных вмешательств составляет 5—8 мм (размер гипофиза) и не имеет смысла гнаться за дальнейшим уменьшением радиуса рассеяния после того, как он стал существенно меньше размера пучка. Приведенные цифры показывают, что для тонких «карандашных» пучков, нужных для внутричерепных вмешательств, π -мезоны малопригодны, протоны — достаточно хороши, а α -частицы лучше, чем протоны.

При данной глубине очага t быстрые частицы дают меньшие радиусы рассеяния, чем более медленные, поскольку $\sigma \sim R^{-0,65}$.

Расширение пучка с глубиной приводит к распределению его энергии на все возрастающую площадь. Кривые продольного распределения дозы (см. рис. 3) справедливы лишь для широких пучков, размеры которых много больше радиуса рассеяния. Пик Брэгга у «карандашных» пучков выражен существенно слабее, чем у широких.

При расчетах дозного поля рассеяние частиц приводит к существенному усложнению вычислений. Расчеты оказываются простыми лишь в том случае, когда радиус рассеяния мал по сравнению с размерами пучка. При этом с хорошей точностью можно считать, что 50%-ная изодоза проходит по контуру коллиматора, а изменение дозы в обе стороны определяется функцией ошибок:

$$P(x) = P_0 [1 \pm \operatorname{erf}(x/\sigma)]/2, \quad (2)$$

где x — удаление от 50%-ной изодозы, P_0 — доза в центре поля. Знак в формуле (2) зависит от того, по какую сторону от контура коллиматора лежит рассматриваемая точка. Формула (2) справедлива в том случае,

*) Для протонов с энергией 70—200 Мэв погрешность формулы (1) не превышает 3% $\sigma_{t=R}$.

если пучок параллелен и радиус кривизны границы существенно превосходит радиус рассеяния. Расчет дозного поля от γ -источников и электронных пучков очень сложен. Таким образом, тяжелые заряженные пучки позволяют не только получать хорошо ограниченное дозное поле, но и легко его рассчитывать.

7. СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ОТ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ИЗЛУЧЕНИЙ

Как было показано выше, применение в лучевой терапии тяжелых заряженных частиц вместо электронов и γ -квантов преследует ряд целей: улучшить 1) соотношение между дозами, поглощенными в очаге и в соседних тканях, а также на поверхности тела и 2) соотношение между дозой в очаге и интегральной дозой, 3) уменьшить кислородный эффект и 4) получить узкие, «карандашные» пучки. Рассмотрим с этой точки зрения различные тяжелые заряженные частицы.

На рис. 8 сопоставлены глубинные распределения доз с учетом ОБЭ для параллельных пучков γ -квантов, протонов, тяжелых ионов и π^- -мезонов⁵. Расчетные распределения поглощенной дозы (в бэрах) выбирались таким образом, чтобы получить как можно более однородное распределение по всей области опухоли на глубине от 10 до 15 см. Величина ОКЭ приводится для глубины 10—15 см.

Протоны и α -частицы в основной части своего пробега являются относительно слабо ионизирующими частицами. И хотя они не имеют заметных преимуществ перед γ -лучами и электронами ни по ОБЭ, ни по кислородному эффекту, ясная геометрическая определенность пучка и наличие пика Брэгга обуславливают их существенное преимущество перед γ -лучами и электронами из-за несравненно лучшего распределения дозы в теле больного.

Сравнительно слабое рассеяние тяжелых заряженных частиц в тканях позволяет формировать из них тонкие «карандашные» пучки, пригодные для нейрохирургии. α -частицы позволяют получать несколько более тонкие пучки, чем протоны. С остальных точек зрения они эквивалентны протонам. Незначительное преимущество α -частиц при нейрохирургических вмешательствах получается довольно дорогой ценой, поскольку при тех же пробегах энергия и импульс α -частиц должны быть в четыре раза выше, чем у протонов, что приводит к существенно более дорогим ускорителям и более дорогой ионной оптике.

Как уже отмечалось выше (см. раздел 6), переход к ядрам более тяжелым, чем α -частицы, с точки зрения уменьшения ширины пучка, неоправдан. Их применение может иметь смысл лишь в том случае, если с их помощью удастся подавить кислородный эффект. Возможно ли это? Заметное уменьшение кислородного эффекта происходит при ЛПЭ ~ 100 кэв/мкм. Линейные потери энергии удобно вычислять из эмпирической формулы, связывающей энергию частиц с их пробегом в ткани:

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

В этой формуле пробег R выражен в сантиметрах, энергия E — в мегаэлектрон-вольтах, масса m — в массах протона и заряд z — в зарядах электрона.

Дифференцируя это выражение, найдем

$$dE/dx = 18m^{0,45} z^{1,11} / R^{0,45} \approx 25z^{1,56} / R^{0,45}.$$

(вторая половина равенства справедлива при $m = 2z$, т. е. для ядер тяжелее водорода).

Подставляя $dE/dx = 100 \text{ кэв/мкм} = 10^3 \text{ Мэв/см}$ и $R = 5 \text{ см}$ (разумная оценка для размера поражаемого очага), найдем $z = 17$. Но уже при $z = 10$ (неон) фрагментация ядер приводит к существенному ухудшению дозного поля (см. раздел 5). Таким образом, подавление кислородного эффекта путем перехода от протонного облучения к ядрам не сулит хороших перспектив. При обсуждении этого вопроса следует также иметь в виду, что ускорители многозарядных ионов во много раз дороже протонных.

Перейдем к обсуждению π -мезонной терапии. Как уже было показано (см. раздел 6), π -мезоны слишком легки для внутричерепных вмешательств. С другой стороны, π^- -мезоны обладают рядом важных преимуществ. Они проходят весь путь в ткани до полного торможения почти без ядерных взаимодействий. В конце пробега они со 100%-ной вероятностью захватываются ядрами атомов, составляющих ткань, и вызывают расщепление этих ядер. При этом испускаются нейтроны, протоны, α -частицы и более тяжелые ионы.

Частицы с зарядом $z > 1$ в основном имеют короткий пробег, дают высокую концентрацию ионов и создают большое энергосодержание непосредственно вблизи места захвата. Усредненное ОБЭ этих частиц близко к 3, а эффективное ОБЭ для всех частиц, усредненное по области патологического очага размерами 5—10 см, составляет около 2. Среднее значение ОКЭ для лучей звезд по Фаулеру ⁵ составляет 1,4, а ОКЭ, усредненное по области очага, равно 1,57 (вместо 2,7 при облучении протонами, электронами и γ -квантами).

Все это, вместе взятое, показывает, что при достаточной очистке пионного пучка от сопровождающих частиц отношение дозы в очаге к входной дозе у π^- -мезонов оказывается в 2,5—3 раза больше, чем у протонов и α -частиц. В случае аноксии в очаге поражения следует также принимать во внимание различие в ОКЭ для π^- -мезонов и протонов. Оба эти фактора приводят к тому, что отношение поражения в очаге к поражению на поверхности тела от π^- -мезонов может оказаться в 4—5 раз больше, чем от протонов и α -частиц.

Что касается нейтронов, возникающих при ядерных расщеплениях, то они несколько увеличивают интегральную дозу, поглощенную в здоровых тканях. Однако надо иметь в виду, что эти нейтроны вылетают из опухоли изотропно и поэтому создают в ней наибольшие повреждения. Поглощение нейтронов приводит к дополнительному уменьшению дозы, получаемой здоровыми тканями. Интенсивность параллельного пучка нейтронов падает вдвое на пути около 15 см ¹⁹. Доза от нейтронов вне опухоли спадает поэтому быстрее, чем обратный квадрат расстояния. Кислородное отношение для нейтронов с энергией 10—20 Мэв такое же, как у π^- -мезонов, т. е. составляет 1,5 ²², что существенно лучше, чем у протонов. Таким образом, нейтронная компонента, возникающая при захвате π^- -мезонов в ткани, имеет как благоприятное геометрическое распределение, так и хорошее ОКЭ.

Перейдем к полной интегральной дозе, полученной здоровыми тканями при облучении протонами и π^- -мезонами. Согласно расчетам Фаулера ⁵ отношение повреждения в насыщенной кислородом опухоли размером 5 см к повреждению здоровых тканей составляет для протонов и α -частиц 0,76, а для π^- -мезонов — 1,5, т. е. π^- -мезоны оказываются вдвое более эффективными, чем протоны и α -частицы. При аноксии в опухоли этот выигрыш увеличивается до 3,2.

Оценка клинической эффективности различных типов излучения показана на рис. 10 ²⁶. Эффективность характеризуется величиной отношения повреждения в опухоли, находящейся на глубине от 10 до 15 см, к повреждению в здоровой ткани на пути пучка. Приведенная оценка

включает ОБЭ и ОКЭ, а также учитывает вклад вторичных частиц, возникающих при ядерных взаимодействиях. Кривая демонстрирует четко выраженное преимущество π^- -мезонов. Она показывает, что терапевтический эффект у π^- -мезонов ожидается в 12 раз большим, чем у γ -квантов и электронов, и в 2,5—5 раз выше, чем у тяжелых ионов, α -частиц и протонов. В результате π -мезонная терапия может оказаться следующим важным шагом в лучевой терапии.

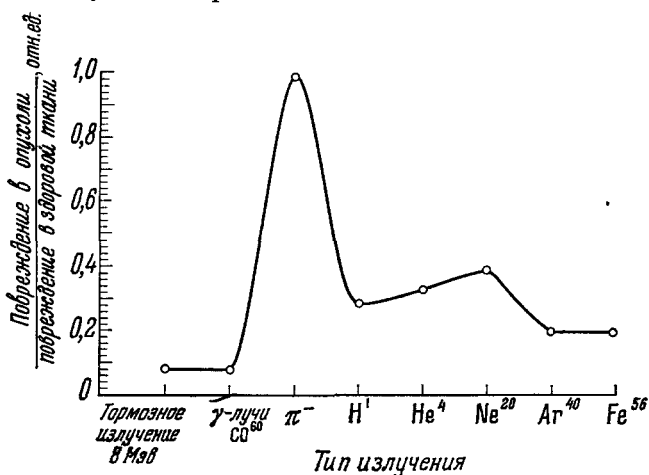


Рис. 10. «Оценка» для различных типов излучения на основе относительного повреждения в опухоли и в здоровой ткани ²⁶.

В настоящее время π -мезонные медицинские лаборатории проектируются при строящихся мезонных фабриках в Лос-Аламосе (США), Ванкувере (Канада) и Цюрихе (Швейцария) ^{22, 26–28}. Клинический пучок пионов предполагается создавать и от синхроциклотрона на 680 Мэв в Дубне, после сооружения на его базе сильноточного фазотрона ²⁹.

8. ПОТРЕБНОСТИ КЛИНИКИ И ВОЗМОЖНОСТИ УСКОРИТЕЛЕЙ

При обычной лучевой терапии для полного курса лечения нужны дозы порядка $6 \cdot 10^3$ рад на площади около 25 см^2 . Принимая глубину поражения 10 см, находим, что полный курс лечения требует суммарной поглощенной энергии излучения

$$E = 6 \cdot 10^3 \text{ рад} \cdot 1 \text{ г/см}^3 \cdot 25 \text{ см}^2 \cdot 10 \text{ см} \cdot 100 \text{ эрг/г} = 1,5 \cdot 10^8 \text{ эрг}.$$

Принимая энергию протонов равной 115 Мэв, находим, что полное количество протонов, необходимое для курса лечения, составляет

$$N = 1,5 \cdot 10^8 \text{ эрг} / (115 \cdot 10^6 \text{ эв} \cdot 1,6 \cdot 10^{-12} \text{ эрг/эв}) = 0,8 \cdot 10^{12} \text{ протонов}.$$

Для внутричерепных вмешательств нужны дозы порядка $25 \cdot 10^3$ рад при объеме поражаемой области порядка нескольких см^3 , что приводит к еще меньшей величине поглощенной энергии. Интенсивности современных протонных ускорителей, в зависимости от их типа, составляют 10^{11} — 10^{13} протонов в секунду. Таким образом, при надлежащем использовании каждый ускоритель может обеспечить лучевое лечение нескольких сотен людей в день, что соответствует нуждам крупнейших городов или даже небольших государств. Ускоритель, созданный специально для протонной терапии (энергия порядка 200 Мэв), будет стоить несколько миллионов рублей, поэтому внедрение протонной терапии в медицинскую практику

лечения рака с экономической точки зрения уже сегодня вполне возможно. Ускоритель α -частиц стоит в несколько раз дороже протонного, в силу чего на широкое применение α -терапии в ближайшем будущем, на наш взгляд, рассчитывать труднее. Широкое применение тяжелых заряженных частиц в терапии сдерживается не столько техническими и экономическими, сколько совсем другими причинами: недостаточным опытом, отсутствием подготовленных кадров, сложностью перестройки онкологических учреждений от децентрализованных к высокоцентрализованным, недостаточным пониманием того, насколько такая перестройка необходима, и т. п.

Перспективы широкого применения π^- -мезонов в медицине в большой мере связаны с возможностью создания достаточно дешевых мезонных фабрик. В настоящее время для такого типа установок имеются обнадеживающие оценки, показывающие, что стоимость мезонной фабрики на линейном ускорителе с энергией протонов 500 Мэв при малой скважности составит около 5 млн. долларов³⁰.

Несколько слов о выборе типа ускорителей для протонной терапии. Здесь может быть несколько путей. Так как ускорение протонов до энергии 200 Мэв проще и дешевле всего производить в установках с постоянным магнитным полем, речь может идти о циклотронах с разделенными орбитами, использующих спиральную вариацию поля. Они позволяют осуществлять выпуск частиц практически с любой энергией вплоть до максимальной. Пригодны для этих целей и линейные ускорители с регулировкой энергии протонов. По-видимому, не менее целесообразно использовать для ускорения и протонные синхротроны, в которых частицы в течение всего цикла ускорения движутся по одной и той же траектории. Энергия пучка определяется моментом времени, при котором пучок выбрасывается из ускорителя. Такой способ вывода опробован на синхротроне Института теоретической и экспериментальной физики (ИТЭФ) и вполне себя оправдал³¹.

В последнее время действующие протонные ускорители все чаще используются для медицинских целей. Так, например, медицинский протонный пучок создан на ускорителе в Технологическом институте Карнеги³². Линейный ускоритель — инжектор гигантского ускорителя в Батавии — в промежутке между циклами будет выдавать пучок с энергией 200 Мэв для облучения больных³³.

9. ТЕХНИКА ПРОТОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ

Техника лучевой терапии с помощью протонных пучков существенно отличается от техники рентгеновского или γ -облучения. Протоны высокой энергии генерируются в сложных и больших по величине ускорителях, стоимость которых составляет основную часть стоимости терапевтического комплекса. Эти установки не могут перемещаться вокруг пациента — перемещаться должен сам больной.

Преимущества протонных пучков в значительной мере состоят в том, что они могут быть аккуратно сформированы как по размерам, так и по энергии. Если этого не делать, то переход к протонному облучению теряет смысл. В состав оборудования поэтому обязательно входят специальные устройства для транспортировки, фокусировки и формирования пучка. Опишем технику протонных пучков на нескольких примерах.

Энергия протонного пучка должна быть надлежащим образом выбрана. При использовании пика Брэгга величина энергии определяется глубиной залегания поражаемого очага и должна выбираться индивидуально. При работе «напролет» в этом нет строгой необходимости, но энергия пучка должна быть достаточно большой, чтобы пройти сквозь тело

большого. В то же время она не должна быть слишком велика, поскольку при увеличении энергии пучка быстро возрастает нейтронный фон.

При нейрохирургическом облучении «напролет», как правило, протонные пучки используются без предварительного замедления. Их энергия составляет 160 Мэв в Гарварде, 185 Мэв в Упсале. В Беркли облучение может производиться α -частицами (910 Мэв). В ИТЭФ используется протонный пучок с энергией 200 Мэв.

Облучение с использованием пика Брэгга на ряде ускорителей производится с предварительным замедлением пучка. На рис. 11

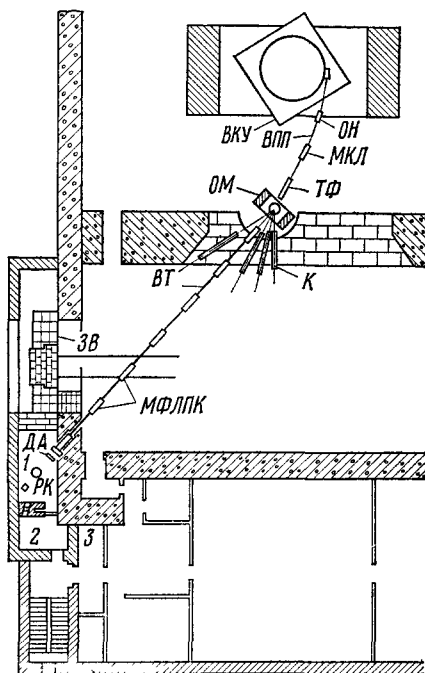


Рис. 11. Общая схема формирования терапевтического протонного пучка и расположение клинического помещения в корпусе синхротрона Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ.

ВКУ — вакуумная камера ускорителя, ОН — отклоняющие насадки, ВПП — выведенный протонный пучок с энергией 680 Мэв, МКЛ — магнитная квадрупольная линза для фокусировки первичного пучка, ТФ — тормозящий фильтр, ОМ — отклоняющий магнит, К — коллиматор, ВТ — вакуумный тракт, МФЛПК — магнитные фокусирующие линзы протонного канала, ЗВ — защитные ворота, ДА — дозиметрическая аппаратура, РК — роторное кресло, 1 — процедурная, 2 — пультная, 3 — комната медицинского контроля, 4 — пациент.

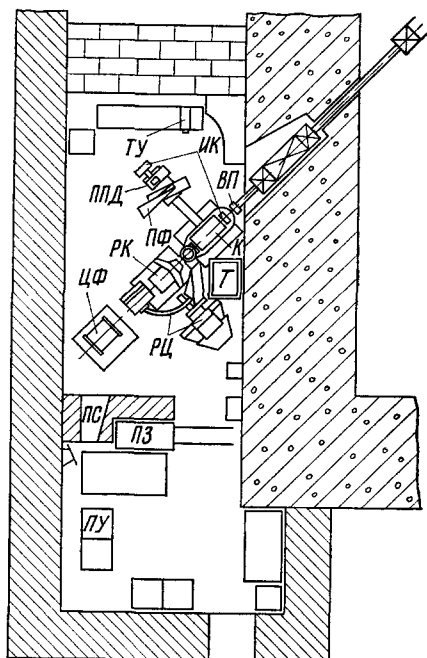


Рис. 12. Общая схема расположения дозиметрической, юстировочной и вспомогательной аппаратуры в клиническом помещении корпуса синхротрона Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ.

ВВ — вакуумпровод, К — коллиматор, ИК — ионизационные камеры, ПФ — подвижный фантом из плексигласа, ПД — профилирующие полупроводниковые дозиметры, РК — роторное кресло, ЦФ — цилиндры Фарадея, ПС — перископическая система наблюдения за облучаемым объектом, ПЗ — подвижная бетонная защита, РЦ — рентгеновский централь с телевизионной установкой (Т), ТУ — телевизионная установка для наблюдения за больным, ПУ — пульт управления.

приведена схема вывода и транспортировки терапевтического протонного пучка, созданного в 1967 г., от синхротрона на 680 Мэв Лаборатории ядерных проблем (ЛЯП) в Дубне³⁴. Выведенный из вакуумной камеры ускорителя протонный пучок с энергией 680 Мэв фокусируется парой магнитных квадрупольных линз на водяной замедлитель толщиной около 160 г/см². Заторможенные протоны с помощью отклоняющего магнита очищаются от примесей посторонних частиц, а затем транспортируются на расстояние около 30 м в клиническое помещение, расположенное

за толстой бетонной защитой. Вдоль пути транспортировки пучка установлены семь фокусирующих магнитных квадрупольных линз. На протяжении всего пути до пациента пучок проходит в вакуумопроводе. Клиническое помещение состоит из нескольких комнат. Комната 1 — процедурная, предназначенная для размещения облучаемого больного и необходимого дозиметрического оборудования. Из комнаты 2 — пультавой — осуществляется дозировка протонного пучка. Комната 3 выделена для медицинского контроля за пациентами. Помещения нижнего этажа, расположенные под комнатами 1 и 2, оснащены рентгеновским оборудованием для сравнительного изучения радиобиологического воздействия фотонов и протонов.

Общий план размещения дозиметрического, юстировочного и вспомогательного оборудования, предназначенного для контроля за ходом облучения на медицинском протонном пучке ЛЯП ОИЯИ, показан на рис. 12^{35,36}. Для измерения интенсивности протонного пучка используются цилиндр Фарадея и плоскопараллельные ионизационные камеры. Распределение дозы в плексигласовом фантоме определяется с помощью подвижных малогабаритных кремниевых детекторов. В ряде случаев доза в опухоли измеряется непосредственно кремниевыми дозиметрами, вводимыми в полости человеческого тела. Эти детекторы позволяют точно навести пик Брэгга на очаг поражения. Включение и отключение ускорителя и отпуск заданной дозы производятся автоматически из пультавой комнаты. Поперечное сечение пучка подбирается в соответствии с формой опухоли и регулируется при помощи специального коллиматора, состоящего из набора подвижных пластин. Больной на время облучения фиксируется в кресле, которое может перемещаться в горизонтальной и вертикальной плоскостях и автоматически поворачивается в пределах выбранного углового интервала вокруг вертикальной оси. Юстировка больного на оси пучка осуществляется с помощью оптических центраторов и рентгеновского аппарата с электронно-оптическим преобразователем. Наблюдение за больным во время облучения осуществляется с помощью телевизионной установки и зеркальной перископической системы.

Для вывода пучка из протонного синхротрона ИТЭФ³¹ в нужный момент ускорительного цикла включается ток в импульсной петле. Магнитное поле петли в течение одного оборота выбрасывает протоны из камеры ускорителя и направляет в вакуумный канал. Пучок отклоняется магнитом в процедурное помещение и фокусируется магнитными линзами. Гребенчатый фильтр (см. раздел 3) придает пучку нужный разброс по энергии. Специальные меры приняты для того, чтобы обеспечить однородность пучка на очаге. Пучок предварительно проходит через тонкий рассеиватель, а затем для облучения используется центральная, наиболее однородная, часть пучка, вырезанная коллиматором. Грубый подбор энергии протонов определяется моментом выброса пучка. Для более плавного подбора энергии в пучок вводятся тонкие плексигласовые тормозители. Интенсивность пучка $1,5 \cdot 10^{10}$ протонов/сек на все поле облучения.

Общий вид процедурного помещения ИТЭФ приведен на рис. 13. Больной размещается в кресле, которое может поворачиваться вокруг вертикальной оси и смещаться поперек пучка. Кресло укреплено на подъемной платформе. Наблюдение за больным производится дистанционно с помощью замкнутой телевизионной системы. Для установки больного на пучке служит оптический центратор, световой луч которого направлен по оси протонного пучка. Рядом с больным находится рентгеновская установка. Изображение возникает на экране электронно-оптического преобразователя и после усиления передается на пульт. Перед больным располагается стойка с монитором пучка (трансформатор

тока, первичной обмоткой которого служит пучок), гребенчатым фильтром и плексигласовыми замедлителями. В передней части помещения расположена установка для внутричерепных вмешательств с помощью протонного пучка (не показана на рисунке).

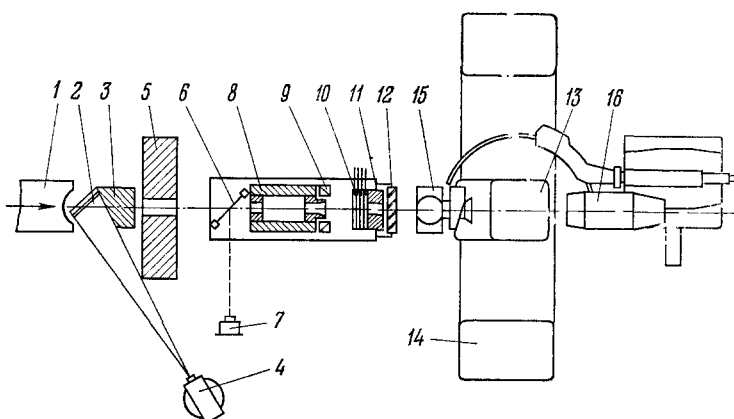


Рис. 13. Схема расположения аппаратуры для терапевтических облучений на протонном синхротроне ИТЭФ.

1 — конец вакуумного канала, 2 — сцинтиллятор, 3 — задвижка для перекрытия пучка, 4 — передающая телевизионная трубка, 5 — биологическая защита, 6 — зеркало на майларовой пленке, 7 — оптический центризатор, 8 — коллиматор, 9 — индукционный датчик, 10 — наборный тормозитель, 11 — выходной коллиматор, 12 — гребенчатый фильтр, 13 — ротационное кресло, 14 — подъемное приспособление кресла, 15 — рентгеновская трубка, 16 — электронно-оптический преобразователь.

На протонном пучке в Упсале (Швеция) для равномерного распределения по очагу пучок не рассеивается, как в ИТЭФ, а сканируется скрещенными магнитными полями. На пульте перед оператором луч трубки электронного осциллографа повторяет движение протонного пучка ³⁷.

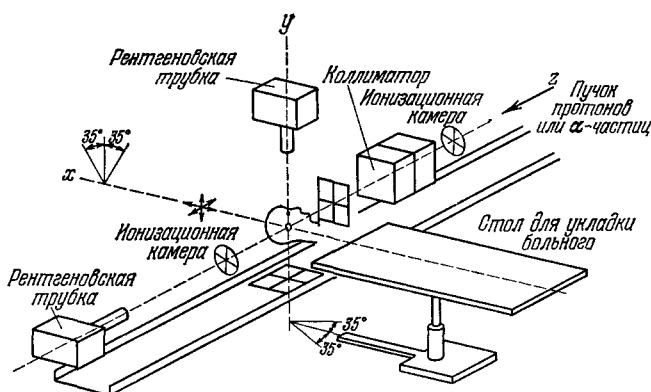


Рис. 14. Схема расположения аппаратуры для облучения гипофиза на стереотаксической установке в Беркли.

На рис. 14 изображено расположение аппаратуры при укладке больного в Беркли для внутричерепных вмешательств ³⁸. Больной лежит на спине, его голова фиксируется маской, которая специально изготавливается для каждого больного. Во время облучения стол вместе с головодержателем поворачивается на $\pm 35^\circ$ вокруг вертикальной оси y . Кроме того, голова больного поворачивается на тот же угол вокруг продольной оси тела x . След пучка в теле больного представляет собой два соединен-

ных вершинами конуса, сходящихся в очаге поражения. Конусы имеют толстую перемычку, ширина которой близка к диаметру пучка по 50 %-ной изодозе. Эта изодоза имеет форму «гантели», как это изображено на рисунке 15, а (облучение протонами «напролет» ⁷). На рис. 15, б приведено дозное поле, получающееся при облучении пиком Брэгга с нескольких противоположных направлений (α -частицы).

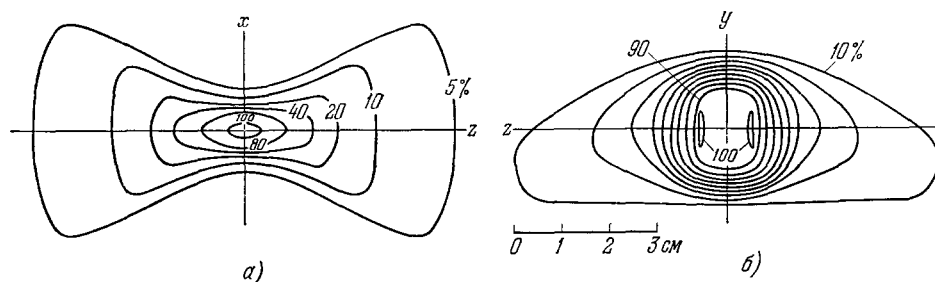


Рис. 15. Изодозы пучка, используемого при облучении гипофиза в Беркли.

а) Ротационное облучение протонами «напролет»; б) облучение с разных направлений α -частицами с выведением пика Брэгга на гипофиз.

Нейрохирургические операции с помощью протонного пучка требуют особой осторожности, так как непосредственно вблизи поражаемого очага располагаются жизненно важные центры и крупные кровеносные сосуды. При облучении гипофиза смещение пучка на 2—3 мм может привести к поражению перекреста зрительных нервов (хиазмы) и, как следствие, к потере зрения. Перед операцией поражаемый очаг под рентгеновским контролем выводится на пересечение вертикальной и горизонтальной осей вращения головы больного с точностью не хуже 1 мм.

Для закрепления головы больного в Упсале и Гарварде применяется система фиксации, при которой внутренняя рамка поворотного механизма жестко прикрепляется к голове пациента с помощью штифтов, упирающихся до упора в черепную коробку. В ИТЭФ для закрепления головы применяются держатели, упирающиеся в челюсть, затылок, виски и переносицу. Облучение внутричерепных мишеней, как правило, проводится под наркозом, чаще всего — под полным. Исключением является клинический пучок ИТЭФ, где этого удалось избежать.

10. НЕКОТОРЫЕ СТАТИСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Облучение протонами впервые было применено в Беркли в 1954 г. С тех пор до марта 1972 г. мировая статистика насчитывает около 1000 больных, прошедших протонную и α -терапию. Облучение применялось при злокачественных новообразованиях различных локализаций (пищевод, легкие, молочная железа, гортань, женские половые органы) и для подавления функции гипофиза (болезнь Кушинга, диабетическая ретинопатия, метастазирующий рак грудной железы).

В табл. II приведены параметры ускорителей, используемых для клинических исследований по облучению пучками протонов и α -частиц.

В Советском Союзе под руководством академика Н. Н. Блохина и профессора А. И. Рудермана клиническое применение протонов начал проводить Институт экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР в 1967 г. в Дубне и в 1969 г. в Москве. Возможно в ближайшие годы создание медицинского пучка и от ускорителя в Гатчине (под Ленинградом).

О результатах лечения в полной мере судить пока трудно, поскольку при первых опытах оно нередко применялось на конечной стадии болезни.

Таблица II

Параметры ускорителей, используемых для клинических исследований

Ускоритель	Частицы, их энергия	Поток (или плотность потока в пучке)
Фазотрон Радиационной лаборатории им. Лоуренса, Беркли, США	p , 340 Мэв	$2 \cdot 10^8 \text{ сек}^{-1} \text{ см}^{-2}$
Фазотрон Гарвардского университета, Кембридж, США	α , 910 Мэв p , 160 Мэв	$2 \cdot 10^9 - 5 \cdot 10^{10} \text{ сек}^{-1}$
Фазотрон Института им. Густава Вернера, Упсала, Швеция	p , 185 Мэв	$10^7 - 5 \cdot 10^{10} \text{ сек}^{-1}$
Фазотрон Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ, Дубна, СССР	Ускоритель: p , 680 Мэв; пучок: p , 90—200 Мэв	$5 \cdot 10^7 \text{ сек}^{-1} \text{ см}^{-2}$, 10^9 сек^{-1}
Синхротрон с жесткой фокусировкой Института теоретической и экспериментальной физики, Москва, СССР	Ускоритель: p , 7,2 Гэв; пучок: p , 70—200 Мэв	$1,5 \cdot 10^{10} \text{ сек}^{-1}$

Во многих случаях говорить об успехе лечения еще рано, так как не прошел принятый для оценки результатов пятилетний срок. Заметную часть больных составляют люди пожилого возраста, которые в течение этого срока умерли от других болезней. В силу всех этих причин статистика пока явно недостаточна. Тем не менее изучение результатов, несомненно, показывает, что облучение протонами дает не худшие лечебные результаты, чем широко распространенное сейчас γ -облучение, и в то же время не сопровождается общими реакциями, которые при γ -облучении почти неизбежны. Протонное облучение открывает ряд новых важных возможностей, которые при обычных методах облучения вообще недоступны (бескровная нейрохирургия, предоперационное облучение большими дозами, облучение вблизи жизненно важных центров и т. д.).

Вопросы, связанные с особенностями лечения различных форм заболеваний, выходят за рамки данной статьи. Мы ограничимся перечнем

Таблица III

Количество больных, прошедших курс лечения широкими пучками протонов

Заболевание	Начало облучений	Число наблюдений	Публикация
Рак женской половой сферы	1957 г.	7	Упсала, 1959 г. ³⁷
Метастазирующий рак грудной железы	1959 г.	10	Упсала, 1964 г. ³⁹
Мозговые опухоли	1960 г.	1	Беркли, 1963 г. ⁴⁰
	1961 г.	6	Гарвард, 1962 г. ^{9, 41} , 1970 г.
	1961 г.	3	Беркли, 1963 г. ⁴²
	1964 г.	7	Упсала, 1967 г. ⁴³
Опухоли носоглотки	1964 г.	10	» 1964 г. ⁴⁴
Рак гортани, пищевода и легкого	1967 г.	58 *)	Дубна, 1971 г. ¹³
Рак женской половой сферы, поверхностные опухоли кожи, метастазы в регионарные лимфоузлы, опухоли костей и суставов	1969 г.	144 *)	Москва, 1971 г. ¹³

*) Данные для середины 1972 г.

количества больных, прошедших лечение на пучках тяжелых заряженных частиц. К сожалению, полными данными по зарубежным лабораториям мы не располагаем. Цифры, приведенные в табл. III и IV, заимствованы

Таблица IV

Количество больных, прошедших лечение узкими пучками протонов и α -частиц

Заболевание	Начало облучений	Число наблюдений	Публикация
Метастазирующий рак грудной железы	1954 г. 1962 г. 1972 г.	150 4 19	Беркли, 1969 г. ⁷ Гарвард, 1965 г. ⁴⁵ Москва, 1972 г. ⁴⁶
Диабетическая ретинопатия	1958 г. 1962 г.	166 23	Беркли, 1969 г. ⁷ Гарвард, 1968 г. ⁴⁷
Акромегалия	1958 г. 1963 г.	102 163	Беркли, 1969 г. ⁷ Гарвард, 1968 г. ⁴⁷ » 1971 г. ⁴¹
Болезнь Кушинга	1959 г. 1967 г.	17 28	Беркли, 1969 г. ⁷ Гарвард, 1971 г. ⁴¹
Болезнь Паркинсона	1958 г. 1962 г.	14 2	Упсала, 1967 г. ⁴³ Гарвард, 1964 г. ⁴⁸

из обзоров ^{6,18}. Данные для двух отечественных протонных терапевтических пучков приведены для середины 1972 г.

Темп клинических работ сдерживается из-за того, что ускорители работают в основном для физики и лишь изредка — для медицины. Только на ускорителе ИТЭФ специальные «медицинские» циклы ускорения вклинены между основными, в силу чего физики и врачи работают независимо. В последние годы синхроциклотрон в Гарварде большую часть времени используется для лучевой терапии.

11. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническое применение протонных пучков (и пучков α -частиц) для лечения злокачественных опухолей прошло период первоначальной проверки. Облучение этими пучками, как и все другие известные в настоящее время методы, не способно радикально решить всю проблему борьбы с такой коварной и тяжелой болезнью, какой является рак. Но поскольку лучевое лечение пока применять необходимо, следует ясно отдавать отчет, что протонное и α -облучение всегда лучше γ -облучения. Тяжелые заряженные частицы позволяют формировать дозное поле по глубине и в поперечном сечении с точностью, недоступной для других методов. Отсутствие общего переоблучения позволяет применять намного большие местные дозы и достигать более радикальных результатов. Эти пучки дают возможность производить бескровные хирургические вмешательства и открывают новые перспективы для предоперационного облучения. Весьма эффективным будет также, по-видимому, облучение π^- -мезонами. Но этот вопрос еще требует изучения.

Уровень развития ускорительной техники достаточен для того, чтобы уже сейчас начать сооружение клинических комплексов, обеспечивающих лечение большей части подлежащих облучению больных. Стоимость этих установок не слишком велика. Таким образом, на пути клинического применения тяжелых заряженных частиц стоят сейчас не столько технические, сколько исторические и психологические барьеры.

Широкое развитие протонно-лучевых методов требует перестройки системы лучевого лечения при онкологических заболеваниях. Невозможно

иметь протонные ускорители в каждой районной поликлинике. С другой стороны, протонные ускорители обеспечивают подведение необходимых доз в течение нескольких секунд, если не долей секунды. Основное время при этом тратится не на лечение, а на укладку больного. Ускоритель будет правильно использоваться, лишь если вокруг него будет сооружено несколько процедурных помещений с тем, чтобы пучок переключался из одного в другое по мере готовности пациентов. В этих условиях каждый ускоритель может обеспечить лечение больных из целого географического района, и должны быть созданы крупные лечебные центры, рассчитанные на обслуживание таких районов.

Как ни велика эта работа, преимущества протонного (а когда это станет доступно, и π -мезонного) облучения столь серьезны, что этот путь представляется нам необходимым.

В заключение авторы считают своим приятным долгом поблагодарить профессора А. И. Рудермана, совместная работа с которым сделала возможным появление этой статьи, а также И. Г. Жакова и Е. И. Минакову, прочитавших работу в рукописи и сделавших ряд важных замечаний. Мы чтим память академика И. Я. Померанчука, инициатива которого сыграла большую роль в развитии протонной терапии в СССР.

Институт теоретической и экспериментальной физики,
Москва

Объединенный институт ядерных исследований,
Дубна

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. M. L. Boone, A. L. Wiley, Jr., IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-18 (3), 36 (1971).
2. H. D. Suit, Conference on Time and Dose Relationships in Radiation Biology as Applied to Radiotherapy, Brookhaven Nat. Lab. Publ. BNL-50203 (C-57), 1970.
3. R. R. Wilson, Radiology 47, 487 (1946).
4. P. H. Fowler, D. H. Perkins, Nature 189, 524 (1961).
5. P. H. Fowler, Proc. Phys. Soc. 85, 1051 (1965).
6. Дж. Лоуренс, К. Тобиаш, Дж. Линфут, Дж. Борн, Э. Мануган, Дж. Лайман, УФН 92, 527 (1967).
7. C. J. L. Chong, J. A. Linfoot, J. H. Lawrence, Radiol. Clinics North America 2, 319 (1969).
8. B. Larsson, Brit. J. Radiol. 34, 143 (1961).
9. R. N. Kjellberg, W. H. Sweet, W. M. Preston, A. M. Koehler, Trans. Am. Neurol. Ass. 87, 216 (1962).
10. Использование в медицине пучков тяжелых заряженных частиц высоких энергий, под ред. А. И. Рудермана, М., ВНИИМТИ, 1969 (ротапринт).
11. В. П. Делепов, Л. Л. Гольдин, Мед. радиол. 15 (5), 19 (1970).
12. Применение тяжелых заряженных частиц высоких энергий в радиобиологии и медицине, под ред. А. А. Волкова и Ю. В. Воронина, Л., ЦНИРРИ, 1966 (ротапринт).
13. В. П. Делепов, О. В. Савченко, В. И. Комаров, Б. Б. Бугарчев, Л. Л. Гольдин, К. К. Оносовский, В. С. Хорошков, М. Ф. Ломанов, Н. Н. Блохин, А. И. Рудерман, В. В. Астрахан, М. Ш. Вайнберг, Е. И. Минакова, 4th Intern. Conference on Peaceful Uses of Atomic Energy, v. 13, N.Y., UNO, — Vienna, IAEA, 1972.
14. А. И. Рудерман, Близофокусная рентгенотерапия, М., «Медицина», 1968.
15. М. Тубиана, Ж. Дютрекс, А. Дютрекс, П. Жоке, Физические основы лучевой терапии и радиологии, М., «Медицина», 1969.
16. S. Prêtre, Intern. Congress on Protection against Accelerator and Space Radiation, v. 1, Geneva, CERN 71-16, 1971, p. 300.
17. G. W. Barndsen, C. J. Koot, G. R. van Kerson, D. K. Bewley, S. B. Field, C. J. Parnell, Intern. J. Rad. Biol. 10, 317 (1966).
18. S. Stenson, Ph. D. Thesis, Acta Univ Uppsaliens (Abstr. Med.), 1969.
19. W. Horst, B. Conrad, Therapie 105, 299 (1966).

20. С. И. Блохин, Л. Л. Гольдин, Я. Л. Клейнбок, М. Ф. Ломанов, К. К. Оносовский, Л. М. Павлонский, В. С. Хорошков, Мед. радиол. 15 (5), 64 (1970).
21. H. A. Thiessen, Los Alamos Sci. Lab. Preprint LA-DC-9789 (1968).
22. W. H. Langhan, D. E. Grosse, K. H. Nagreger, Los Alamos Sci. Lab. Preprint LA-4490-P (1970).
23. М. Ф. Ломанов, Мед. радиол. 17 (1), 89 (1972).
24. Н. Н. Блохин, А. И. Рудерман, Н. Н. Трапезников, С. П. Ярмоненко, Вестн. АМН СССР, № 3, 46 (1971).
25. C. D. Zerby, W. E. Kinney, Nucl. Instr. and Meth. 36, 125 (1965).
26. L. Rosen, Nucl. Appl. 5, 379 (1968).
27. L. Rosen, сборник «High Energy and Nuclear Structure», Amsterdam, North-Holland, 1967.
28. Radiotherapy for TRIUMF, Nucl. Eng. Intern. 15, 966 (1970).
29. А. А. Глазов, Ю. Н. Денисов, В. П. Желепов, В. П. Дмитриевский, Б. И. Замолодчиков, Н. Л. Заплатин, В. В. Кольга, М. М. Комочкив, А. А. Кропин, Л. И. Липидус, А. И. Мухин, В. С. Роганов, Препринт ОИЯИ 9-3951, Дубна, 1968.
30. L. Rosen, Los Alamos Sci. Lab. Preprint LA-DC-12430 (1971).
31. Л. З. Барабаш, А. В. Бархударян, Л. Л. Гольдин, М. Ф. Ломанов, К. К. Оносовский, Л. К. Пляшкевич, В. С. Хорошков, Мед. радиол. 14(4), 58 (1969).
32. M. H. Foss, J. G. Fox, K. Vannerjee, J. D. McAllister, J. DiPrimo, Radiol. 98, 183 (1971).
33. S. D. Curtis, E. R. Gray, Nat. Accel. Lab. Batavia Publ. NAL FN-236 (1971).
34. В. П. Желепов, В. И. Комаров, О. В. Савченко, Мед. радиол. 14(4), 54 (1969).
35. Б. В. Астрахан, В. Ф. Борейко, Б. Б. Бугарчев, М. Ш. Вайнберг, Ю. М. Валуйев, А. И. Калинин, О. В. Савченко, В. П. Стекольников, Б. С. Краснобородов, Б. Н. Шаранов, Мед. радиол. 15(7), 55 (1970).
36. Медицинский протонный пучок Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ, под ред. А. И. Рудермана и М. Ш. Вайнберга. Сообщение ОИЯИ P-5646, Дубна, 1971.
37. S. Falkmer, B. Larsson, S. Stenson, Acta Radiol. 52, 217 (1959).
38. R. C. McCombs, Radiol. 68, 797 (1957).
39. B. Fors, B. Larsson, A. Lindell, J. Naeslund, S. Stenson, Acta Radiol. (Stockholm) 5, 384 (1964).
40. J. H. Lawrence, C. A. Tobias, I. L. Born, A. Gottschalk, J. A. Linfoot, R. P. Kling, J. Am. Med. Ass. 186, 236 (1963).
41. A. M. Koehler, W. M. Preston, Ann. Rept. Harvard Cyclotron Operations 1970—1971, Cambridge, USA.
42. A. Gottschalk, J. Lyman, L. McDonald, Univ. Calif. Rad. Lab. Publ. 11184, Berkeley, 1963, p. 121.
43. S. Graffman, B. Jung, B. A. Nohrman, R. Bergström, Acta Radiol. Ther. Phys. Biol. 6, 361 (1967).
44. S. Graffman, R. Hugosson, B. Jung, B. A. Nohrman, Proc. of the 11th Intern. Congress of Radioogy, Rome, 1965, p. 1050.
45. R. N. Kjellberg, R. A. Field, J. W. McMeel, W. H. Sweet, ibid., p. 783.
46. L. L. Goldin, V. S. Khoroshkov, M. F. Lomanov, E. I. Minakova, A. I. Ruderman, K. K. Onosovsky, Radiological Use of the ITEP Proton Accelerator, 3rd Intern. Conference on Medical Physics Including Engineering, Göteborg, 1972.
47. R. N. Kjellberg, A. S. Shintani, A. G. Frantz, B. Kliman, New Engl. J. Med. 278, 689 (1968).
48. R. N. Kjellberg, A. M. Koehler, W. M. Preston, W. H. Sweet, сборник «Response of the Nervous System to Ionising Radiations», Boston, Little, Brown and Co., 1964.