

## ПРОТОННАЯ ТЕРАПИЯ НА СИНХРОЦИКЛОТРОНЕ ПИЯФ

Н.К.Абросимов, Д.Л.Карлин<sup>1)</sup>, Б.А.Коннов<sup>1)</sup>, В.И.Лазарев, Л.А.Мельников<sup>1)</sup>,  
Г.А.Рябов, Д.М.Селиверстов

<sup>1)</sup> *Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт МЗ и МП РФ*

### Введение

Мировой клинический опыт применения в лучевой терапии тяжелых заряженных частиц, главным образом протонов и  $\alpha$ -частиц, составляет свыше 14000 больных.

В настоящее время функционируют, строятся и проектируются медицинские протонные центры в США, Канаде, Японии, РФ и других странах.

Накоплен значительный клинический опыт использования протонных пучков для лечения гормонозависимых форм рака, к которым относится рак молочной железы, предстательной железы и шейки матки, а также аденом гипофиза (АГ), диабетический ангиоретинопатии (ДР), злокачественных опухолей глаза, артерио-венозных мальформаций (АВМ) и т.д. Делаются попытки лечения с помощью протонов также других локализаций рака и эпилепсии.

Основное преимущество протонов перед гамма-излучением и электронами, широко применяемыми в радиологической практике, состоит в том, что при прохождении через ткани протоны высокой энергии мало рассеиваются, и это позволяет формировать в глубине биологических тканей дозные поля с высоким краевым градиентом по всем направлениям. Благодаря этому существенно улучшается локальность облучения, что особенно важно в случаях, когда излучение используется для селективного повреждения образований, находящихся в непосредственной близости от жизненно важных органов.

Обычно для облучения применяются протоны с энергией 70 – 200 МэВ, длина пробега которых в биологических тканях соответствует глубине залегания облучаемых образований. Для формирования глубинных дозных полей используется эффект увеличения ионизационных потерь протона в конце пробега (пик Брэгга). С целью усиления этого эффекта разработана техника многопольного облучения с разных направлений, при которой интегральная доза распределяется на большой площади поверхностных тканей.

Синхроциклотрон в Гатчине имеет фиксированную энергию выведенного протонного пучка – 1000 МэВ. Протоны столь высокой энергии легко проходят сквозь облучаемый объект, производя равномерную ионизацию вдоль своего пути. При этом, разумеется, пропадает эффект увеличения ионизации в зоне облучения за счет пика Брэгга. Однако этот недостаток компенсируется малым рассеянием протонов в веществе. Поэтому, если сформировать узкий, с резкими границами пучок протонов на входе облучаемого объекта, то он остается практически таким же узким и в зоне облучения внутри объекта. В результате применения облучения напролет в сочетании с ротационной техникой облучения можно обеспечить очень высокое отношение дозы в зоне облучения к дозе на поверхности объекта.

Работы по исследованию возможностей метода облучения напролет были начаты в ПИ-ЯФ совместно с Центральным научно-исследовательским рентгенорадиологическим институтом (ЦНИРРИ) Минздрава СССР в 1971 году на одном из физических каналов

ускорителя. В 1973 году они были продолжены на специально созданном медицинском протонном комплексе, который включает медицинский протонный тракт и лабораторную пристройку с залом облучения. Детальные экспериментальные исследования дозных распределений на тканеэквивалентных фантомах, радиобиологические исследования на мелких биологических объектах (дрожжи, клетки опухолей животных), а также на собаках позволили обосновать возможность эффективного клинического применения протонов с энергией 1000 МэВ. Эти работы были одобрены Комитетом по новой медицинской технике Минздрава СССР.

С 1975 года протонный пучок синхроциклотрона ПИЯФ систематически используется для облучения различных участков головного мозга при лечении ряда заболеваний центральной нервной системы и гипофиза (протонная гипофизэктомия). К 1 июня 1996 года курс протонной терапии на синхроциклотроне ПИЯФ прошли 985 больных. Накопленный за эти годы опыт клинического использования протонов с энергией 1000 МэВ позволяет считать, что наиболее оптимальная область их применения – дистанционная радионейрохирургия, то есть бескровные операции на различных участках головного мозга. Метод может применяться в неоперабельных случаях и к ослабленным больным.

## **Медицинский протонный комплекс синхроциклотрона ПИЯФ**

Медицинский протонный комплекс (МПК) ПИЯФ состоит из протонного тракта, зала облучения, где расположена часть магнитных фокусирующих элементов и система контроля пучка, а также установки для протонной стереотаксической терапии (УПСТ). Управление пучком и УПСТ осуществляется из пультовой, где задаются и контролируются параметры пучка и процесса облучения: форма и интенсивность пучка, скорость вращения стола пациента и фиксатора головы, число и время проходов, поглощенная доза за проход. Из пультовой ведется видеонаблюдение за больным на УПСТ и осуществляется связь с пультом управления синхроциклотроном. Схема протонного тракта и установки для облучения и распределения дозных полей показаны на рис.1 и 2.

Значительный запас интенсивности протонного пучка позволяет использовать простейшую схему тракта, состоящую из удаленного источника, сформированного в зале ускорителя с помощью коллиматоров, и дублета магнитных квадрупольных линз, расположенного в зале облучения на расстоянии 3.5 м от УПСТ и фокусирующего пучок в зону облучения. При выходе из зала ускорителя коллимированный пучок отклоняется поворотным электромагнитом на угол  $5^\circ$ , что обеспечивает очистку пучка от нейтронов и других вторичных частиц, рожденных при его коллимации в зале ускорителя. В зал облучения пучок попадает через экспериментальный зал синхроциклотрона, где размещен противоореольный коллиматор, и через две защитные стены толщиной по 4 м, состоящие из чугунных блоков и бетона. В зале облучения пучок гасится в чугунной защите. Общая длина тракта около 70 м. На всем пути – от входа в коллиматор в зале ускорителя до выхода из дублета линз в зале облучения – пучок движется в вакуумном ионопроводе, что предотвращает увеличение размеров и расходимость пучка из-за эффекта многократного рассеяния на воздухе и засорения пучка вторичными частицами, рожденными при взаимодействии протонов с воздухом. Коллиматоры ускорительного и экспериментального залов привязаны к специально созданной геодезической сети для воспроизведения их положения в различных сеансах.

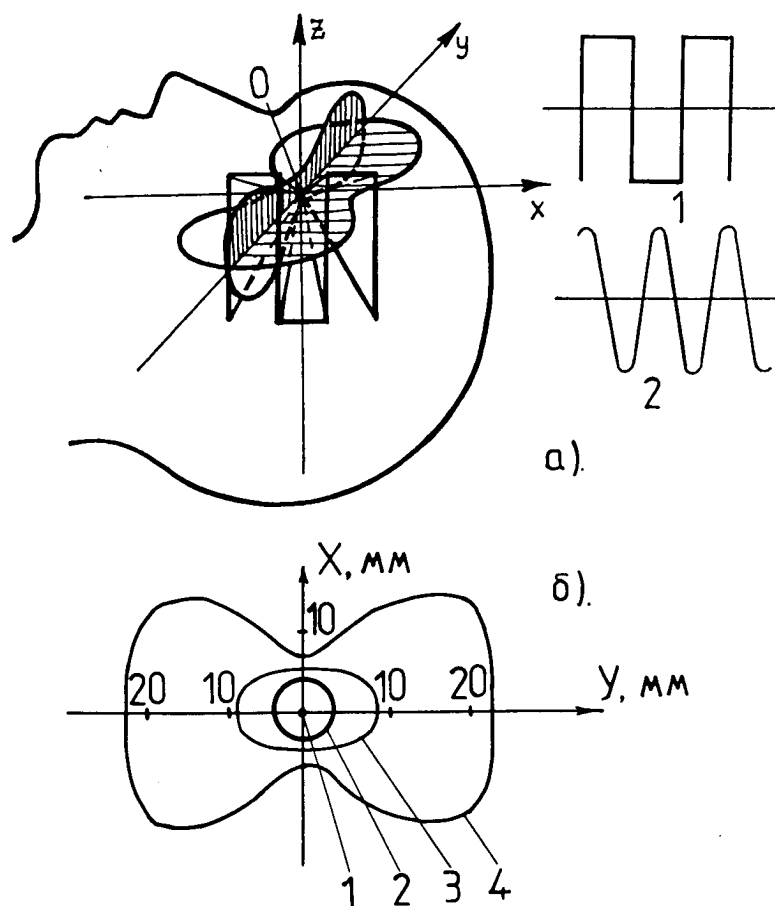


Метод ТЛД-LiF выбран основным для внутрифантомной дозиметрии в силу ряда причин:

- тканеэквивалентности детектора ( $\rho = 2.3 \text{ г/см}^2$ ,  $Z = 8.14$ );
- широкому диапазону измеряемых доз ( $10^{-1} \div 10^4 \text{ сГр}$ );
- независимости чувствительности детекторов от интенсивности излучения;
- пропорциональности светового сигнала поглощенной энергии;
- автономности детекторов и возможности их применения в больших количествах;
- малым размером детекторов (объем  $1 \text{ мм}^3$ );
- возможности применения при регистрации широкого спектра излучения;
- длительности хранения информации.

Измерения поглощенной дозы в абсолютных единицах с помощью ТЛД-LiF производятся после градуировки детекторов на гамма-источнике  $^{60}\text{Co}$  и пучке протонов с энергией 1000 МэВ по образцовому ионизационному прибору. Погрешность абсолютных измерений с помощью ТЛД составляет около  $\pm 5\%$ , относительных –  $\pm 3\%$ . Для измерения дозы облучения ионизационная камера-монитор используется как камера-свидетель. Объект облучения моделируется ткане-эквивалентным фантомом соответствующих размеров с расположенной в мишени облучения миниатюрной ионизационной камерой объемом менее  $50 \text{ мм}^3$ . Путем нескольких облучений находится соотношение абсолютных измерений дозы с помощью миниатюрной ионизационной камеры и показаний монитора. После этого становится возможным контроль поглощенной дозы в очаге облучения по камере-монитору. Погрешность определения поглощенной дозы не превышает  $\pm 4\%$ .

Целью проведения радиобиологических исследований было, во-первых, сравнительное изучение действия пучка протонов с энергией 1000 МэВ в области высоких и низких изодоз глубинного поля по отношению к стандартному рентгеновскому и гамма-излучениям, во-вторых, выяснение наиболее общих радиобиологических закономерностей действия пучка протонов указанной энергии на ткани в условиях, моделирующих методику протонной терапии, и, в-третьих, получение материалов для клинической дозиметрии и выявление возможностей использования данного вида излучения для лучевой терапии. Данные радиобиологических исследований приведены в таблице 1, основные технические параметры метода протонной терапии – в таблице 2.



**Рис.2.** а) Схема вращения головы пациента вокруг осей X и Z, проходящих через изоцентр. Пучок протонов направлен вдоль оси Y. 1 – траектория пучка на поверхности головы пациента при последовательных, 2 – при одновременных вращениях стола пациента и прибора-фиксатора.

б) Распределение дозных полей для пучка протонов с размерами:  $X = 6$  мм,  $Z = 6$  мм при 50% изодозе. Изодозы: 1 – 90%, 2 – 50%, 3 – 20%, 4 – 5%.

Таблица 1

Относительная биологическая эффективность 1000 МэВ протонов

№ п/п	Биологический объект	Тест	Сравнимые виды излучений. Поглощенные дозы (Гр)	Коэффициент ОБЭ
1.	Лабораторная линия дикого типа р-80 дрозофил	Частота возникновения доминантных мутаций	1000 МэВ протоны; 180 кВ рентгеновское излучение. 10–50	0.76
2.	Асцитная гепатома Зайделя	Перевиваемость опухоли продолжительность жизни животных – носителей опухоли	1000 МэВ протоны; 200 кВ рентгеновское излучение. 10–20 30–40 50	1.0 0.87 ± 0.03 0.60 ± 0.03
3.	Асцитная карцинома Эолиха	Степень торможения роста опухоли; повышение радио- чувствительности с помощью химических радиосенсибилизаторов ксантобин	1000 МэВ протоны; 200 кВ рентгеновское излучение. 10–20	1.0
4.	Клетки Ж-63 Hela	Выживаемость	1000 МэВ протоны; гамма-излучение <sup>137</sup> Cs 1–8	1.0
5.	культура гаплоидного прототрофного штамма дрожжевых клеток	Выживаемость	1000 МэВ протоны; 180 кВ рентгеновское излучение. 0.1–10	0.61

И Т О Г О: 0.86 ± 0.05

Основные технические параметры метода протонной терапии

энергия протонов	— 1000 МэВ
энергетический разброс	— $\pm 10$ МэВ
интенсивность	— $10^9 \text{ c}^{-1}$
размер (по 50% изодозе)	— 6 ÷ 10 мм
сходимость в зоне облучения	— до 0.5 °
частота повторения импульсов	— до 50 Гц
длительность макроимпульсов	— 300 мкс
максимальная мощность поглощенной дозы (регулируется от 0)	— 50 Гр.мин. <sup>-1</sup>
краевой градиент дозного поля от 70 до 10%	— 20% мм <sup>-1</sup>
отношение дозы в очаге к дозе на поверхности	— 200 : 1
относительная биологическая эффективность	— 1.0

Нами был разработан комплекс нестандартного оборудования для прецизионного центрирования заданных участков головного мозга на узкий пучок протонов и подвижного конвергентного облучения очага путем качания больного вокруг двух осей вращения. На рис.1 представлена установка для протонной стереотаксической терапии, функционирующая в настоящее время на синхроциклотроне ПИЯФ. Основной элемент установки – стол пациента, на который укладывается больной и который может совершать в горизонтальной плоскости маятникообразные качания на угол  $\pm 40^\circ$ . Передняя часть стола представляет собой прибор-фиксатор головы, дека которого может совершать маятникообразные качания вокруг горизонтальной оси на угол  $\pm 36^\circ$ , либо одновременно с качаниями деки стола, либо независимо. Обе оси качания, вертикальная и горизонтальная, а также перпендикулярная к ним ось пучка пересекаются в одной точке, которая является центром вращений (изоцентр 0). Перед облучением пациента проводится юстировка оси протонного пучка на изоцентр и центрирование больного – выведение намеченного участка очага облучения в центр ротации путем перемещения деки прибора-фиксатора головы.

В УПСТ используется для наведения очага облучения на изоцентр один рентгеновский центратор, трубка и усилитель рентгеновского изображения которого расположены на П-образном коромысле, установленном на валу вращения прибора-фиксатора головы и имеющем независимое вращение от вала прибора-фиксатора и два фиксированных положения. Одно (вертикальное) соответствует вертикальной оси ротации, второе (горизонтальное) – оси пучка (угол поворота  $90^\circ$ ). Устройство для

фиксации П-образного коромысла имеет механические стопоры со встроенными электромагнитами и концевыми выключателями для работы сигнализации и системы автоматизации. Схема вращения головы пациента вокруг осей X и Z дана на рис.2а. Движение вокруг оси Z производится всей установкой для облучения, а вокруг оси X – прибором-фиксатором, на котором жестко закреплена голова больного. В зависимости от программы облучения эти движения могут быть одновременными (траектория 2) или попеременными (траектория 1), при этом на коже больного пучок описывает различные траектории и конвергируется в точку 0.

Для оценки дозного поля и радиационного фона были проведены дозиметрические измерения. Облучаемый объект имитировал фантом головы человека, сделанный из оргстекла, а радиационную нагрузку на различные органы тела измеряли на фантоме – манекене человека, изготовленном из тканеэквивалентного вещества по анатомическим данным среднего человека. Поглощенную дозу измеряли детекторами ТЛД-LiF. На рис.2б представлено типичное глубинное дозное поле. Доза на коже височных областей на входе и выходе пучка составляет  $5 \cdot 10^{-3}$  дозы в центре. Таким образом, суммарный эффект использования сходящегося узкого протонного пучка и методики подвижного облучения обеспечивает соответствующие дозы в очаге к дозе на поверхности 200:1. Доза, поглощенная органами грудной клетки, не превышает  $3 \cdot 10^{-5}$  дозы в очаге.

Этапы укладки больного, фиксирования головы и центрирования осуществляются под рентгенотелевизионным контролем непосредственно в зале облучения. Кроме того, для дополнительного контроля проводятся обзорные рентгенограммы черепа в боковой и передне-задней проекциях.

Время, необходимое для укладки и центрирования больного, составляет 15-25 минут, время облучения от 8 до 20 минут. Качания головы происходят довольно медленно, поэтому больные этого практически не замечают. Протонная терапия проводится без наркоза. Во время облучения, помимо телевизионного контроля, врач с помощью переговорного устройства непрерывно общается с больным и следит за его самочувствием (пульс, частота дыхания, ЭКГ) по приборам из пультовой.

## Результаты лечения

Динамика облучения больных и общая характеристика, в том числе и количество больных, представлены в таблице 3.

Во всех случаях физико-технические условия облучения были практически идентичными: пучок имел размер 5 – 7 мм по 50% изодозе, углы качания прибора-фиксатора головы и деки стола составляли, соответственно,  $\pm 36^\circ$  и  $\pm 40^\circ$ , облучения были однократными, поглощенные дозы составляли 120 – 150 Гр (нормальный гипофиз), 100 – 120 Гр (аденомы гипофиза), 40 – 70 Гр (аневризмы сосудов головного мозга) и 100 – 120 Гр (эпилепсия). При крупных аденомах гипофиза и аневризмах применялось двух- или трехзонное облучение.

Опыт протонной стереотаксической терапии (ПСТ)  
на синхроциклотроне ПИЯФ

Наименование заболевания	1975– –1979	1980– –1984	1985– –1989	1990– –1994	1995– –1996**	Общее число больных
Рак молочной железы	44	29	20	15	3	111
Рак предстательной железы	–	–	1	4	3	8
Офтальмопатия	4	19(1)*	4	12	10	49(1)*
Диабетическая ретинопатия	1	13	11	–	–	25
Аденома гипофиза: а) болезнь Иценко- Кушинга	5	18	31(1)*	31	5	90(1)*
б) пролактиновая	8	25	42	19	2	96
в) соматотропная	27	66	65(3)*	22	8	188(3)*
г) гормонально- неактивная	5	11	9	6	–	31
Мальформация головного мозга: Артериовенозные	12	83(10)*	92(19)*	150(72)*	39(21)*	376(122)*
Артериальные	1	5	–	–	–	6
Эпилепсия	2	3	–	–	–	5
Общее количество	109	272(11)*	275(23)*	259(72)*	70(21)*	985(127)*

\* – Повторная протонная терапия.

\*\* – Данные на 1 июня 1996 года.

### Протонная терапия аденом гипофиза

При соматотропиномах (188 больных) клиническая ремиссия в течение 1 – 10 лет достигнута в 83% наблюдений с макроаденомами. У всех больных с микроаденомами она выражалась в регрессе акромегалоидного синдрома, нормализации углеводного обмена, восстановлении трудоспособности. В крови снижалась концентрация гормонов роста, через 5 лет она была в пределах физиологических колебаний ( $2.8 \pm 0.3$  мкг/л). Стабилизация симптомов наступила у 4% больных. Эффект отсутствовал у 13% больных, в основном при АГ, имеющих начальные признаки распространения опухоли за пределы полости турецкого седла.

При пролактиномах (95 больных) клиническая ремиссия констатирована в 80% наблюдений (при микропролактиномах у всех больных) и заключалась в исчезновении галактореи, восстановлении аvariального менструального цикла (у 1/3 женщин имела место

беременность, закончившаяся нормальными родами), снижении или нормализации концентрации пролактина. Стабилизация в развитии симптомов отмечена у 17%. Эффект отсутствовал у 3% больных.

При кортикотропиномах (90 больных) клиническая ремиссия наблюдалась у 90% больных и выражалась в прекращении прогрессирования синдрома Иценко-Кушинга уже через 3 месяца после лечения, обратном развитии его через 6 месяцев, снижении секреции АКТГ и кортизола, восстановлении суточного ритма секреции. Стабилизация была у 4% больных. Эффект отсутствовал в 6% наблюдений.

При гормонально-неактивных аденомах гипофиза (31 больной) клиническая ремиссия отмечалась в 97%.

Опыт лечения больных, оценка ближайших и отдаленных результатов его позволяют утверждать, что облучение пучком протонов является эффективным методом лечения эндоселлярных АГ. Применение пучка протонов высоких энергий позволяет селективно воздействовать на опухоль гипофиза, безопасно подводить к ним высокие поглощенные дозы.

### **Протонная терапия артериовенозных мальформаций головного мозга**

376 больных с АВМ были разделены на две группы по объему АВМ: 1 группа с объемом АВМ до 8 см<sup>3</sup> и 2 группа – объем АВМ более 8 см<sup>3</sup>. Поглощенные дозы составляли 40 – 80 Гр.

Ангиографический контроль после протонной стереотаксической терапии (ПСТ) показал, что положительный эффект достигнут у 74% больных с объемом до 8 см<sup>3</sup>, при этом выключение АВМ из кровотока получено в 65% наблюдений. Наиболее благоприятные результаты получены через год после окончания ПСТ.

Из больных 2 группы у 27% больных был получен положительный эффект.

После ПСТ у большинства больных наблюдали полный или частичный регресс неврологической симптоматики, прекращение или снижение частоты и степени выраженности эпилептических припадков.

После ПСТ ни у одного больного не выявлены радиационные осложнения ни в ближайшие, ни в отдаленные (до 10 лет) сроки.

Анализ результатов ПСТ позволил определить показания к этому методу лечения. ПСТ показана больным с глубинно расположенной АВМ головного мозга при объеме до 8 см<sup>3</sup>, включая больных с неоперабельными АВМ и безуспешно леченных хирургическими методами, в также больных, отказавшихся от хирургического лечения.

### **Протонная терапия эндокринной офтальмопатии (ЭО)**

Использование методики прецизионного однократного облучения аденогипофиза пучком протонов при подведении дозы (100 – 120) Гр позволило получить положительный эффект – регресс офтальмопатии у 29 больных. До протонной терапии применявшаяся медикаментозная терапия была неэффективной, либо положительный эффект был кратковременным. Это были больные с тяжелой прогрессирующей ЭО II - III степени тяжести, с выраженными явлениями инфильтрации на фоне диффузного токсического зоба, как правило без признаков тиреотоксикоза.

При тяжелых формах инфильтративной ЭО проводилось до ПСТ интенсивное лечение кортикостероидами в максимальных дозах до 80 мг/сутки, и на этом фоне проводилось

облучение аденомогипофиза. Отмечено не только субъективное (исключали светобоязнь, рези и боль в глазах, утомляемость глаз при зрительных нагрузках), но и объективное улучшение состояния по данным офтальмометрических и офтальмоскопических исследований.

### **Протонная терапия диабетической ангиоретинопатии**

При ДР наш опыт включает лечение 25 больных (9 мужчин и 16 женщин). Очаговая доза на аденогипофиз составляла (100 – 120) Гр. У больных со зрительной функцией в пределах (0.5 – 0.7) в стадии геморрагий или начальной фазе экссудативных изменений на глазном дне отмечались стабилизация и обратное развитие признаков ангиоретинопатии (уменьшилась плазмораггия, количество микроаневризм; прекратились кровоизлияния на глазном дне; зрительная функция стабилизировалась, а в ряде случаев улучшалась).

Прогноз ПСТ при ДР зависит от многих факторов, – и в первую очередь от состояния компенсации сахарного диабета, его тяжести и длительности.

### **Заключение**

На 1000 МэВ синхроциклотрона ПИЯФ, предназначенном для физических исследований, получен, исследован, апробирован на животных и применен в лучевой терапии 985 больных пучок протонов с энергией 1000 МэВ. Используется стереотаксическая ротационная аппаратура для прецизионного облучения в однократных высоких дозах. Первый опыт клинического применения пучка протонов такой высокой энергии показывает, что на действующих физических ускорителях могут быть получены и использованы для лечения больных их первичные пучки высоких энергий, без снижения энергии до традиционного значения – 200 МэВ. Многолетние наблюдения над больными, прошедшими лечение 1000 МэВ протонами, свидетельствуют об эффективности разработанного метода и могут служить основанием для более широкого применения протонов указанной энергии. Перспективным направлением клинического применения таких протонных пучков являются "бескровные" стереотаксические операции на гипофизе и мозге.

Материалы по медицинскому протонному комплексу ПИЯФ-ЦНИРРИ и результатам применения протонной стереотаксической терапии опубликованы в [1–6].

### **Список литературы**

- [1] *Б.А.Коннов, Д.Л.Карлин, В.Б.Низковолос, Н.К.Абросимов, А.А.Воробьев, А.В.Куликов, Г.А.Рябов.* // Медицинская радиология, 1983. N3. С.28.
- [2] *Н.К.Абросимов, В.А.Волченков, В.А.Елисеев, Е.М.Иванов, А.В.Куликов, Г.А.Рябов, Б.В.Виноградов, В.Я.Герценштейн, Д.Л.Карлин, Б.А.Коннов, В.Б.Низковолос.* // Труды VIII Всесоюзного совещания по ускорителям заряженных частиц, Дубна, 1983. Т.2. С.94–98.
- [3] *N.K.Abrosimov, E.M.Ivanov, A.P.Kashchuk, V.I.Lazarev, Yu.A.Malov, G.E.Miheev, P.V.Neustroev, O.E.Prokofiev, G.A.Ryabov, I.I.Tkatch, A.A.Vorobyov, D.L.Karlin, B.A.Konnov, V.N.Kuzmin, N.A.Lebedeva, L.A.Melnikov, V.P.Muyagkov,*

- V.B.Nizkovolos, I.Ya.Senitchev, B.V.Vinogradov, N.N.Yalinitch, O.P.Zargarova, M.V.Zhidkov, O.M.Zhidkova.* // 1986-1987 LNPI Research Report, Leningrad, 1987. С.100.
- [4] *Е.А.Жербин, Б.А.Коннов, Л.А.Мельников, О.П.Заргарова, В.П.Мяжков, Н.А.Лебедева, Н.Н.Ялынич, В.Ф.Мелькишев, А.И.Бабчин, Т.М.Камалова, В.Г.Баранов, Ю.А.Гармашов, А.С.Савушкина, В.Р.Слабодский, В.В.Потин, А.В.Исаков.* // Медицинская радиология, 1987. №8. С.17.
- [5] *B.Konnov, L.Melnikov, O.Zargarova, N.Lebedeva, N.Yalynych, D.Karlin.* // Proc. Int. Workshop on Proton and Narrow Proton Beam Therapy, Oulu, Finland, 1989. P.48.
- [6] *Д.Л.Карлин, Б.А.Коннов, О.М.Жидкова, В.И.Лазарев, Д.М.Селиверстов, Г.А.Рябов, Е.М.Иванов.* // Труды научной конференции, посвященной 100-летию открытия лучей Рентгена, С-Петербург, 1995. С.131–134.