DOI: 10.12737/article_5ca5a0173e4963.18268254

А.П. Черняев[1], Г.И. Клёнов[2], А.Ю. Бушманов[3], А.А. Пряничников[1,4], М.А. Белихин[1,4], Е.Н. Лыкова[1]

УСКОРИТЕЛИ ПРОТОНОВ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

1. Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва. E-mail: a.p.chernyaev@yandex.ru;
2. Институт теоретической и экспериментальной физики им. А.И. Алиханова, Москва;
3. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
4. Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН, Физико-технический центр (ФТЦ ФИАН), Протвино

А.П. Черняев – зав. кафедрой, д.ф.-м.н., проф.; Г.И. Клёнов – зам. начальника отдела, д.т.н.;
А.Ю. Бушманов – первый зам. ген. директора, д.м.н., проф.; А.А. Пряничников – аспирант, инженер-физик;
М.А. Белихин – аспирант, инженер-физик; Е.Н. Лыкова – преподаватель

Реферат

Цель: Провести качественный и количественный анализ состояния и развития ускорительной техники для протонной лучевой терапии (ПЛТ) в России и мире, оценить основные тенденции и направления развития этой области лучевой терапии.

Материал и методы: В настоящее время протонная терапия в мире быстро развивается. Каждый год строятся новые протонные центры в развитых и развивающихся странах. С каждым годом все большее число коммерческих компаний и научных институтов включается в этот высокотехнологический сектор. Ученые из областей физики и медицины совместно разрабатывают и внедряют новые идеи и технологии, повышающие эффективность и качество протонной терапии, а также делающие ее менее затратной. Данный обзор представляет собой анализ как публикаций в реферируемых изданиях, так и докладов на профильных конференциях и семинарах. Кроме того, приведенные в обзоре данные с указанием источников опираются на открытую или предоставленную для некоммерческого использования информацию компаний-производителей техники для протонной терапии.

Результаты: В последние годы основными тенденциями развития протонной лучевой терапии являются: уменьшение размеров и веса протонных установок, повсеместное использование активного сканирования тонким пучком как стандартного метода доставки дозы в опухоль, сокращение времени нахождения пациентов в процедурных комнатах, использование модуляции интенсивности пучка. Осуществляется переход от строительства многокабинных центров ПЛТ с годовым потоком около 1 тыс. пациентов (вследствие их высокой стоимости и проблемы обеспечения полной загрузки пациентами), к созданию малогабаритных однокабинных комплексов с годовым потоком несколько сотен человек.

Заключение: Несмотря на активную деятельность в продвижении и популяризации протонной терапии, она все еще остается недоступным методом для большинства пациентов онкологических клиник за исключением США, Японии и Европы. Остро сказывается как недостаток центров ПЛТ, цена за курс лечения, отсутствие специалистов в этой области, так и отношение большинства клиницистов к ПЛТ, как к экспериментальному методу лечения. В России протонная терапия пока не получает должной поддержки со стороны государства, несмотря на огромный потенциал и большой опыт, наколенный за полвека использования метода. Последний открытый протонный центр является частным, а единственный отечественный производитель оборудования для ПЛТ существует только за счет заграничных контрактов. Тем не менее, в нашей стране разработки и исследования в этой области продолжаются и удерживаются на уровне ведущих стран.

Ключевые слова: *протонная терапия, ускорители заряженных частиц, циклотроны, синхротроны, кривая Брэгга*

Поступила: 28.01.2019. Принята к публикации: 27.02.2019

Введение

Более века назад Вильям Брэгг, изучая взаимодействие заряженных частиц с веществом, обнаружил, что протоны теряют почти всю свою энергию в самом конце своей траектории в веществе [1]. Однако история протонной терапии начинается в 1946 г., когда Р. Вильсон [2, 3], отметил в медицинском журнале Radiology, что пучки протонов и тяжелых ионов будут идеально подходить для лечения больных раком, потому что инерционные характеристики этих частиц показывают, что выделение большей части энергии и, следовательно, биологическое повреждение происходят в непосредственной близи конца пробега частиц (рис. 1). Остановка пучка внутри опухоли существенно повысила бы доставленную в опухоль дозу, обеспечивая при этом минимальную дозу для здоровых тканей, расположенных вдоль траектории проникновения пучка. Так как протоны останавливаются в опухоли, то здоровые ткани, расположенные за опухолью, не испытывают дозовой нагрузки. Поскольку максимизация дозы в опухоли и её минимизация в окружающих здоровых тканях является одной из ключевых задач лучевой терапии, пучки тяжелых заряженных частиц обладают преимуществом перед фотонами, не обладающими подобными свойствами.

К. Тобиаш и Дж. Лоуренс первыми в 1952 г. использовали пучки протонов, дейтронов и α-частиц синхроциклотрона в лаборатории Беркли (США) для медико-биологических исследований [4–7]. В 1954 г.

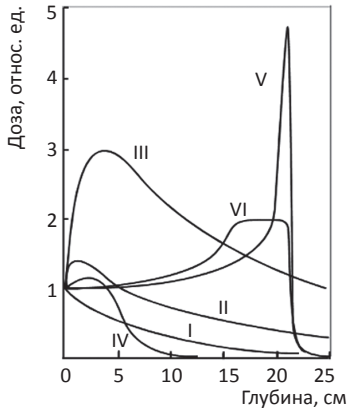


Рис. 1. Зависимость величины дозы от глубины проникновения в ткань для I – рентгеновского излучения (200 кВ), II – излучения ^{60}Co, III – высокоэнергетичных фотонов (номинал 22 МэВ), IV – электронов (22 МэВ), V – протонов (200 МэВ), VI – модулированный пик Брэгга

Таблица 1

Медицинские ускорители протонов в странах мира

Страна	Количество ускорителей протонов, применяемых в медицинских целях			Население, млн чел.	Количество ускорителей на душу населения (млн чел. на 1 ускоритель)	
	Действует	Строится	Планируется		Сейчас	Планируется
Швейцария	1		2	8,4	8,4	2,8
Нидерланды	2	1		17,1	8,5	5,7
Австрия	1			8,8	8,8	8,8
Япония	14	5		126,8	9,1	6,7
Швеция	1			9,9	9,9	9,9
США	30	10	3	325,7	10	7,6
Чехия	1			11,6	11,6	11,6
Германия	6			82,8	13,8	13,8
Италия	3		1	60,6	20,2	15,1
Тайвань	1	2		23,6	23,6	7,9
Южная Корея	2	1		51,5	25,7	17,2
Россия	4	1	1	146,9	36,1	24,1
Канада	1			36,7	36,7	36,7
Польша	1			37,9	37,9	37,9
ЮАР	1			56,7	56,7	56,7
Великобритания	1	6		66	66	9,4
Китай	2	7	4	1386	693	106,6
Бельгия		1	1	10,8		5,4
Дания		1		5,7		5,8
ОАЭ		1		9,4		9,4
Индия		3	1	1339		334,7
Саудовская Аравия		1		32,9		32,9
Сингапур		2	1	5,6		1,9
Словакия		1		5,4		5,4
Тайланд		1		69		69
Австралия			1	24,6		24,6
Аргентина			1	44,3		44,3
Египет			1	97,6		97,6
Норвегия			2	5,3		2,6
Испания			2	46,6		23,3

в Беркли на пучке протонов был пролечен первый пациент. Подобные исследования начали проводиться в Швеции в Институте Густава Вернера (Уппсала) Б. Ларсоном на протонах с энергией 187 МэВ с 1956 г. [8–10]. Клинические исследования по применению протонов высоких энергий в лучевой терапии начались с 1959 г. в Гарвардском университете Кильбергом на синхроциклотроне (рис. 2) с энергией 160 МэВ [11].

Развитие протонной лучевой терапии в нашей стране началось практически одновременно с ведущими странами мира. Первый в СССР протонный пучок с необходимыми для лучевой терапии параметрами по предложению В.П. Джелепова был получен в 1967 г. в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ (Дубна) на фазотроне 680 МэВ (рис. 2) [12–13]. Также в научных институтах действовали два других центра протонной лучевой терапии – с 1969 г. в ИТЭФ (Москва) [14] и с 1974 г. в ЛИЯФ (Гатчина) [15].

На сегодняшний день в мире функционирует 71 центр протонной терапии, еще 44 находятся на стадии строительства, и в ближайшем будущем планируется начать строительство еще 21 [16], подробные данные представлены в табл. 1 и 2. Отправной точкой развития протонной терапии условно считается

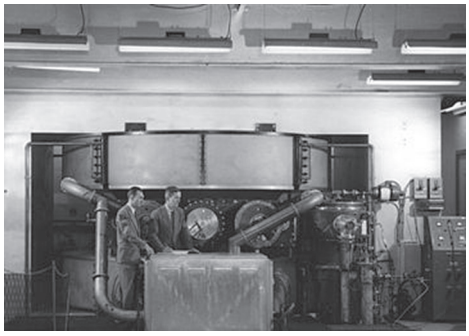


Рис. 2. Гарвардский циклотрон (слева) – один из первых ускорителей, применённых для протонной терапии, работал до 2002 г. На нем облучили 9116 пациентов [22]. Фазотрон ОИЯИ (справа) – первый протонный ускоритель для терапии рака в СССР, работает и на текущий момент, на нем облучили более 1 тыс. чел. [23]

Таблица 2

Потребность в протонной терапии на сегодняшний день [20]

	Мир	Россия
Население, млн. чел.	7 457,9	146,9
Диагностированные случаи рака, тыс. случаев	13 970	592
Пациенты лучевой терапии в год, тыс. чел.	4 000	170
Потенциальные пациенты ПЛТ в год, тыс. чел.	709	30,2
Потребность в кабинетах ПЛТ, шт.	2500	106
Количество действующих кабинетов ПЛТ (2017 г.), шт.	191	5

1990 г., когда в университете Лома-Линда, Калифорния (США), был запущен первый специализированный центр протонной терапии госпитального типа. С этого момента началась коммерциализация этой области, и в мире появилось несколько компаний, каждая из которых производит свою уникальную установку. Ведется активное строительство и ввод в эксплуатацию центров протонной терапии в Европе, США, Японии и Китае.

Несмотря на отставание, которое возникло в России за 1990–2000-е гг., сейчас прослеживается позитивная тенденция. За последние три года было введено в эксплуатацию три специализированных протонных центра, два из них (городская больница г. Протвино и МРНЦ им. А.Ф. Цыба, г. Обнинск) снабжены комплексами протонной терапии отечественного производства, а третий (МИБС, г. Санкт-Петербург [17]) – комплексом компании Varian Medical Systems, который снабжен двумя гантри – специальными установками, необходимыми для вращения пучка протонов вокруг неподвижного пациента. Строится центр протонной терапии в Димитровграде на базе ускорителя фирмы Ion Beam Applications (IBA). Ориентировочно запуск центра планируется в 2019 г. Из неспециализированных центров функционирует только отделение протонной терапии в ОИЯИ, г. Дубна. Два других центра протонной терапии в ИТЭФ и ПИЯФ (г. Гатчина) закрыты. Тем не менее они уже внесли весовый вклад в мировой опыт протонной лучевой терапии. Так, к моменту открытия центра в Лома-Линде ~29 % мирового опыта лечения онкологических больных на пучках протонов было осуществлено в упомянутых выше отечественных центрах (2533 пациентов прошли в них курс протонной терапии) [18, 19]. Кроме того, сейчас ведутся работы по переориентации на протонную терапию линейного ускорителя в ИЯИ (г. Троицк) и циклотрона Ц-80 в ПИЯФ (г. Гатчина).

Физические основы протонной лучевой терапии

Главная особенность применения пучков протонов – наличие в распределении дозы в зависимости от глубины острого пика, называемого пиком Брэгга.

Преимущества применения протоной в лучевой терпии заключаются в следующем. Во-первых, тяжелые заряженные частицы теряют энергию в среде в результате ионизационных потерь, неупругого рассеяния и ядерных реакций. Ионизационные потери энергии пропорциональны квадрату заряда частицы и приблизительно обратно пропорциональны квадрату ее скорости. Поэтому с увеличением глубины проникновения тяжелых ионов и протонов в вещество энергетические потери на единицу пути (поглощаемая веществом энергия) увеличиваются и дают в конце пробега острый максимум (рис. 1). Наличие в глубинных распределениях дозы максимума в конце пробега позволяет концентрировать большую дозу внутри объема мишени и уменьшать ее в окружающих здоровых тканях. Во-вторых, траектории тяжелых заряженных частиц, проходя сквозь биологическую ткань, отклоняются на малый угол (несколько градусов, а погрешность попадания в мишень не превышает ~1 мм). В этом также заключается их преимущество по сравнению с пучками электронов, которые вследствие малой массы сильно рассеиваются в веществе. В-третьих, прохождение электронов через вещество сопровождается интенсивным фотонным излучением, в то время как пучки протонов создают существенно меньший радиационный фон. Эти факторы оказываются основопологающими при использовании протонных пучков в лучевой терапии.

Протонная терапия имеет также преимущество по сравнению с использованием рентгеновского и γ-излучений, пучков электронов при лечении опухолей. Как видно на рис. 1 (кривая V), глубинное распределение дозы пучков протонов имеет отчетливо выраженный максимум. В то же время распределение дозы в зависимости от глубины рентгеновского и гамма-излучения, пучков электронов (рис. 1, кривые I–IV) с глубиной спадает, а максимум в них наблюдается вблизи поверхности облучаемого объекта.

Для облучения опухоли по всему объему острый пик Брэгга модифицируется разными способами в распределение, равномерное в некоторой области (рис. 1, кривая VI).

Первые экспериментальные медицинские ускорители протонов

Первый в СССР ускоритель, использованный для протонной терапии, – фазотрон ОИЯИ с энергией 680 МэВ и током выводимого пучка 1 мкА. На базе фазотрона ОИЯИ и сегодня работает медико-технический комплекс (МТК), где впервые в России была исследована и реализована методика трехмерного конформного облучения опухолей [21]. С помощью специального канала транспортировки и формирования пучка энергия снижается до необходимых в терапии значений 70–200 МэВ. Имеется возможность выводить в процедурную комнату узкий пучок с энергией 660 МэВ. Одна из особенностей данного комплекса – наличие нескольких выходных каналов пучка, которые используются в лучевой терапии для лечения разных локализаций опухолей, а также возможность вывода и формирования медицинского пучка не только протонов, но и нейтронов и π-мезонов.

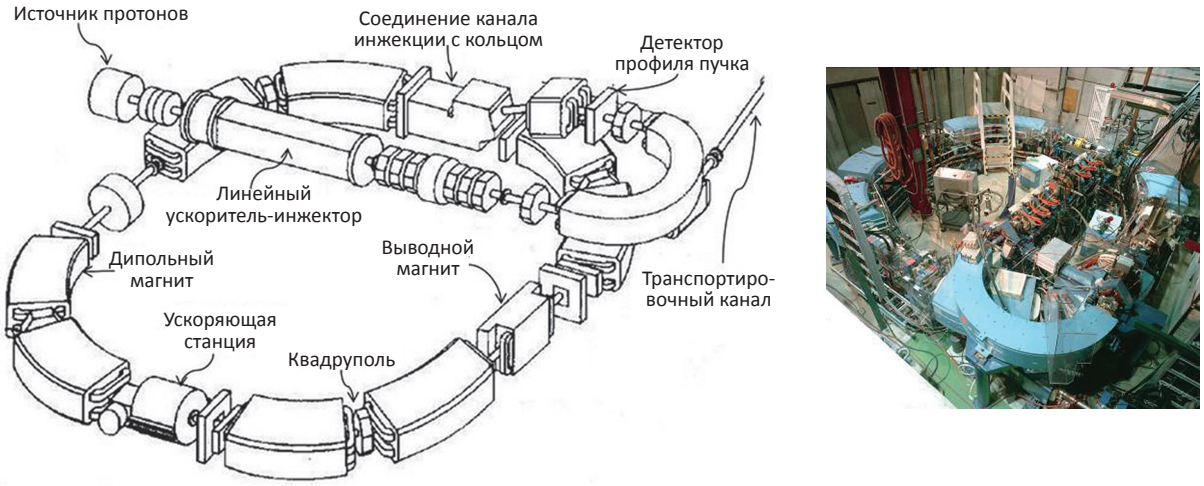


Рис. 3. Схема (слева) и вид (справа) протонного синхротрона первого в мире Центра протонной лучевой терапии в г. Лома-Линда, Калифорния, США

Второй центр ПЛТ, действующий в ИТЭФ на базе протонного синхротрона с энергией 7 ГэВ, до 1990 г. был крупнейшим в мире. Он состоял из 3 процедурных кабин и 4 лучевых установок. К 2011 г. в нем было облучено 4320 пациентов [19]. Центр ПЛТ в ЛИЯФ функционировал на базе синхроциклотрона СЦ-1000, курс облучения на нем за время работы прошли 1394 больных [24]. СЦ-1000 способен генерировать медицинский протонный пучок с энергией в 1 ГэВ и потоком 5×10^9 протонов в секунду. Пучок протонов при лучевой терапии проходил сквозь пациента «на вылет».

Специализированные медицинские ускорители протонов

Первый центр ПЛТ в мире. Специализированный медицинский ускоритель на основе протонного синхротрона был разработан сотрудниками Лаборатории им. Э. Ферми в США для первого в мире клинического центра ПЛТ в г. Лома-Линда [25, 26]. На рис. 3 (слева) приведены схема этого ускорителя и его внешний вид (рис. 3 справа) в момент сборки в экспериментальном зале Лаборатории им. Э. Ферми. Как видно на рис. 3 (слева), протоны из ионного источника вводятся в линейный ускоритель с квадрупольной высокочастотной фокусировкой и откуда, пройдя поворотные магниты, инжектируются в кольцевой ускоритель, образованный восемью поворотными магнитами с краевой фокусировкой и четырьмя квадрупольными линзами. Ускорение протонов происходит с помощью высокочастотного ускоряющего резонатора, установленного в одном из прямолинейных промежутков. Для инжекции в вакуумную камеру ускорителя и вывода протонов из нее применяются дополнительные устройства, такие как секступольные линзы, киккер-магниты и электростатический септум. Ускоритель этого типа является установкой импульсного действия, в которой частицы, введенные из инжектора, ускоряются до заданного, определяемого величиной магнитной индукции значения энергии, а затем с высокой эффективностью выводятся из ускорителя. Затем цикл ускорения повторяется. Диапазон энергий в ускорителе составляет 70–250 МэВ, а поток – до 5×10^{10} протонов в секунду. Частота повторения импульсов составляет 0,5 Гц. Конструкция ускорителя была запатентована, но проект не был реализован в других центрах.

Важное отличие синхротронов от циклотронов и синхроциклотронов заключается в том, что энергия выводимых частиц определяется в соответствии с требованиями для каждого конкретного клинического случая и может регулироваться в течение одного цикла работы установки без дополнительного оборудования.

Синхротрон Hitachi

В 2001 г. компания Hitachi [27] также ввела в эксплуатацию протонный синхротрон, который пока-

Рис. 4. Протонный синхротрон компании Hitachi

Рис. 5. Протонный синхротрон компании Mitsubishi Electric

Рис. 6. Протонный синхротрон ФТЦ ФИАН им. Лебедева (поставляется ЗАО «Протом») (слева) и система иммобилизации пациентов для облучения областей головы и шеи в городской больнице, г. Протвино (справа)

зан на рис. 4, работающий в составе центра ПЛТ в г. Цукуба, в Японии. Инжектором служит линейный ускоритель, состоящий из ускорителя с высокочастотной квадрупольной фокусировкой и ускорителя с трубками дрейфа, обеспечивающий инжекцию протонов с энергией до 7 МэВ. Из синхротрона, содержащего 6 поворотных магнитов, выводятся протоны с энергией в пределах 70–270 МэВ и с потоком 10^{11} протонов за импульс с частотой повторения от 0,15 Гц до 0,5 Гц.

Синхротрон Mitsubishi

Также в 2001 г. компания Mitsubishi Electric [27] разработала компактный протонный синхротрон, имеющий 4 поворотных магнита. Он представлен на рис. 5. Инжектором служит линейный ускоритель с высокочастотной фокусировкой с энергией 3 МэВ. Синхротрон обеспечивает энергию выведенных протонов 70–235 МэВ и поток около 3×10^{10} протонов в секунду.

Синхротрон ФТЦ ФИАН и ЗАО «Протом»

Отечественное оборудование для ПЛТ, производимое на текущий момент, представлено только комплексом «Прометеус» (рис. 6) [28–30], разработанным и внедряемым в клиническую практику ФТЦ ФИАН и ЗАО «Протом». Комплекс является отечественной разработкой и полностью производится на территории РФ. На данный момент функционируют два таких комплекса – в городской больнице г. Протвино и в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России в г. Обнинске (МРНЦ). В 2015 г. первый пациент был пролечен на синхротроне отечественного производства [31], который способен ускорять протоны до энергий в диапазоне 30–330 МэВ и имеет поток выведенного пучка на мишени порядка 10^9 за цикл. Облучение тонким протонным пучком происходит с помощью системы сканирующих магнитов. В США данный синхротрон входит в комплекс протонной терапии Radiance330, поставляемый компанией Protom International [32]. В декабре 2018 г. было начато лечение на данной установке в г. Флинт (США), что является первым случаем использования ускорителя протонов российского производства в медицинских целях за пределами России. Кроме США, синхротрон ЗАО «Протом» установлен в Словакии и готовится поставка в Израиль.

На данный момент ФТЦ ФИАН и ЗАО «Протом» совместно с МРНЦ накопили трехлетний опыт использования комплекса в клинических условиях. Уникальная система иммобилизации, входящая в состав комплекса, позволят быстро производить размещение и фиксацию пациентов, при этом среднее время процедуры (нахождения пациента в процедурной) не превышает 15 мин, при средней продолжительности облучения примерно 6 мин (для случаев новообразований в области головы и шеи).

Ускорители IBA

Первый серийный промышленный медицинский ускоритель протонов был создан бельгийской компанией Ion Beam Application (IBA) в 1998 г. и установлен в Национальном раковом госпитале (National Cancer Center Hospital) в Японии, неподалеку от Токио [33]. Это протонный спиральный циклотрон с энергией 235 МэВ и током выведенного пучка 100 нА. Слева на рис. 7 показан общий вид циклотрона, в центре виден процесс монтажа, когда верхняя часть магнита под-

Рис. 7. Протонный циклотрон C-235 компании IBA. Слева направо: общий вид ускорителя, ускоритель в процессе сборки, спиральные полюса магнита

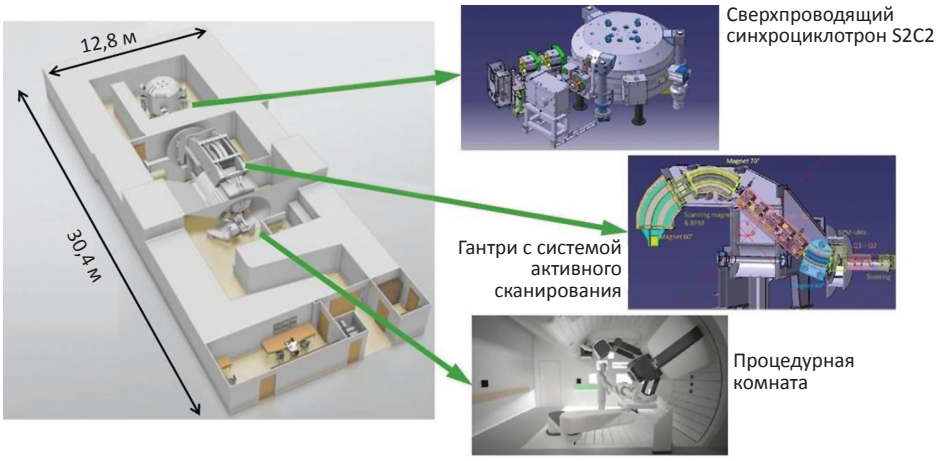


Рис. 8. Однокабинный комплекс Proteus One со сверхпроводящим синхроциклотроном S2-C2 компании IBA

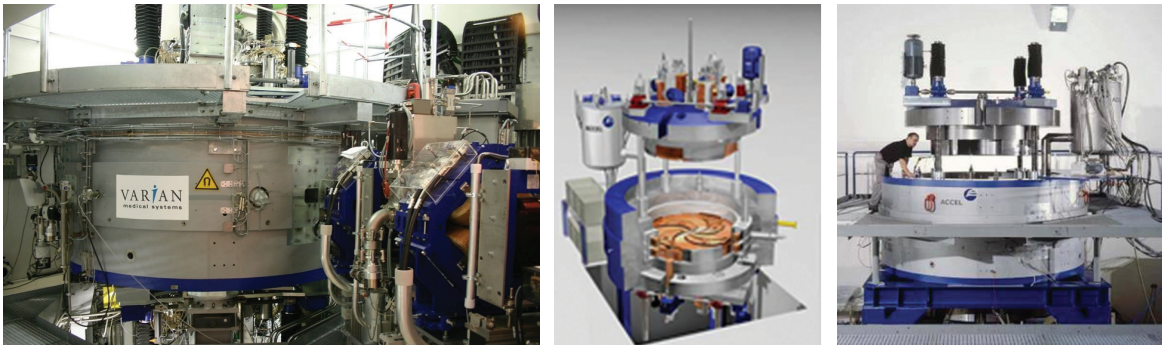


Рис. 9. Общий вид спирального циклотрона со сверхпроводящими магнитами (слева), в центре – вид на ускоритель с поднятой крышкой, ускоритель в процессе монтажа (справа)

нята для удобства, а справа можно увидеть нижнюю часть магнита с четырьмя спиральными полюсами.

Кроме того, компания IBA разработала сверхпроводящий синхроциклотрон (рис. 8), который обеспечивает энергию 230 МэВ и ток выведенных из ускорителя протонов 150 нА. Ускоритель имеет диаметр 2,3 м, вес 50 т и работает при максимальном значении магнитной индукции 5,64 Тл. Использовать ускоритель нового поколения компания предложила в однокабинном комплексе ПЛТ под названием Proteus One [33]. На рис. 8 видно, что в состав оборудования входят ускоритель, деградатор и гантри, которое, кроме поворота пучка протонов вокруг больного, играет роль системы выбора энергии. Как будет показано в следующем разделе, необходимость ряда диафрагм, выделяющих требуемую энергию, приводит к повышенному нейтронному фону в помещении, где происходит облучение больного. Поворот гантри осуществляется на угол ± 90°. Ориентировочные габариты комплекса составляют 24,0 × 13,5 м.

Циклотрон Varian Medical Systems

В 2006 г. немецкая компания Accel, выполнявшая разработку центра ПЛТ для частной клиники в г. Мюнхен (Германия), разработала спиральный циклотрон со сверхпроводящим магнитом, с максимальной энергией 250 МэВ и током пучка на выводе до 800 нА [34], права на который впоследствии были куплены компанией Varian Medical Systems (рис. 9). Некоторые параметры ускорителя приведены в табл. 3.

Компания Varian Medical Systems на базе этого ускорителя разработала однокабинный вариант, в котором ускоритель и гантри, выпускаемые для многокабинных комплексов, объединены в единую конструкцию. В нем деградатор и магниты гантри так же, как и в предыдущем случае, используются в качестве системы выбора энергии. Макет компоновки подобного однокабинного комплекса показан на рис. 10.

Синхроциклотрон Mevion Medical Systems

Разработка малогабаритных ускорителей, основанных на сверхпроводящих магнитах, позволила предложить довольно компактные комплексы ПЛТ, в которых

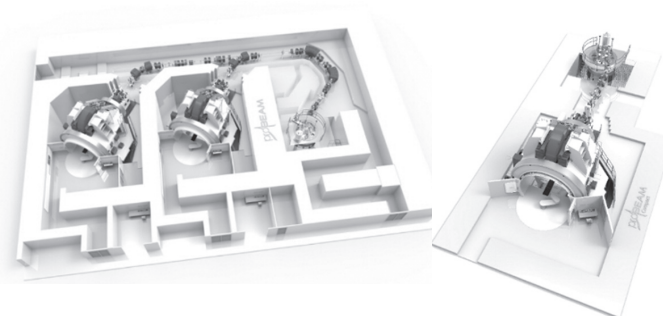


Рис. 10. Двухкабинный (слева) и однокабинный (справа) комплекс компании Varian Medical Systems

Рис. 11. Однокабинный комплекс компании Mevion Medical System (слева) и синхроциклотрон компании Steel River/ Mevion Medical System (справа)

ускоритель совмещен с гантри – устройством поворота пучка протонов вокруг больного. Следующий шаг в развитии медицинских ускорителей протонов был сделан компанией Steel River (в дальнейшем Mevion Medical Systems [35]). Компания предложила сверхпроводящий синхроциклотрон на энергию 250 МэВ (рис. 11) и однокабинный комплекс для протонной терапии, в котором данный ускоритель был размещен на поворотной раме. Гантри, двигаясь вместе с ускорителем, обеспечивает поворот пучка протонов вокруг больного на угол 220°. Общий вид комплекса показан на рис. 11.

Предложенный и реализованный в нескольких медицинских центрах компактный однокабинный комплекс имеет недостатки. Из-за малых габаритов не нашлось места для установки полноценной системы выбора энергии. Из-за этого применение комплекса для облучения злокачественных новообразований, расположенных вблизи критических органов, оказалось в ряде случаев невозможным. В пределах предложенной конструкции комплекса трудно создать качественную защиту от нейтронов, образующихся при взаимодействии пучка протонов с деталями деградатора, применение которого необходимо для изменения энергии. Можно предположить, что при облучении больных в медицинском кабинете в этом случае нейтронный фон также будет повышенным.

Циклотрон Sumitomo

Практически все компании, предлагающие оборудование для ПЛТ, имеют свои проекты однокабинного комплекса. На рис. 12 приведен проект однокабинного комплекса, предлагаемого компанией Sumitomo [36]. С целью экономии площади ускоритель с деградатором и гантри размещены на разных уровнях. Кроме того, компания разработала компактное гантри (на рис. 12 слева), что позволяет примерно в два раза уменьшить длину устройства. Выбранная компоновка позволяет организовать мощную и эффективную защиту от вторичного нейтронного излучения.

В завершение описания ускорителей, выпускаемых промышленностью для ПЛТ, приведем табл. 3, в

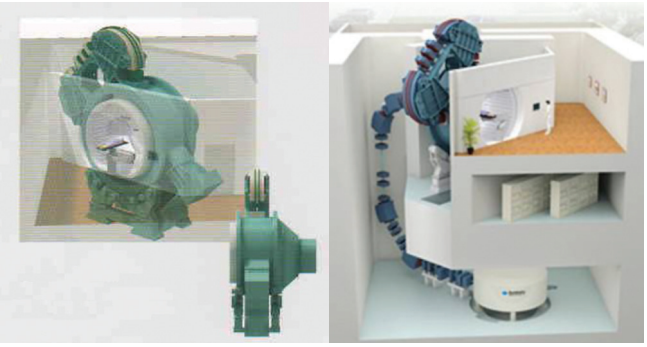


Рис. 12. Однокабинный комплекс компании Sumitomo: компактное гантри типа «штопор» (слева), компоновка комплекса (справа). Ускоритель и гантри размещены на разных уровнях

Таблица 3

Параметры основных специализированных медицинских ускорителей протонов

Компания	Название	Тип ускорителя	Энергия протонов, МэВ	Средняя потребляемая мощность, кВт	Вес, т	Диаметр, м	Ток выводимого пучка, нА
IBA	C-235	Циклотрон	235	660	210	4,7	100
IBA	S2-C2	Сверхпроводящий синхроциклотрон	230	300	50	2,3	150
IBA	C-400 (проект)	Сверхпроводящий циклотрон	400 МэВ/ нуклон	600	660	6,3	8
Mitsubishi		Протон-ионный синхротрон	(70–320) МэВ/нуклон	400	40	17	5
Mitsubishi		Протонный синхротрон	230	200	22	7	5
Hitachi	ProBeat	Протонный синхротрон	270	300	24	7,5	3
Varian	ProBeam	Сверхпроводящий циклотрон	250	300	90	3,2	800
Mevion	S250 Series	Сверхпроводящий синхроциклотрон	250	200	20	1,5	~100
Sumitomo	SHI	Циклотрон	250	550	210	4,7	100
Протом/ ProTom International	Прометеус/ Radiance330	Протонный синхротрон	330	До 100	15	5,5	0,3 / 0,6
ProNova	SC360	Сверхпроводящий циклотрон	250	300	60	2,4	600

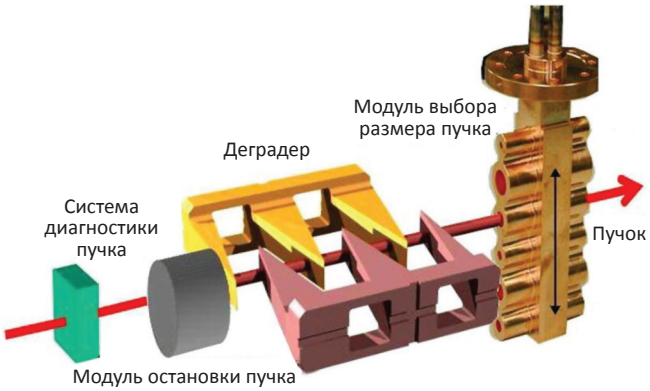


Рис. 13. Схема деградатора Института им. Пауля Шерера [37]

которой показаны типы ускорителей протонов, производящие их компании и некоторые параметры этих установок.

Системы выбора энергии

Выше было сказано, что ускорители типа циклотрон и синхроциклотрон генерируют пучки протонов с фиксированной максимальной энергией, из-за чего для изменения энергии выведенных протонов в требуемых пределах 70–250 МэВ необходимо в состав оборудования вводить систему выбора энергии. Проблема решается с помощью клиньев из углеродосодержащего материала, вводимых механическим способом на пути движения выведенного из ускорителя пучка (рис. 13). Механизм перемещения клиньев может изменять их положение и, соответственно, пробег протонов в тканеэквивалентной мишени с шагом 5 мм пробега за 50 мс. После взаимодействия с клиньями энергетический спектр пучка протонов изменяется и, чтобы выбрать заданную энергию протонов, необходимо на пути пучка установить поворотный магнит, который направит протоны с разными энергиями по разным радиусам.

Чтобы убрать «ненужные» протоны, приходится устанавливать коллиматор, пропускающий только протоны с заданной энергией. Циклотрон генерирует довольно интенсивный пучок протонов порядка 100 нА, тогда как до мишени в случае работы с низкими (70 МэВ) энергиями доходит не более 5 нА. Остальная часть протонов преобразуется во вторичное излучение, в том числе и потоки вторичных нейтронов. Поэтому в зоне размещения деградатора приходится существенно усиливать биологическую защиту и принимать повышенные требования к надежности установленного в этой зоне оборудования.

Потери протонов в процессе их ускорения в циклотроне и синхроциклотроне, а также при выводе их примерно могут достигать более 20 %, что также ведет к возрастанию радиационного фона. В противоположность этому, потери в протонном синхротроне имеют место в момент инжекции при малых энергиях, а при выводе составляют примерно 5 %. Это обстоятельство также является важным преимуществом протонного синхротрона.

Перспективные проекты

Несмотря на разнообразие уже существующих ускорителей для ПЛТ, остается необходимость сделать протонную терапию такой же доступной, как дистанционная лучевая терапия на пучках фотонов и электронов. Поэтому в последние годы прослеживается тенденция разрабатывать протонные ускорители более компактными и дешевыми. Рассмотрим наиболее перспективные проекты в этой области.

Линейные высокочастотные ускорители

Линейные ускорители протонов постепенно находят свое применение в ПЛТ [38]. Главный новатор в этой области сегодня – итальянский фонд TERA Foundation. Первым реализованным специализированным медицинским линейным ускорителем является LIGHT (Linac for Image-Guided Hadron Therapy) [39–41]. В 2003 г. состоялся первый физический тест ускоряющей структуры, а на 2020 г. назначено лечение первого пациента на данном ускорителе в центре ПЛТ в Лондоне. Общий вид ускорителя предствлен на рис. 14. LIGHT представляет собой линейный ускоритель со сложной и многомодульной высокочастотной структурой. Наличие такой структуры определяет главные особенности данного проекта: частоту цикла

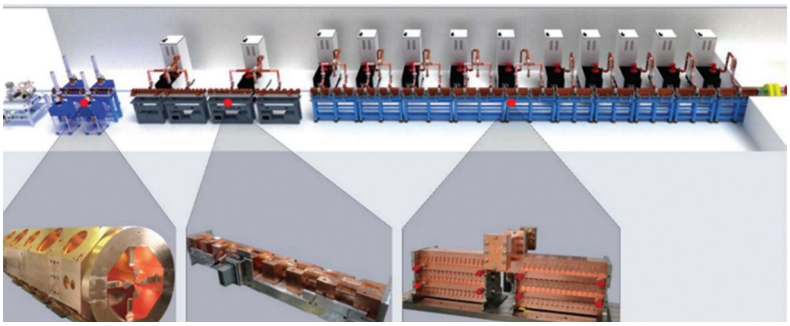


Рис. 14. Полноразмерный вид ускорителя LIGHT: используется три различных типа ВЧ структур: Radio Frequency Quadrupole (RFQ), 4 секции, Side Coupled Drift Tube Linac (SCDTL), 4 секции, и Cell Coupled Linac (CCL), 15 секций

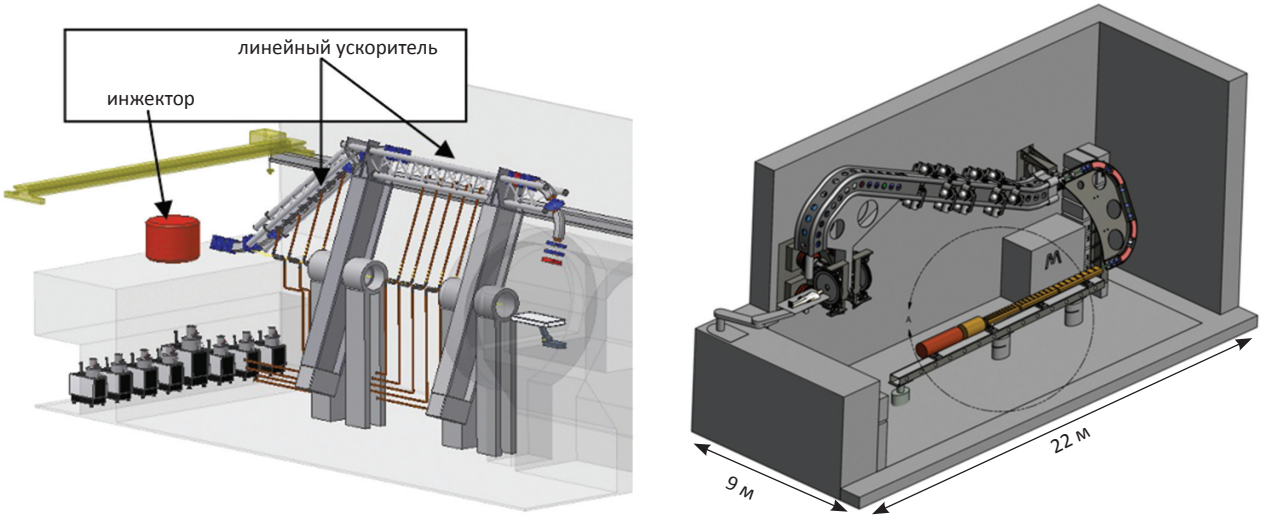


Рис. 15. Линейный ускоритель протонов, установленный на поворотной раме (слева); линейный ускоритель в комбинации с гантри (справа) [42]

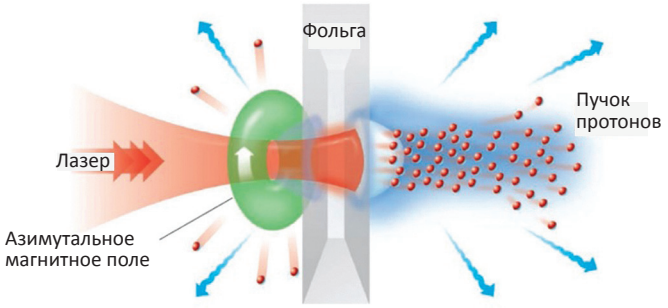
ускорения и вывода, которая достигает 200 Гц, переменную интенсивность, энергию пучка протонов до 230 МэВ, практические полное отсутствие потерь пучка и возможность изменения энергии протонов в каждом импульсе, включая или выключая определенные секции. Поэтому пропадает необходимость в деградераторах, поглотителях и замедлителях пучка протонов.

Кроме того, фонд TERA предложил и реализует проект однокабинного комплекса ПЛТ на основе ускорителя, представляющего собой комбинацию циклотрона на энергию 30 МэВ (который можно использовать одновременно и для наработки радионуклидов для ПЭТ) и линейного ускорителя с темпом набора энергии до 20 МэВ/м. Главная особенность этого проекта состоит в том, что линейный ускоритель размещен на раме гантри и фактически заменяет это громоздкое устройство (рис. 15 слева). Другой вариант совмещения линейного ускорителя протонов и гантри представлен на рис. 15 справа.

Лазерные методы ускорения

В мире ведутся активные исследования по развитию коллективных методов ускорения, в частности, созданию лазерных ускорителей протонов. В данном методе используется короткий и мощный лазерный импульс. Лазер фокусируется на тонкую твердотельную водородосодержащую мишень, при взаимодействии с которой порождается небольшой объем плазмы, из которого по направлению лазерного луча выбиваются электроны. Объемный отрицательный заряд электронов вытягивает и ускоряет положительно заряженные частицы, из которых с помощью магнитного поля выделяют протоны (рис. 16 слева). После нескольких повторений генерируется импульсный протонный пучок необходимых параметров.

Ключевое преимущество такого метода – возможность достигать высокого темпа ускорения, на 3–4 порядка большего, чем при использовании классических методов ускорения. К другим достоинствам метода относятся компактность и меньшая стоимость оборудо-



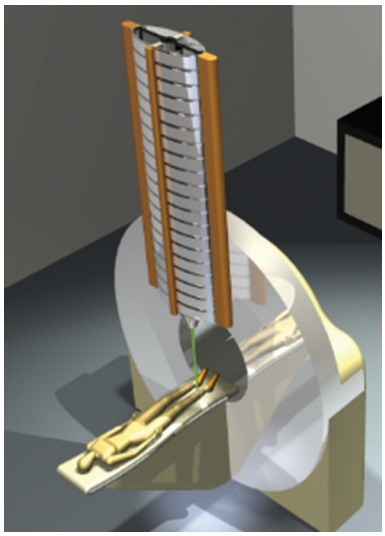


Рис. 16. Лазерные методы ускорения: принципиальная схема получения пучка протонов в фокусе лазера (слева) [43]; макет ускорителя с диэлектрическими стенками, установленный на гантри (справа)

вания. Поэтому использование лазерных ускорителей в медицинских целях было бы весьма перспективным и смогло бы значительно снизить стоимость центра ПЛТ [44]. Основные проблемы таких ускорителей – низкие конечные энергии частиц, недостаточная для использования в ПЛТ интенсивность протонного пучка (вследствие низкой частоты следования импульсов лазера, которая составляет один импульс за десятки минут), а также большой разброс энергий ускоряемых частиц.

Ускоритель с диэлектрическими стенками

Идея построения линейного ускорителя с диэлектрическими стенками основана на изобретении высокоградиентного изолятора, который в отличие от обычного разбивается на гораздо большее число слоев, представляющих из себя диэлектрик с напыленными на обе стороны слоя металлическими поверхностями [45]. Каждый слой в таком изоляторе выдерживает высокое напряжение, поскольку ответственные за пробой автоэмиссионные электроны в таком изоляторе не попадают на его внутреннюю поверхность. В результате вторичная электронная эмиссия с поверхности изолятора отсутствует, заряды не накапливаются, и электрическая прочность возрастает. В силу малых габаритов может быть реализована конструкция, обеспечивающая поворот ускорителя вокруг больного, как показано на рис. 16 (справа). Чтобы получить энергию 250 МэВ, нужно построить секции длиной всего 2,5 м.

Ускоритель с постоянным магнитным полем и переменным градиентом

Упомянем ускоритель еще одного типа, который может найти применение в ПЛТ. Это ускоритель с фиксированным значением магнитного поля и с переменным его градиентом. За счет расположения дефокусирующих и фокусирующих поворотных магнитов, то есть использования так называемой знакопеременной или сильной фокусировки, в значительных пределах изменения энергии ускоряемых частиц удается обеспечить их движение по круговым орбитам с небольшими отклонениями от некоторой центральной орбиты. Сохраняя простоту конструкции, присущую циклотрону, ускорители такого типа позволяют прекратить ускорение протонов при достижении ими требуемой энергии и направить их по каналам транспортировки к облучательным устройствам. Для снижения веса ускорителя планируется применить сверхпроводящие магниты [46].

Ускоритель антипротонов

Также следует отметить возможное использование пучка антипротонов. Ускоренные антипротоны, обладая высокими ЛПЭ и ОБЭ, могут быть использованы для лечения радиорезистентных опухолей [47, 48].

Совмещение наработки радионуклидов и протонной терапии

В России ведутся работы по модификации специализированного циклотрона Ц-80 для использования в протонной терапии. Данный ускоритель, введенный в эксплуатацию в ПИЯФ для наработки радионуклидов [24], способен независимо выводить два пучка протонов разной интенсивности, т.е. может одновременно работать как генератор радионуклидов, а также как источник протонов для целей терапии онкоофтальмологических заболеваний.

Из приведенных примеров видно, что мировое сообщество стремится разработать дешевое оборудование для ПЛТ, используя самые современные достижения науки, чтобы лечение с помощью такого оборудования стало высокодоступным.

Заключение

В настоящее время протонная терапия в мире быстро развивается. Каждый год строятся новые протонные центры в развитых и развивающихся странах. С каждым годом все большее число коммерческих компаний и научных институтов включаются в этот высокотехнологический сектор. Ученые из различных областей физики и медицины совместно и активно разрабатывают и внедряют новые идеи и технологии, повышающие эффективность и качество протонной терапии, а также делающие ее менее затратной.

В последние годы основными тенденциями развития протонной лучевой терапии являются: уменьшение размеров и веса протонных установок, повсеместное использование активного сканирования узким пучком как стандартного метода доставки дозы в опухоль, сокращение времени нахождения пациентов в процедурных комнатах, использование модуляции интенсивности пучка. Осуществляется переход от строительства многокабинных центров ПЛТ с годовым потоком около 1 тыс. пациентов (вследствие их высокой стоимости и проблемы обеспечения полной загрузки пациентами), к созданию малогабаритных однокабинных комплексов с годовым потоком в несколько сотен человек.

Несмотря на активную деятельность в продвижении и популяризации протонной терапии, за исключением Европы, Америки и Японии она все еще остается недоступным методом для большинства пациентов онкологических клиник. Остро сказывается как недостаток центров ПЛТ, цена за курс лечения, отсутствие специалистов в этой области, так и отношение большинства клиницистов к ПЛТ, как к экспериментальному методу лечения.

В России протонная терапия пока не получает должной поддержки со стороны государства, несмотря на огромный потенциал и большой опыт, наколенный за полвека использования метода. Последний открытый протонный центр является частным, а единственный отечественный производитель оборудования для

ПЛТ существует только за счет заграничных контрактов. Тем не менее, в нашей стране разработки и исследования в этой области продолжаются и удерживаются на уровне ведущих стран.

Для цитирования: Черняев А.П., Клёнов Г.И., Бушманов А.Ю., Пряничников А.А., Белихин М.А., Лыкова Е.Н. Ускорители протонов в лучевой терапии // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 2. С. 11–22.

DOI: 10.12737/article_5ca5a0173e4963.18268254

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 2. P. 11–22

DOI: 10.12737/article_5ca5a0173e4963.18268254

Proton Accelerators for Radiation Therapy

A.P. Chernyaev[1], G.I. Klenov[2], A.Yu. Bushmanov[3], A.A. Pryanichnikov[1,4], M.A. Belikhin[1,4], E.N. Lykova[1]

1. M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: a.p.chernyaev@yandex.ru;
2. Institute for Theoretical and Experimental Physics, Moscow, Russia;
3. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia;
4. The Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences, Protvino, Russia

A.P. Chernyaev – Head of Dep., Dr. Sci. Phys.-Math., Prof.; G.I. Klenov – Head of Dep., Dr. Sci. Tech.;
A.Yu. Bushmanov – First Deputy Director General, Dr. Sci. Med., Prof.; A.A. Pryanichnikov – PhD Student, Research Engineer;
M.A. Belikhin – PhD Student, Research Engineer; E.N. Lykova – Lecturer of Dep.

Abstract

Purpose: To make an analysis (including statistical data) of accelerator equipment for proton therapy (PT) in Russia and the world; to identify the main trends and directions of development in this area.

Material and methods: Currently, proton therapy is developing rapidly in the world. Every year new proton centers are built. The number of commercial companies and research institutes, that are included in this high-tech sector, grows every year. Physicists and doctors together actively develop and introduce new ideas and technologies that are able to increase the efficiency and quality of proton therapy and also make it less costly. This review is an analysis of both publications in refereed publications, and reports made at relevant conferences and seminars. In addition, the data presented in the review are based on the information from the companies-manufacturers of equipment for proton therapy, which is open or provided for non-commercial use, with an indication of the sources.

Results: In recent years, the main trends in the development of accelerators for proton therapy are: reducing the size and weight of machines, using of active pencil scanning as a standard method of dose delivering, reducing the time spent by patients in treatment rooms, using modulated radiation intensity in proton therapy. There is a transition from the construction of multi-cabin PT centers with an annual number of patients about 1000 people (due to their high cost and need to have an infrastructure for such big number of patients), to the creation of small-sized single-cabin complexes with an annual flow of several hundred people.

Conclusion: Despite proton therapy has a good promotion and popularization activities, it is still an inaccessible method for most cancer patients with the exception of the United States, Japan and Europe. The lack of PT centers, the price per course of treatment, the lack of specialists in this area, and the attitude of most clinicians to PT as an experimental method of treatment is acute. In Russia, proton therapy does not receive enough support, despite the enormous potential and extensive experience that has been used for half a century of using PT. The last open proton center is private, and the only local manufacturer of equipment for PT exists only thanks to foreign contracts. Nevertheless, research and development continues. Moreover, the development is equal to the level of leading countries.

Key words: *proton therapy, particle accelerators, cyclotron, synchrotron, Bragg curve*

Article recieved: 28.01.2019. Accepted for publication: 27.02.2019

REFERENCES

1. Bragg WH, Kleeman R. On the Ionization Curves of Radium. Phil. Mag. 1904;8:726-38.
2. Wilson RR. Radiological use of fast protons. Radiology. 1946;47:487-91.
3. Hewitt HB. Rationalizing radiotherapy: some historical aspects of the endeavour. Br J Radiol. 1973 Oct; 46(550):917-26.
4. Tobias CA, Anger HO, Lawrence JH. Radiological use of high energy deuterons and alpha particles. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1952 Jan;67(1):1-27.
5. Ashikawa JK, Sondhaus CA, Tobias CA, Kayfetz LL, Stephens SO, Donovan M. Acute effects of high-energy protons and alpha particles in mice. Radiat Res Suppl. 1967;7:312-24.
6. Lawrence JH. Proton irradiation of the pituitary. Cancer. 1957 Jul-Aug;10(4):795-8.
7. Tobias CA, Lawrence JH, Born JL, McCombs R, Roberts JE, Anger HO, et al. Pituitary irradiation with high energy proton beams: a preliminary report. Cancer Res. 1958;18:121-34.
8. Larsson B, Leksell L, Rexed B, Sourander P. Effect of high energy protons on the spinal cord. Acta Radiol. 1959 Jan;51(1):52-64.
9. Leksell L, Larsson B, Andersson B, Rexed B, Sourander P, Mair W. Lesions in the depth of the brain produced by a beam of high energy protons. Acta Radiol. 1960 Oct;54:251-64.
10. Larsson B. Blood vessel changes following local irradiation of the brain with high-energy protons. Acta Soc Med Ups. 1960;65:51-71.
11. Kjellberg RN, Koehler AM, Preston WM, Sweet WH. Stereotaxic instrument for use with the Bragg peak of a proton beam. Confin Neurol. 1962;22:183-9.
12. Dzhelepov VP, Savchenko OV, Komarov VI, Abasov VM, Goldin LL, Onossovsky KK, et al. Use of USSR proton accelerators for medical purposes. IEEE Trans Nucl Sci. 1973;20:268-70.
13. Dzhelepov VP, Komarov VI, Savchenko OV. Development of a proton beam synchrocyclotron with energy from 100 to 200 MeV for medico-biological research. Med Radiol. 1969;14(4):54-8. (Russian).
14. Khoroshkov VS, Barabash LZ, Barkhudarian AV, Gol'din LL, Lomanov MF, Pliashkevich LN, et al. A proton beam accelerator ITEF for radiation therapy. Med Radiol. 1969 Apr; 14(4):58-62. (Russian).
15. Abrosimov NK, Gavrikov YA, Ivanov EM, Karlin DL, Khanzadeev AV, Yalynych NN, et al. 1000 MeV Proton beam therapy facility at Petersburg Nuclear Physics Institute Synchrocyclotron. J Phys Conf Ser. 2006;41:424-32.
16. The Particle Therapy Co-Operative Group, PTCOG. https://ptcog.ch.

17. Dr. Berezin Medical Institute, Proton Therapy Center. https://protherapy.ru.
18. Siserson J (Ed) Particles Newsletter PTCOG (6). 1990.
19. Klenov GI, Khoroshkov VS. Hadron therapy: history, status, perspectives. Advances in Physical Sciences. 2016;186(8):891. (Russian).
20. World Health Organization, http://who.int/cancer.
21. Savchenko OV. 40 years of proton therapy on synchrocyclotron and Phasotron of JINR. Med Phys.2007;3:60-7. (Russian).
22. Amaldi U, et al. Review accelerators for hadrontherapy: From Lawrence cyclotrons to linacs, 2010.
23. Kostormin SA, Syresin EM. Trends in accelerator technology for hadron therapy. Particles and Nuclei, Letters in EPAN. 2013;10(№7/184):1346-75. (Russian).
24. HEPD NRC "Kurchatov Institute" – PNPI http://hepd.pnpi.spb.ru. (Russian).
25. Slater JM, Archambeau JO, Miller DW, Notarus MI, Preston W, Slater JD. The proton treatment center at Loma Linda University Medical Center: rationale for and description of its development. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992;22:383-9.
26. Baldev Patyal. Proton Therapy QA & Operations Loma Linda University Medical Center.
27. Kiyomitsu Kawachi. Current Status of Particle Therapy Facilities in Japan. PTCOG meeting, Nov. 2001, Tsukuba, Japan.
28. Pryanichnikov AA, et al. Status of the Proton Therapy Complex Prometheus. In Proc. RUPAC'18, Protvino, Russia, Oct 2018, 135-8.
29. Pryanichnikov AA, Sokunov VV, Shemyakov AE. Some results of the clinical use of the proton therapy complex "Prometheus". Physics of Particles and Nuclei Letters, 2018;15(7):981-5.
30. Balakin VE, et al. Clinical Application of New Immobilization System in Seated Position for Proton Therapy, KnE Energy & Physics. The 2nd International Symposium Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine. 2018:45-51.
31. Protom LTD http://protom.ru.
32. ProTom International http://protominternational.com.
33. Ion Beam Applications http://iba-protontherapy.com.
34. Varian Medical Systems http://varian.com.
35. Mevion Medical Systems http://mevion.com.
36. Sumitomo Heavy Industries http://www.shi.co.jp.
37. Marco Schippers PSI's SC cyclotron "COMET" for proton therapy, PSI – JUAS, Febr 28, 2013.
38. Ugo Amaldi Hadrontherapy and its Accelerators. II Technische Universitat Munchen and TERA Foundation. EPFL. 29.11.12.
39. Degiovanni P, Stabile D, Ungaro. LIGHT: a linear accelerator for proton therapy. In: NAPAC2016, Chicago, IL, USA, 2016.
40. Ivanisenko Y. LIGHT Proton Therapy Project. In: Libera workshop 2018.
41. Advanced Oncotherapy https://avoplc.com/
42. Benedetti S, Grudiev A, Latina A. High gradient linac for proton therapy. Phys. Rev. Accel. Beams. 2017;20.
43. Dunne M. Laser-Driven Particle Accelerators. Science. 2006;312(5772):374-6.
44. Bulanov SV, Khoroshkov VS. Possibility to use laser accelerators in proton therapy. Plasma Physics Reports. 2002;28(5):493-6 (Russian).
45. Caporoso GJ, Chen YJ, Sampayan SE. The Dialecktric Wall Accelerator, LLNL-JRNL-416544, September 3, 2009.
46. Peach K, Cobb J, Sheehy SL. Pamela overview and status. Proceedings of IPAC'10, Kyoto, Japan: 112-4.
47. Baur G, et al. Production of Antihydrogen. Physics Letters. B 1996;368(3):251.
48. Gray L, Kalogeropoulos TE. Possible biomedical applications of antiproton beams: focused radiation transfer. Radiat Res. 1984:246-52.

For citation: Chernyaev AP, Klenov GI, Bushmanov AYu, Pryanichnikov AA, Belikhin MA, Lykova EN. Proton Accelerators for Radiation Therapy. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(2):11-22. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5ca5a0173e4963.18268254