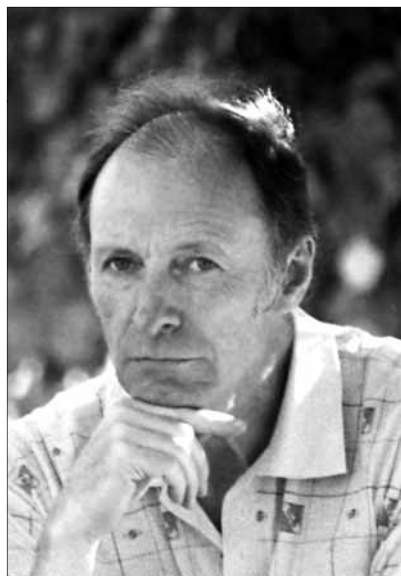


АДРОННАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: В МИРЕ, ЕВРОПЕ, РОССИИ И САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ



Г.А.Феофилов, к.ф.м.н., заведующий лабораторией физики сверхвысоких энергий НИИ физики им. В.Фока С.-Петербургского государственного университета, член Совета международного научного эксперимента ALICE по исследованию кварк-глюонной плазмы на Большом Адроне Коллайдере в ЦЕРНе (Женева), член Научного совета европейского проекта ENLIGHT++ (Европейская исследовательская сеть центров терапии на основе легких ионов - European Network for Research in Light Ion Therapy)

Ю.С.Кудрявцев, к.т.н., член-корр.АМТН, начальник научно-инновационного отдела СПб ГУПТП «Медтехника», главный специалист по медицинскому оборудованию Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, член комиссии по разработке концепции развития системы радиоизотопной диагностики.

Введение

В большинстве развитых странах, в том числе и в России, онкологические заболевания стоят по числу уносимых жизней на 2-м месте после сердечно-сосудистых с устойчивой тенденцией к росту. По данным Всемирной Организации Здравоохранения – ВОЗ (World Health Organization - WHO), в ближайшие 20 лет ожидается увеличение числа онкологических заболеваний во всем мире на 50%. Уже сегодня каждая 3-я семья рискует встретиться в той или иной степени с данной проблемой.

Как хорошо известно, методики ранней диагностики и лучевого лечения злокачественных опухолей, в основе которых лежат результаты и методы ядерной физики, достижения ускорительной техники, электроники и разработки детекторов для физики высоких энергий, остаются основным инструментом современной мировой онкологии. При этом обеспечивается наиболее разумное сочетание традиционной радиотерапии, химиотерапии и хирургии.

По данным ВОЗ, в лучевой терапии нуждаются до 70% онкологических больных. К сожалению, высокая стоимость требуемого высокотехнологичного оборудования ограничивает реальные возможности практической медицины в нашей стране. По имеющимся сведениям, в среднем по России лучевое лечение получают лишь 30% пациентов. При этом, как ни парадоксально, Санкт-Петербург, являясь вторым по величине и научно-техническому потенциалу регионом России, существенно отстает в этом отношении даже от среднероссийских показателей: в нашем городе этот показатель не превышает 15-20%. Это во многом связано с экономическими трудностями предыдущего переходного периода, приведшими к тому, что при нормативной потребности региона в 25-30 установках лучевого лечения опухолей в настоящее время имеется только 13, включая изношенное и морально устаревшее оборудование региональных учреждений здравоохранения и оборудование, имеющееся в клиниках федеральных

институтов. Не лучше обстоит ситуация и с системой радионуклидной (радиоизотопной) диагностики - одним из самых эффективных направлений ранней диагностики, ранее созданной и успешно развивавшейся в нашем городе, а сегодня находящейся на грани исчезновения.

В результате эффективную медицинскую помощь ежегодно недополучают несколько тысяч онкологических больных Санкт-Петербурга.

Строительство до сих пор отсутствующей в нашем городе онкологической больницы, начатое в пос. Песочный около 20-ти лет назад, было заморожено, и ввод ее первой очереди ожидается не ранее 2008 года. Но даже ее ввод в эксплуатацию не позволит удовлетворительно решить проблему, т.к., с одной стороны, за годы, прошедшие с момента ее проектирования, существенно увеличилась онкологическая заболеваемость, и предусмотренных в строящихся очередях больницы каньонов для установки оборудования лучевой терапии уже

недостаточно, а с другой - появились более эффективные лечебные методики, которые не были предусмотрены в проекте. Если не изменить существующее положение дел, то после долгожданного ввода в эксплуатацию больницы будет оснащена отнюдь не передовыми медицинскими технологиями, а теми, которые сегодня для развитых стран уже устарели. Иначе говоря, при сложившейся ситуации мы «глядим в светлое будущее», которое для современной медицины уже стало прошлым.

Совершенно очевидно, что выходом из этого тяжелого положения является скорейшее внедрение в Санкт-Петербурге и Северо-Западном регионе самых современных методов лечения и ранней диагностики онкологических заболеваний на основе новых технологий, предложенных фундаментальной наукой и уже апробированных в ряде развитых стран. При этом развитие новейших технологий может проходить только на основе поддержки и сохранения накопленного опыта наряду с расширением количества действующих в регионе установок для рутинной лучевой терапии злокачественных опухолей. Только комплексное решение проблемы: организация массового обследования и ранней диагностики, обновление и расширение парка устаревшего оборудования лучевой терапии вместе с внедрением и развитием новых методик - позволит снизить уровень смертности от онкологических заболеваний и обеспечит потребности тысяч пациентов Северо-Запада России в эффективном лечении на несколько десятилетий вперед.

Традиционная и адронная терапия

Принцип традиционной лучевой терапии (радиотерапии) основан на различной способности к восстановлению молекул ДНК после облучения у здоровых и у раковых клеток. Повреждения ДНК могут быть вызваны ионизирующими излучениями того или иного сорта прямым или косвен-

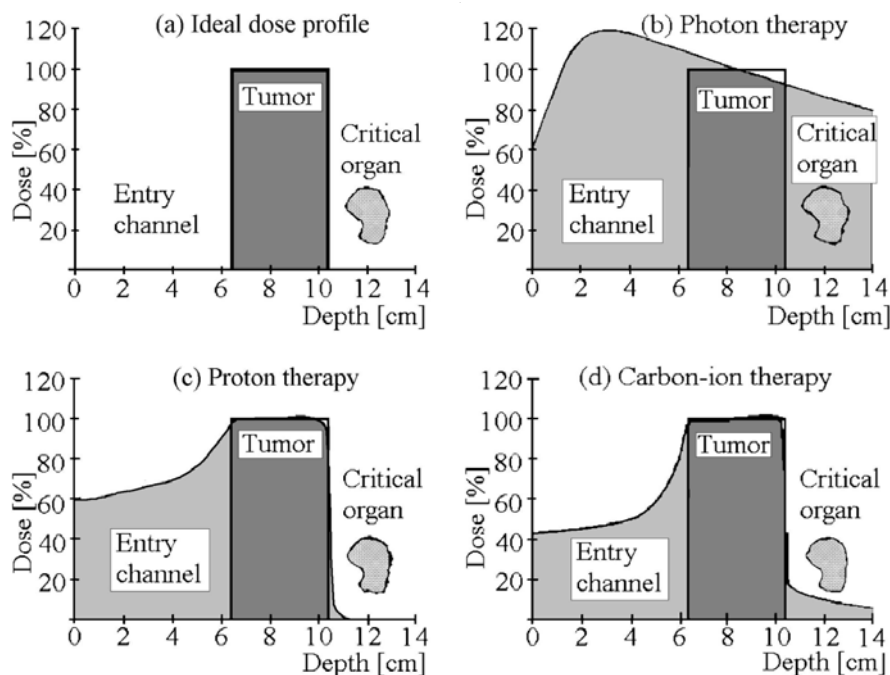


Рис.1. Сравнительные распределения доз облучения по глубине тканей. Идеальный вариант профиля дозы с облучением только зоны расположения опухоли (а), рутинные методики радиотерапии (гамма-облучение) (б), сканирование объема опухоли протонным пучком с использованием пика Брега (с) и пучком ускоренных ионов углерода-12 (д). Серым выделены области дополнительного облучения (из материалов доклада P.J. Bryant, CERN, Switzerland, Technological developments in hadron therapy', Rev. Sci. Instrum., Vol. 73, No. 2, Part II, Feb. 2002, p688-692).

ным способом. Основным механизмом является ионизация молекул воды, приводящая к образованию чрезвычайно химически активных свободных радикалов, которые затем и повреждают ДНК. При традиционной радиотерапии (характеризуемой относительно малыми потерями на ионизацию при прохождении излучения через живую ткань) преимущественно происходят однократные повреждения спирали ДНК, которые довольно быстро «залечиваются» у нормальных клеток. Больные клетки не обладают этой способностью в той же степени, и их регенерация замедляется либо вовсе прекращается. При этом насыщение тканей опухоли кислородом позволяет «фиксировать» повреждения ДНК и дополнительно повышает эффективность метода. Однако кисло-

родный фактор иногда может быть и одним из ограничений радиотерапии: ряд опухолей оказываются слабо чувствительными к гамма-облучению (радиорезистентные опухоли).

Идеальная терапия должна воздействовать на больные ткани и совсем не затрагивать здоровые, в особенности так называемые «органы риска» (рис.1.а). Современные методики конформного гамма-облучения опухоли (IMRT - несколько полей облучения при модулировании интенсивности) обеспечивают наиболее щадящий режим для окружающих опухоль тканей (рис.1.б). Во всех случаях при традиционной радиотерапии облучение тканей ограничивается допустимым пределом дозы на критические органы, которые могут быть затронуты при лечении.

Терапия протонными (рис.1.с). и углеродными пучками (рис.1.d). признана на сегодня наиболее эффективной и самой прецизионной (точной) формой лучевой терапии глубоко расположенных опухолей, в том числе и так называемых радиорезистентных (плохо поддающихся фотонной терапии). Это связано с особым механизмом передачи энергии ускоренных частиц биологическим тканям, так называемым «пиком Брегга» (рис.2), т.е. максимальным выделением энергии в конце пробега перед остановкой иона в биологической ткани. Положение пика Брегга (глубина расположения в облучаемой ткани) зависит от энергии частиц, что дает возможность, плавно изменяя эту энергию, прецизионно сканировать облучаемую область, получая практически однородное распределение дозы облучения по облучаемому объему (опухоль) с относительно небольшим облучением окружающих здоровых тканей.

Удивительные ионы углерода-12

Терапия ионами углерода-12, обладает дополнительными преимуществами по сравнению с протонами и другими ионами. Это выделяет их применение как наиболее современный, эффективный и точный метод лучевой терапии: пик Брегга для ионов ^{12}C превосходит соответствующий протонный пик в несколько раз, при этом существенно выше оказывается и относительная биологическая эффективность (Relative Biological Effectiveness- RBE) (рис.2). Также в несколько раз меньше оказывается разброс отклонений от цели для данного «снаряда». Таким образом, ядра углерода являются удивительными частицами, которые обладают свойствами терапевтических излучений в начале пробега через живую ткань и вдруг превращаются в «хирургические частицы» в области опухоли.

Таким образом, применение ионов углерода в лучевой терапии несет

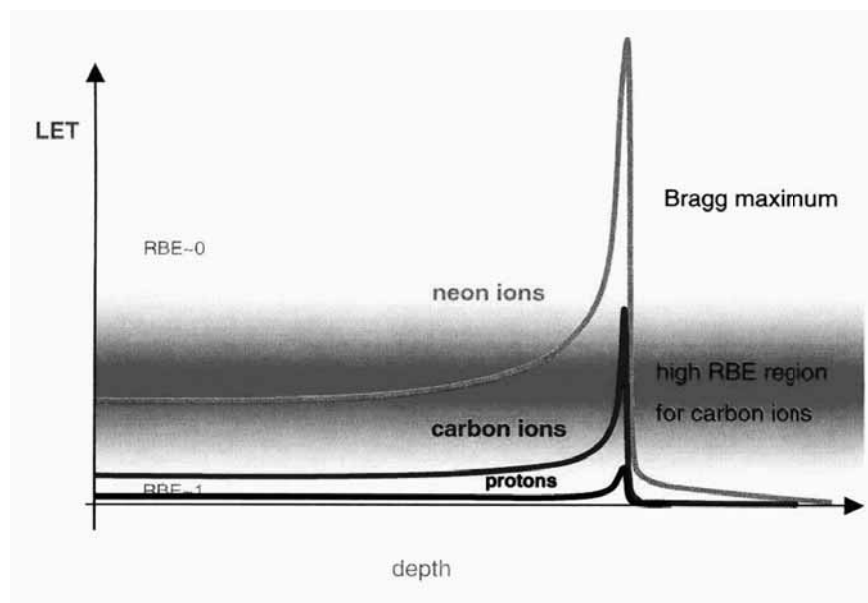


Рис.2. Передача энергии (LET) ионизирующими излучениями биологическим тканям как функция глубины проникновения (depth). Пик Брегга для протонов и ионов ^{12}C и ^{22}Ne . Красной широкой полосой отмечена область больших значений «относительной биологической эффективности» - RBE~3 для ядер углерода ^{12}C в пике Брегга.

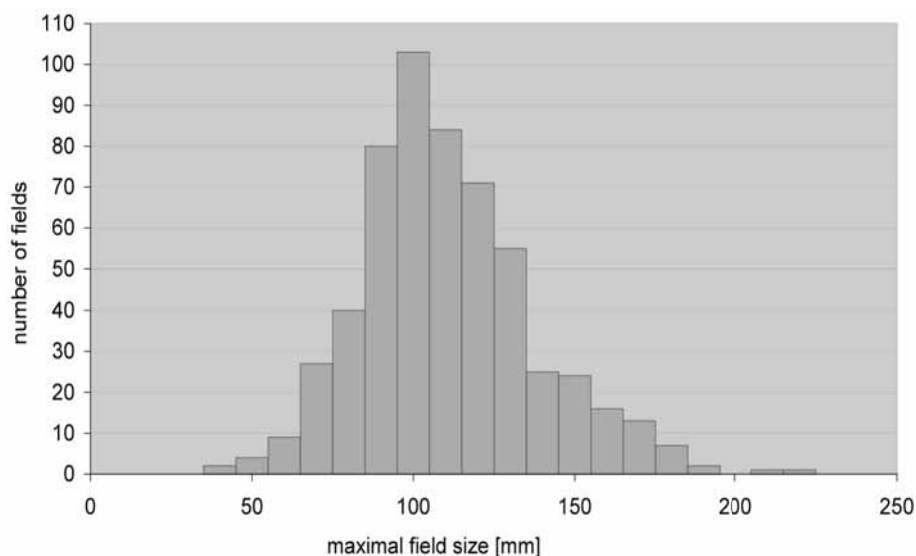


Рис.3. Размеры полей облучения (по данным Т. Nishio, Протонный центр NCC, Kashiwa (Japan), Размеры 564 полей для 230 пациентов, 2003 год.

следующие уникальные преимущества:

(1) быстро движущиеся ионы можно легко сформировать в хорошо направленные узкие пучки, проникающие в живую ткань на необходимую глубину, которая зависит от выбора энергии пучка.

(2) максимальное повреждение клеток происходит в тканях опухоли, при этом живые ткани, расположенные рядом с опухолью, практически не затрагиваются;

(3) проникновение ионов углерода проходит почти без рассеяния, и можно точно нацеливать их на нужное место. Обеспечивается контролируемое сканирование пучка ионов по всей опухоли даже в случае ее глубокого расположения. При этом точность контроля места остановки иона (положения пика Брега) составляет 1 мм.;

(4) «кислородный эффект» в случае ионов углерода не важен. Происходят многократные двойные разрывы двойной спирали ДНК, после которых шансов на выживание у клеток опухоли не остается.

Использование адронной терапии стало возможным вследствие достижений ядерной физики и физики высоких энергий, стимулировавших на протяжении второй половины 20 века развитие ускорительной техники, разработку новейших уникальных детекторов, вычислительных систем и информационных технологий для нужд фундаментальной науки.

Развитие центров протонной и углеродной терапии в мире

В настоящее время в Европе совместными усилиями нескольких стран и при общей координации крупнейшей в мире научной лаборатории - Европейского Центра Ядерных Исследований (ЦЕРН) - создается международная исследовательская сеть новейших центров адронной

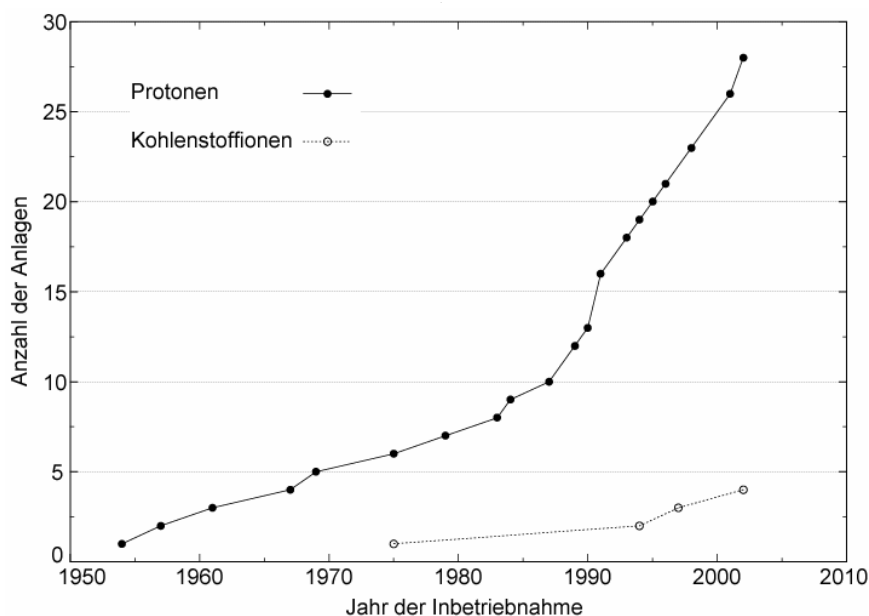


Рис.4. Динамика роста числа центров протонной (темные кружки) и углеродной (светлые кружки) терапии в мире (из доклада Е.Грисмайера, MedAustron, Austria, ENLIGHT meeting, 2005).

терапии (ENLIGHT), призванная обеспечить высокоэффективное и быстрое лечение онкологических пациентов. Под термином «адронная терапия» в широком смысле подразумевается применение для лечения пучков ускоренных тяжелых частиц - адронов, к которым относятся протоны, нейтроны, мезоны, однако на сегодняшний день принято включать в данное понятие только протоны и ионы атомов некоторых химических элементов (гелий, углерод, неон, аргон).

Что может дать врачам - радиотерапевтам новейшая методика адронной терапии? Во-первых, возможность эффективного лечения ряда неоперабельных радиорезистентных опухолей. Во-вторых, универсальный высокоточный инструмент, который позволит в сочетании с современными диагностическими методиками существенно повысить пропускную способность онкологических клиник. Один из примеров возможности использования различных полей облучения при протонной терапии приведен на рис.3. При адронной терапии планирование

облучения, контроль сканирования опухоли в процессе сеанса, включая отслеживание возможных смещений опухоли, достигаются на основе современных диагностических систем и соответствующего программного обеспечения.

К числу опухолей, для лечения которых наиболее пригодна адронная терапия, относятся опухоли головы (sarcomas, pituitary adenomas, acoustic schwannoma, meningioma), опухоли печени (liver), поджелудочной железы (pancreas), желчных протоков (bile-ducts), а также органов малого таза (rectum, prostate and cervix uteri), области грудной клетки thorax (lung легкие and esophagus пищевод), опухолей крестцовой области, позвоночника (sacral tumors or tumors close to the spinal cord) и некоторые опухоли груди. Первый опыт использования протонных пучков в клинических условиях стартовал в 1990 году в медицинском центре протонной терапии в университете Loma Linda, в Южной Калифорнии (США). К 1996 году через центр прошло 1262 пациента (почти 60% из них с аденокарциномой простаты). За все годы

центр принял более 10000 пациентов со следующими показаниями: опухоли мозга и позвоночника (Isolated brain metastases, Pituitary adenomas, Arteriovenous malformations-AVMs), опухоли основания черепа (Meningiomas, Acoustic neuromas, Chordomas and chondrosarcomas), глаза (Uveal melanomas, Macular degeneration), головы и шеи (Nasopharynx, Oropharynx), груди и живота (Medical inoperable non-small-cell lung cancer, Chordomas and chondrosarcomas), малого таза (Prostate, Chordomas and chondrosarcomas), опухоли у детей (Brain, Orbital and ocular tumors, sarcomas of the base of skull and spine).

Ионная терапия радиорезистентных опухолей как альтернатива хирургическим методам лечения показана значительной части онкологических больных. По данным исследований, проведенных в Италии, ожидается, что ежегодно 9000 пациентов могут быть направлены на протонную терапию, 4000 человек могут быть направлены на специализированную ионную углеродную терапию (саркома головы, шеи и опухоли простаты). Лечение адронной терапией занимает от одного дня до 7 недель. По статистическим данным США, в настоящее время протонная терапия стоит дороже, чем традиционные методы лучевой терапии (в силу пока еще ограниченной доступности), но дешевле, чем хирургические.

Динамику развития центров протонной и углеродной терапии в мире иллюстрирует рис.4. Как мы видим, число протонных центров приближается в настоящее время к 30 и уже несколько лет работают 3 новейших медицинских центра адронной терапии с использованием ионов углерода.

В развитых странах новым методам лучевой терапии оказывается плановая государственная поддержка. С 1992 года исследовательские медицинские пучки ионов углерода применяются для лечения пациентов в Германии. Два современных центра адронной терапии на основе пучков ядер углерода работают уже несколько лет в Японии, и планируется создание

новых. Уже начато строительство 2-х новых высокотехнологичных центров адронной терапии в Германии и Италии. Первые пациенты в этих центрах появятся в 2007 году. Еще 2 центра находятся в стадии проектирования при выделенном национальном финансировании (в Австрии и Франции). Проектируется создание таких центров в Китае, Бельгии и в Швеции. Каждый из таких центров предназначен для региона примерно с 10-миллионным населением (что приблизительно соответствует населению Северо-Западного региона России).

Как уже говорилось выше, речь идет о применении высоких технологий и ускорительной техники для точнейшей, бескровной радиохирургии разнообразных локализованных, в том числе неоперабельных, новообразований. При использовании легких ускоренных ионов, которые останавливаются непосредственно в опухоли, производя максимальные разрушения именно больных клеток, число сеансов облучения может сокращаться всего до 10 и менее (есть данные по применению 1 - 2-х сеансов вместо используемых сегодня 30 - 40 при традиционной радиотерапии).

Адронная терапия в России

В России на сегодняшний день осуществляется протонная терапия в трех научных физических центрах. Ведущим центром адронной терапии в России является ИТЭФ, в котором используются протонные пучки с энергией 70-200 МэВ. К 2001 году там прошли облучение около 3500 пациентов. В Дубне (ОИЯИ) используется протонный пучок синхротрона с энергией 680 МэВ с системой сброса энергии пучка до 200 МэВ. Всего в Дубне было облучено 84 пациента. В ПИЯФ (г.Гатчина) используется протонный пучок с энергией 1000 МэВ для облучения напролет. С 1975г. по настоящее время через протонное облучение в ПИЯФ прошел 1281 человек.

Вопросы развития в России лучевой и протонной терапии с использо-

ванием пика Брэгга недавно рассматривались в Росатоме на заседании научно-технического совета № 5: «Протонная лучевая терапия в мире и в России – проблемы, технологии, перспективы». Губернатором Московской области принято решение о финансовой поддержке работ по созданию Центра протонно-ионной лучевой терапии (ЦПИЛТ) на базе крупнейшего ускорительного комплекса в Протвино. При поддержке правительства Москвы начаты работы по проектированию центра протонно-лучевой терапии (ПЛТ) под руководством ИТЭФ на базе городской клинической больницы им. С.П.Боткина. Ведутся работы по созданию ПЛТ на базе линейного протонного ускорителя в ИИЯ РАН (Троицк, Мос.обл.). В физико-техническом центре Физического института им. П.Н.Лебедева (Протвино, Мос.обл.) при поддержке правительства Московской области ведутся работы по созданию компактного комплекса ПЛТ при городской больнице на основе специализированного синхроциклотрона. Ведутся работы в ОИЯИ (г.Дубна, Мос.обл.), подписано соглашение о строительстве центра в Нижнем Новгороде. Это показывает, что в Московском регионе и в Нижнем Новгороде уже принимаются действенные меры для скорейшего внедрения новейших методов лучевой терапии.

Высокотехнологичный центр лучевой терапии и диагностики для Санкт-Петербурга и Северо-Запада

Вопросы повышения эффективности лечения онкологических заболеваний не менее актуальны и для Северо-Запада России. Имеющийся многолетний опыт совместной работы НИИ физики им.В.А.Фока Санкт-Петербургского государственного университета и Центрального конструкторского бюро машиностроения (ЦКБМ, МинАтом) по разработке двух центральных систем уникального международного научного эксперимента ALICE в ЦЕРНе, практический опыт НИИЭФА в создании ускорительных и диагностических

комплексов, опыт ЦКБМ в проектировании сложных инженерных систем для российской атомной промышленности, практический опыт диагностики НИИ гигиены и профпатологии человека (НИИ ГПЭЧ), опыт ПИЯФ и ЦНИРРИ по протонной и лучевой терапии в Санкт-Петербурге позволили сформулировать предложения по созданию в Санкт-Петербурге высокотехнологичного центра лучевой терапии. Данный центр, располагающийся непосредственно рядом с онкологической больницей в пос. Песочный, мог бы существенно увеличить объемы и общую эффективность лечения наиболее тяжелых форм онкологических заболеваний для жителей как Санкт-Петербурга и Ленинградской области, так и всего Северо-Западного региона России. Центр должен удовлетворить потребности региона по высокоэффективной терапии, в т.ч. неоперабельных опухолей, на несколько десятилетий вперед. При этом должны получить поддержку и дальнейшее развитие как уже существующие в Санкт-Петербурге рутинные методы радиационной терапии, так и новые высокоэффективные методики - адронная терапия, стереотаксическое протонное облучение, офтальмологические методики.

Для достижения максимальной эффективности центр лучевой терапии с необходимостью должен быть интегрирован с системой ранней диагностики. Для массовой ранней диагностики необходимо внедрение в Санкт-Петербургском регионе современных методов, основанных на фундаментальных научных разработках и на лучших достижениях медицинского приборостроения. К ним относятся, например, многофакторный спектрометрический анализ сыворотки крови, цифровые методики рентгенографии, современные позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ - современное техническое воплощение радиоизотопной диагностики), а также и новейшие информационные технологии GRID для распределенного накопления и обработки медицин-

ской диагностической информации. Последние особенно важны ввиду того, что призваны снизить рутинную нагрузку на квалифицированных медицинских специалистов при качественно новых условиях диагностики и лечения.

Уникальное положение Санкт-Петербурга как одного из ведущих мировых центров физики высоких энергий позволило еще в 80-х годах прошлого века, т.е. 20 лет назад, создать в лечебных учреждениях города действующую сеть лабораторий радиоизотопной диагностики. Большинство этих лабораторий функционируют до настоящего времени, играя значительную роль в раннем выявлении онкологических заболеваний. К сожалению, в настоящее время их диагностические возможности существенно ограничены предельным моральным и физическим износом имеющегося оборудования, требующего замены на современные ОФЭКТ (или ПЭТ) томографы. Большую роль может сыграть дооснащение лечебных учреждений цифровым рентгенографическим оборудованием (в том числе регионального происхождения, так как в нашем городе располагается одно из ведущих предприятий - производителей цифровой рентгеновской техники НИПК «Электрон») и внедрение новейших информационных GRID - технологий распределенного сбора, обработки, передачи и хранения медицинских данных. Эти технологии уже входят в повседневную практику передовых медицинских учреждений Европы. Информационные технологии GRID и MammoGRID, используемые в качестве основного инструмента накопления, обработки и хранения медицинских изображений, должны обеспечить единую информационную базу данных всей системы ранней диагностики, лечения и сопровождения онкологических больных, унифицированную с учетом европейских стандартов. Данная распределенная база цифровых диагностических данных обеспечит для всех комплексов радионуклидной диагностики, цифровой флюорографии и маммографии связь с Центром лучевой и адронной

терапии.

При создании центра на основе строящегося госпитального комплекса в пос. Песочный могли бы наиболее эффективным способом быть использованы уже имеющиеся диагностические комплексы и лечебные помещения первой очереди строительства. А также должны быть спроектированы и созданы новые: вторая очередь, включающая как дополнительные мощности рутинных методик лучевого лечения, так и комплекс современной адронной терапии. Строительство нового комплекса создало бы оптимальные условия для резкого увеличения пропускной способности и эффективности клиники. Общая пропускная способность нового госпитального центра, включая и традиционные виды лучевой и адронной терапии, может составить 8000 - 10000 человек в год, включая специализированную и уникальную адронную терапию для 1500-2000 больных в год - последняя касается в первую очередь лечения неоперабельных радиорезистентных опухолей. При этом будет обеспечено кардинальное повышение эффективности лечения онкологических заболеваний за счет повышения доступности и качества рутинных методов лучевой терапии и возможности оказания высокоэффективной специализированной помощи на основе адронной (протонной и углеродной) терапии в совокупности с ожидаемым эффектом от развития системы ранней диагностики.

Кроме дооснащения новым современным оборудованием лучевой, в т.ч. адронной терапии, и развития системы ранней диагностики, проект предусматривает модернизацию и использование для лучевой терапии онкологических больных существующего исследовательского синхротрона ПИЯФ (г. Гатчина), что обеспечит, наряду с освоенной там уникальной методикой стереотаксического протонного облучения, и дополнительные возможности лечения пациентов. Также предусмотрено завершение строительства начатого в ПИЯФ нового ускорителя - циклотрона на 90 МэВ для лечения онкологи-

ческих заболеваний в офтальмологии, что представляет собой уникальный высокоэффективный безоперационный метод, потребность в котором в России чрезвычайно высока.

Имеющийся в Санкт-Петербурге опыт международного сотрудничества в развитии самых современных технологий физики высоких энергий мог бы оказать существенную помощь в скорейшем создании центра лучевого лечения опухолей, включая и развитие новейших методик адронной терапии. При поддержке наших европейских коллег и Комитета по здравоохранению еще в 2004 году были поданы предложения ряда Санкт-Петербургских институтов в Международный научно-технический центр по внедрению новейших методик ранней диагностики онкологических заболеваний и адронной терапии в Северо-Западном регионе.

В настоящее время ряд исследовательских институтов С.Петербурга участвует на инициативной основе в международном проекте ENLIGHT++, нацеленном на создание европейской сети центров адронной терапии.

Как известно, в составе приоритетного национального российского проекта «Здоровье» предусмотрено строительство 15-ти новых центров высокотехнологичной медицинской помощи. Выделение средств для Санкт-Петербурга не было запланировано, видимо в связи с тем, что в нашем городе, в отличие от многих других регионов России, уже имеются медицинские учреждения, оказывающие другие высокотехнологичные виды медицинской помощи населению. Однако очевидно, что при этом не была учтена острая нехватка высокотехнологичной помощи онкологическим больным, и в первую

очередь по применению современной лучевой терапии, что ежегодно трагически влияет на судьбы тысяч петербуржцев.

Необходимо отметить особо, что интеллектуальный потенциал физиков и инженеров, программистов, медиков и медицинских физиков, работающих в крупнейших научных и производственных организациях нашего города, является ключевой составляющей, без которой создание такого центра невозможно. Поэтому необходимость строительства такого центра в Санкт-Петербурге очевидна. Соответствующие предложения, подготовленные совместными усилиями специалистов ведущих исследовательских институтов Санкт-Петербурга совместно с онкологами и специалистами Комитета по здравоохранению, направлены в Правительство города и в настоящее время рассматриваются.