

УСПЕХИ ФИЗИЧЕСКИХ НАУКФИЗИКА НАШИХ ДНЕЙ

539.104+615

**ТЯЖЕЛЫЕ ЧАСТИЦЫ И БРЕГГОВСКИЙ ПИК
ДЛЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ*)**

*Дж. Лоуренс, К. Тобиаш, Дж. Линфут, Дж. Борн,
Э. Мануган, Дж. Лайман*

Перед обсуждением последних клинических исследований с использованием тяжелых частиц в лучевой терапии мы подведем итоги более чем двадцатипятилетнего опыта работы с ними.

В 1935 г. камера Вильсона наглядно показала, что тяжелые частицы вызывают ионизацию большей плотности, чем рентгеновские лучи. В это же время стали интересоваться биологическим действием тяжелых частиц на ткани в связи с повышенной плотностью ионизации, создаваемой ими. Мы интересовались этим еще и потому, что люди, работавшие у циклотрона, создающего нейтроны, в свою очередь производящие ионизацию с высокой плотностью, подвергались именно такому облучению. Потенциальная опасность этого облучения была неизвестна. Мы исследовали его биологическое действие^{1, 2} и обнаружили, что на единицу ионизации, произведенной в ткани, тяжелые частицы производят во много раз большее разрушающее действие, чем обычные рентгеновские или гамма-лучи при равных дозах. В связи с этим были установлены новые допустимые уровни облучения. Допустимая доза облучения для людей, работающих у циклотрона, была установлена равной одной десятой от уровня, принятого для рентгеновских и гамма-лучей. Этот стандарт сохранился до наших дней. Первые исследования показали, что биологическое действие тяжелых частиц на раковую ткань даже больше, чем на нормальную^{3, 4}. Это привело к попытке применить эти частицы для лучевой терапии рака. Однако результаты ранних исследований с нейтронами относительно низких энергий были разочаровывающими⁵ из-за сильного рассеяния и небольшой проникающей способности нейтронов. В годы войны были достигнуты большие успехи в теории ускорителей и их конструировании. Разработанные к тому времени циклотроны могли ускорять более тяжелые частицы и ядра с большим атомным номером до больших энергий^{6, 7}. Кроме большой плотности ионизации, в конце их пробега в ткани (эффект Брэгга) более тяжелые заряженные частицы имели также большую проникающую

*) John Lawrence, Cornelius Tobias, John Linfoot, James Born, Edward Manougian, John Lyman, Heavy Particles and Bragg Peaks in Therapy. *Annals of Internal Medicine* 62, вып. 2, 400 (1965). Перевод К. Д. Калантарова.

способность и меньше рассеивались. Проведенные эксперименты *in vivo* с двумя различными типами асцитных опухолей *) согласовывались с ранее полученными результатами.

Относительная биологическая эффективность (ОБЭ) на единицу дозы в районе брэгговского пика для альфа-частиц в 900 Мэв была больше, чем у рентгеновских лучей ⁸, а плотность ионизации в пике сходна с результатами, полученными с нейтронами в 1935—1938 гг. ⁴.

В опытах на коже уха кролика была показана большая ОБЭ излучений с высокой линейной потерей энергии (ЛПЭ); было показано также, что кривая доза — эффект не имеет излома ⁹. Таким образом, кроме большой ОБЭ из-за высокой плотности ионизации, частицы, которые можно получать в настоящее время, слабо рассеиваются и имеют большую проникающую способность; это дает возможность биологам и врачам не только увеличить эффект поглощенной энергии, но и сделать глубинную дозу большей по сравнению с дозой на коже. В случае рентген- и гамма-лучей ситуация противоположна. В области так называемого, брэгговского пика не только доза больше, чем на коже, но и эффект на единицу дозы больше в связи с большей плотностью ионизации. Другим возможным преимуществом этих частиц для терапии является их относительная независимость от «кислородного эффекта» **) при достаточной плотности ионизации ¹⁰⁻¹². При этом относительная аноксия ***) в ткани новообразования не является таким неблагоприятным фактором, как при обычной лучевой терапии рентген- и гамма-лучами. Другое преимущество состоит в том, что при большой плотности ионизации не происходит восстановления ткани после однократной дозы ¹³. Поэтому тяжелые частицы в течение долгого времени представляли интерес не только с точки зрения их значимости для теоретических исследований в радиобиологии, но также из-за потенциальной возможности их применения для лучевой терапии. С имеющимися энергиями можно вызывать локализованные повреждения в тканях и нервной системе с небольшим поражением в окружающих структурах. Первые опыты с использованием брэгговского пика были сделаны в 1948 г. К этому времени стало возможно пройти пучком заряженных частиц (протоны или альфа-частицы) через грудную клетку и легкие у животных и провести радиохирургическое удаление опухоли на противоположной части тела ¹⁴. Эти эксперименты были продолжены в 1960 г., за ними последовало первое применение брэгговского пика для лечения человека. С этого времени тяжелые частицы стали применять для экспериментальной терапии новообразований, метаболических и нервных болезней. Некоторые называли пучок тяжелых частиц радиохирургическим ножом, с помощью которого можно вызывать глубокое локализованное повреждение в теле с минимальным повреждением окружающих тканей. За последние 10 лет мы провели лечение более чем 325 больных с использованием тяжелых частиц для подавления функций или удаления гипофиза при лечении таких болезней, как метастазирующая карцинома грудной железы ****), диабетическая ретинопатия *****),

*) Асцитная опухоль — опухоль, клетки которой находятся во взвешенном состоянии в жидкости, находящейся в полости. (Прим. перев.)

**) «Кислородный эффект» — влияние кислорода на радиочувствительность клеток. В присутствии кислорода радиочувствительность увеличена по сравнению с радиочувствительностью в отсутствие кислорода. (Прим. перев.)

***) Аноксия — недостаточная насыщенность кислородом тканей. (Прим. перев.)

****) Карцинома грудной железы — раковая опухоль, происходящая из железистых клеток грудной железы. (Прим. перев.)

*****) Диабетическая ретинопатия — поражение сетчатки глаза, вызванное диабетом. (Прим. перев.)

акромегалия *), хромофобная аденома **), болезнь Кушинга ***) и злокачественный экзофтальм ****), а также непосредственного лечения новообразований и других болезней мягких тканей и мозга ^{15, 17-22}. Первое использование тяжелых частиц в медицине относится к больному с поздней стадией метастазирующей карциномы груди ^{15, 17, 18}. Все такие больные (к настоящему времени их уже 167) прошли предварительную обычную терапию, включая хирургическое, радиологическое и гормональное лечение и находились либо в терминальной стадии, либо болезнь очень быстро развивалась, несмотря на все виды проведенного лечения. Подавление функции гипофиза у этих больных было очевидным и подтвержденным по подавлению продукции гормона в облучаемом гипофизе. Результаты были обнадеживающие и наблюдались ремиссии у 30% случаев; период ремиссии ⁵⁾ варьировал с 6 месяцев до 6 лет. Эти результаты приблизительно совпадают с результатами после хирургической гипofизэктомии ⁶⁾. Однако при терапии тяжелыми частицами больной может быть амбулаторным. Сам метод безболезнен, и нет необходимости вторгаться в череп хирургически или иглой. Было отмечено, что ремиссия или регрессия опухоли ⁷⁾ были большими у больных, которые раньше были чувствительны к эндокринным воздействиям, и у тех пациентов, которые имели метастазы в костях, где результаты были лучше, чем у больных с метастазами в мягкую ткань. Более молодые больные, у которых метастазирование происходило после диагностирования карциномы груди, были в худшем положении, чем больные с долгим периодом между диагнозом и появлением метастазов. У некоторых больных подавление функции гипофиза ухудшалось состояние.

Акромегалия является болезнью, связанной с повышенной функцией гипофиза, и до сих пор нет успешных методов ее лечения. Еще не достигнут длительный период исчезновения симптомов и признаков, и выживаемость таких больных низка ¹⁹.

В течение многих лет использовали для лечения этой болезни облучение гипофиза рентгеновскими лучами. Однако дозы при этом были ограничены из-за возможного повреждения жизненно важных окружающих тканей. В недавнее время стали использовать хирургическую гипofизэктомия ²³, внедрение радиоактивных источников в турецкое седло ⁸⁾ ²⁴ или терапию эстрогенами ⁹⁾ ²⁵. Учитывая ранее перечисленные преимущества тяжелых частиц, возможно с их помощью успешное лечение этой болезни. За последние шесть лет мы лечили 38 больных с акромегалией пучком тяжелых частиц ¹⁹; последующие наблюдения показали, что у этих пациентов имеются благоприятные изменения в состоянии здоровья как субъективного, так и объективного характера. Кроме исчезновения

*) Акромегалия — болезнь, возникающая в результате опухолевого поражения гипофиза и характеризующаяся увеличением конечностей человека и других костей (пальцы рук, ног, надбровные дуги и т. д.). (Прим. перев.)

**) Хромофобная аденома — один из типов опухоли гипофиза. (Прим. перев.)

***) Болезнь Кушинга — заболевание, связанное с нарушением функции гипофиза и характеризующееся ненормальным ожирением и размягчением костей. (Прим. перев.)

****) Болезненное состояние, развивающееся в результате поражения передней доли гипофиза и характеризующееся резким выпячиванием глазного яблока. (Прим. перев.)

⁵⁾ Ремиссия — улучшение состояния больного. (Прим. перев.)

⁶⁾ Гипofизэктомия — удаление гипофиза. (Прим. перев.)

⁷⁾ Регрессия опухоли — обратное развитие опухоли, уменьшение ее. (Прим. перев.)

⁸⁾ Турецкое седло — анатомическое название участка основной кости черепа. (Прим. перев.)

⁹⁾ Терапия эстрогенами — терапия женскими половыми гормонами. (Прим. перев.)

головных болей, повышенной потливости, летаргии, чувствительности к внешней температуре, типичная для акромегаликов грубость лица стала менее заметна. Предполагается, что все эти изменения происходят в мягких тканях. Однако заметны и изменения в скелете при сравнении рентгенограмм рук и ног, на которых видно уменьшение величины трубчатых костей. Ненормальный метаболизм глюкозы у этих больных улучшился к концу терапии.

Имеется три процента больных с начальным диагнозом диабета, которые после терапии могли прекратить применение противодиабетических средств и находятся в хорошем состоянии. Есть девять пациентов с патологической сахарной кривой, которая стала нормальной после лечения. Один пациент с кардиомегалией умер через 3,5 года после лечения сердечной недостаточности тяжелыми частицами. Этот первый больной с акромегалией, которого лечили с помощью тяжелых частиц, получил на гипофиз 4000 рад. Данная доза в настоящее время считается недостаточной. Кроме этого больного, ни один из больных не умер. Акромегалия является болезнью с относительно коротким средним сроком жизни больного. Мы теперь надеемся, что после нашего лечения срок жизни больных увеличится до нормального.

Производилась полная или частичная гипофизэктомия с помощью пучка альфа-частиц с целью подавления прогрессирующей диабетической ретинопатии у 100 больных²⁰. Наблюдалось уменьшение потребности в инсулине и понижение продукции гормона в органе, который был поражен болезнью, после подавления функции гипофиза. Фотографирование сетчатки у каждого пациента производилось до облучения и периодически после него для оценки результатов. При этом наряду с улучшением зрения обычно наблюдалось и улучшение рисунка сетчатки. Изменения в течении болезни после облучения оценивались у 89 больных на протяжении достаточного периода. У 36 больных отмечена стабилизация зрения и ретинопатии, а у 14 — улучшение зрения и уменьшение ретинопатии. Показателями объективного улучшения, проявляющегося на уровне глаза, были уменьшение числа кровоизлияний, микроаневризм, васкуляризации и эксудата. Если имел место пролиферирующий ретинит*), то мы избегали применения подавления гипофиза у таких пациентов. Мы наблюдали также группы контрольных больных, не получавших терапию, подавляющую гипофиз. Развитие болезни у таких больных без терапии шло очень быстро²⁶⁻²⁸.

Болезнь Кушинга часто является результатом увеличения секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) в передней доле гипофиза. Мы применяли в данном случае тяжелые частицы для подавления функции гипофиза с целью уменьшения симптомов болезни. Мы лечили таким путем семь больных²¹. Двум терапия уже окончена, все больные имеют заметное улучшение с исчезновением симптомов Кушинга и уменьшением метаболических нарушений.

Первое применение пика Брэгга для лечения опухолей человека относится к январю 1960 г.¹⁵. Больная женщина 43 лет подверглась облучению гипофиза в 1958 г. тяжелыми частицами по поводу диссеминирующей карциномы грудной железы с хорошей ремиссией. К 1960 г. у нее развилось поражение в правой дельтовидной мышце. Было решено лечить это поражение прямым путем, используя пик Брэгга у альфа-частиц. Было дано 2500 рад общей дозы за 5 сеансов в течение 7 дней. Ввиду большей ОБЭ такая доза более эффективна, чем при обычной рентгенотерапии.

*) Проллиферирующий ретинит — поражение сетчатки, характеризующееся делением соединительно-тканевых клеток. (Прим. перев.)

Пучок был изменен таким образом, что максимум дозы был под кожей. Вглубь на 2,2 см от кожи и 0,5 см от поверхности кости никакого облучения не было. Доза на коже была равна 1,3 от дозы в опухоли. Больная переносила терапию очень хорошо, и через три месяца после облучения наблюдалось легкое затвердевание в облученной области без остаточных масс опухоли. Кожная реакция на облучение отсутствовала. С этого момента мы использовали пик Брегга для непосредственной терапии опухолей мягких тканей и мозга^{15, 29}. Наибольшее число больных, подвергавшихся лечению, составляли больные с опухолями мозга и других локализаций, а также с болезнью Паркинсона*). Для оценки результатов лечения потребуются долгие годы наблюдений и исследований. В то же время большая ОБЭ, отсутствие рассеяния в пике Брегга и уменьшенный кислородный эффект дают основание надеяться, что лечение злокачественных поражений и других опасных патологий даст хорошие результаты. Совсем недавно, в 1962 г., шведские исследователи начали использовать данный метод лечения³⁰ и обнаружили, что однократная доза в 3000 рад вызывает, по-видимому, регрессивные явления в опухоли матки без какого-либо серьезного поражения кожи или мочевого пузыря, даже если в этом случае облучается весь малый таз. В США недавно еще одна группа исследователей начала использовать тяжелые частицы. Kjellberg, Kochler, Preston и Sweet³¹ в 1962 г. сообщили об использовании тяжелых частиц (полученных на Гарвардском циклотроне) в пике Брегга для облучения опухолей человека дозами от 4000 до 10 000 рад.

Самой главной трудностью при лечении всякой опухоли у человека является необходимость локализации облучения на опухоли. Даже если излучение будет точно распределено в самой опухоли, нельзя ожидать хороших результатов при попадании больших доз на кожу и другие органы³².

Исключительное свойство тяжелых частиц, позволяющее подвести излучение с высокой плотностью ионизации в локальную область, дает в руки врача так называемый «атомный нож», позволяющий вызывать строго локальные повреждения; такие повреждения необходимы, например, при лечении болезни Паркинсона. Начиная с наших ранних исследований в 1948 г., показавших возможность локального поражения мягких тканей¹⁴, описано много исследований, использующих данный метод для избирательного разрушения тканей. Например, Maris, Lovinger, Kruger и Rose³³ использовали брегговский пик у 10 Мэв-х протонов (Брукгейвенский циклотрон) для вызывания поражений в коре мозга кошки на глубине 60,8 мм. Они показали, что основное поражение ограничено узкой полоской полного разрушения ткани. Позднее Larsson с соавторами³⁴⁻³⁶ в Швеции опубликовали данные исследований по использованию тяжелых частиц (из синхроциклотрона в Уппсале) для успешного вызывания резко ограниченных поражений в желаемом месте в любой области центральной нервной системы животных^{34, 35}. Эти же авторы сообщили о своих попытках применить данный метод для лечения небольшой группы больных с непрерывными болями, психическими расстройствами и болезнью Паркинсона³⁶. До тех пор, пока клинические результаты не окажутся хорошими после длительных наблюдений, а возможные повреждения окружающих тканей не будут прослежены в течение достаточно продолжительного времени, нельзя рассматривать облучение как «радиохирургический нож».

*) Болезнь Паркинсона — нервное заболевание, характеризующееся судорожным подергиванием отдельных групп мышц в результате нарушения в головном мозге. (Прим. перев.)

В 1963 г. Van Dyke и Janssen³⁷ сообщили о применении пучка альфа-частиц от циклотрона в Беркли для получения узких повреждений мозга крыс, кроликов и обезьян; они сделали очень важное наблюдение, что такие повреждения не приводят к образованию рубца.

Тяжелые частицы, порождаемые в тканях пи-мезонами, вызывают ионизацию большой плотности; отсюда возникло интересное биологическое и медицинское применение этих частиц³⁸. Исследования с пи-мезонами в настоящее время ведутся в нашей лаборатории³⁹.

В заключение можно сказать, что мы использовали протоны и альфа-частицы высоких энергий с их особыми свойствами: высокой проникающей способностью, небольшим рассеянием, большим биологическим действием на глубине на единицу ионизации в области пика Брэгга. Это позволяет таким частицам сообщать колоссальные количества энергии в такие локально ограниченные участки тела, как гипофиз, мозг и мягкие ткани. Мы наблюдали успешные клинические результаты в лечении метаболических, злокачественных и нервных болезней. Очень приятно узнать, что два других центра: университет в Уппсале^{30, 31-37} и Гарвардский университет³¹ применяют данный метод в подобных же или сходных случаях.

Поскольку хирургическое и лучевое лечение в комбинации или раздельно остаются важнейшими методами лечения многих заболеваний, важно, чтобы терапевтическое использование тяжелых частиц все больше разрабатывалось. Эти исследования могут быть расширены, так как по всему миру многие медицинские центры располагают циклотронами и ускорителями, дающими возможность получать тяжелые частицы⁴⁰⁻⁴².

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. J. H. Lawrence, E. O. Lawrence, Proc. Nat. Acad. Sci. USA **22**, 124 (1936).
2. J. H. Lawrence, R. Tennant, J. Exp. Med. **66**, 667 (1937).
3. J. H. Lawrence, P. C. Aebersold, E. O. Lawrence, Proc. Nat. Acad. Sci. USA **22**, 543 (1936).
4. D. Axelrod, P. C. Aebersold, J. H. Lawrence, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **48**, 251 (1941).
5. R. S. Stone, J. H. Lawrence, P. C. Aebersold, Radiology **35**, 322 (1940).
6. E. L. Hubbard, Ann. Rev. Nucl. Sci. **11**, 419 (1961).
7. E. L. Kelly, Nucl. Instr. Meth. **18-19**, 33 (1962).
8. K. Sillesen, J. H. Lawrence, J. T. Lyman, Acta Isotop. (Padova) **3**, 107 (1963).
9. G. J. d'Angio, J. H. Lawrence, A. Gottschalk, J. T. Lyman, Semi-Annual, Report, UCRL-11387 (Donner Laboratory, University of California, Berkeley), 1964, стр. 127-139.
10. D. E. Lea, Actions of Radiations on Living Cells, Macmillan Co., New York, 1947.
11. L. H. Gray, Lect. Sci. Basis Med. **7**, 314 (1957-1958).
12. G. J. d'Angio, J. H. Lawrence, Nucleonics **21**, 56 (1963).
13. J. H. Lawrence, C. A. Tobias, in «Progress in Atomic Medicine», Grune and Stratton, New York, 1965 (in press).
14. C. A. Tobias, H. O. Anger, J. H. Lawrence, Amer. J. Roentgen **67**, 1 (1962).
15. J. H. Lawrence, C. A. Tobias, J. L. Born, C. C. Wang, J. A. Linfoot, J. Neurosurg. **19**, 717 (1962).
16. J. H. Lawrence, W. O. Nelson, H. Wilson, Radiology **29**, 446 (1937).
17. J. H. Lawrence, C. A. Tobias, Cancer. Res. **16**, 185 (1956).
18. J. H. Lawrence, Cancer **10**, 795 (1957).
19. J. H. Lawrence, C. A. Tobias, J. L. Born, F. Sangalli, R. A. Carlson, J. A. Linfoot, Acta Radiol. (Stockholm) **58**, 337 (1962).
20. J. H. Lawrence, C. A. Tobias, J. A. Linfoot, J. L. Born, A. Gottschalk, R. P. Kling, Diabetes **12**, 490 (1963).
21. J. A. Linfoot, J. H. Lawrence, J. L. Born, C. A. Tobias, New. Eng. J. Med. **269**, 597 (1963).

22. J. H. Lawrence, C. A. Tobias, J. L. Born, A. Gottschalk, J. A. Linfoot, R. P. Kling, *JAMA* **186**, 236 (1963).
 23. B. S. Ray, M. Norwith, in «Clinical Neurosurgery»; (Proceedings of the Congress of Neurological Surgeons (Williams and Wilkins Co., Baltimore), 1964, pp. 31—59).
 24. G. F. Joplin, R. Fraser, R. Steiner, K. Laws, J. Laws, E. Jones, *Lancet* **2**, 1277 (1961).
 25. E. McCullagh, J. C. Beck, C. A. Schaffenburg, *Diabetes* **4**, 13 (1955).
 26. F. C. Cordes, *Arch. Ophthalmol.* **48**, 531 (1952).
 27. W. P. Beetham, *Brit. J. Ophthalmol.* **47**, 611 (1963).
 28. F. I. Caird, C. J. Garrett, *Diabetes* **12**, 389 (1963).
 29. A. Gottschalk, J. T. Lyman, L. W. McDonald, *Semi-Annual Report, UCRL-11184 Donner Laboratory, University of California, Berkeley, 1963*, pp. 121—127.
 30. S. Falkmer, B. Fors, B. Sarsson, A. Lindell, J. Naeslund, S. Stenson, *Acta Radiology (Stockholm)* **53**, 33 (1962).
 31. R. N. Kjellberg, A. M. Koehler, W. M. Preston, W. H. Sweet, Paper presented at the Second International Congress of Radiation Research, Harrogate, Yorkshire, Eng., August 11, 1962.
 32. J. P. Concannon, S. Kramer, R. Berry, *Amer. J. Roentgen* **84**, 99 (1960).
 33. L. I. Maris, R. Lovinger, L. Kruger, J. E. Rose, *Science* **126**, 302 (1957).
 34. B. L. Larsson, L. Leksell, B. Rexed, P. Sourander, W. Mair, B. Andersson, *Nature* **182**, 1222 (1958).
 35. L. Leksell, B. Larsson, B. Andersson, B. Rexed, P. Sourander, W. Mair, *Acta Radiol. (Stockholm)* **54**, 251 (1960).
 36. B. Larsson, L. Leksell, B. Rexed, *Acta Chir. Scand.* **125**, 1 (1963).
 37. D. C. Van Dyke, P. Janssen, *J. Neurosurg* **20**, 280 (1963).
 38. P. H. Fowler, D. H. Perkins, *Nature* **189**, 524 (1961).
 39. C. Richman, H. Aceto, M. R. Raju, B. Schwartz, M. Weissluth, *Semi-Annual Report, UCRL-11387, Donner Laboratory, University of California, Lawrence Radiation Laboratory, Berkeley, 1964*, срп 114—126.
 40. K. Siegbahn, F. J. Howard, in «Proceedings of the International Conference on Sector-Focused Cyclotrons, University of California, Los Angeles, April 17—20, 1962, North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1962.
 41. H. S. Gordon, G. A. Behman, *American Institute of Physical Handbook*, 2-nd ed., McGraw-Hill Book Co., New York, 1963, section 8i, срп. 168—222.
-