



ОБЪЕДИНЕННЫЙ ИНСТИТУТ ЯДЕРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

2-7195

О.В.Савченко

СОСТОЯНИЕ  
И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ  
НОВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ МЕТОДОВ  
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ  
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИМЕЮЩИХСЯ  
В ОИЯИ ПУЧКОВ ЧАСТИЦ И ИОНОВ

Дубна 1996

О.В.Савченко

**СОСТОЯНИЕ  
И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ  
НОВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ МЕТОДОВ  
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ  
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИМЕЮЩИХСЯ  
В ОИЯИ ПУЧКОВ ЧАСТИЦ И ИОНОВ**

**Научно-техническая  
библиотека  
ОИЯИ**

## Аннотация

В докладе кратко излагается история лучевой терапии. Отмечается существенное повышение эффективности лучевого лечения при переходе к новым источникам излучений, создающим более благоприятное распределение дозы в теле пациента. Рассматриваются предпосылки применения тяжелых ядерных частиц для лечения злокачественных новообразований и начало клинических испытаний с этими частицами в ряде физических центров разных стран мира.

Подробно описывается многокабинный комплекс для лучевой терапии на пучках фазотрона ОИЯИ, созданный в Лаборатории ядерных проблем во время последней реконструкции ускорителя. Приводятся первые клинические результаты по лечению онкологических больных на протонных пучках этого комплекса. Кратко представлены перспективы применения пучков тяжелых ядерных частиц в лучевой терапии и диагностике на других базовых установках ОИЯИ.

Обсуждается необходимость создания в Дубне адекватной клинической базы (радиологической клиники) и организации регионального лечебно-диагностического центра с целью максимально быстрого и эффективного использования новых ядерно-физических методов и аппаратурных разработок, постоянно возникающих в ОИЯИ, в медицинской практике.

## 1. Введение

Смертность от онкологических заболеваний занимает второе место в мире после сердечно-сосудистных заболеваний. Ежегодно из каждых ста тысяч человек заболевает раком около трехсот, и этот показатель с каждым годом устойчиво растет. Так за период времени с 1980 по 1994 год число больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественных новообразований увеличилось в России на 28,5% и достигло 411,8 тыс., а число умерших от рака возросло на 34,7% и составило 300,6 тыс. [1].

В настоящее время для лечения онкологических заболеваний используются три основных метода: хирургия, лучевая терапия и химиотерапия. Фундаментальные исследования в области молекулярной биологии, вероятно, приведут в будущем к открытию причин возникновения рака и тем самым укажут путь к более эффективной терапии. Однако, до тех пор пока эта цель не будет достигнута, развитие и совершенствование указанных методов лечения остается главной задачей.

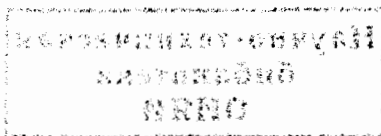
Среди этих методов лучевая терапия самостоятельно или в комбинации с другими методами применяется в 40–75% всех случаев онкологических заболеваний и существующие тенденции указывают на возрастание этой роли в ближайшем будущем [2].

## 2. Краткая история лучевой терапии

История развития лучевой терапии всегда была тесно связана с поиском и применением таких проникающих излучений, которые по своим характеристикам наиболее полно соответствовали бы главной цели лучевой терапии — поражению всех опухолевых клеток при минимальном повреждении нормальных тканей, как окружающих опухоль снаружи, так и находящихся внутри опухолевого объема.

Лучевая терапия появилась на стыке веков, сразу после открытия X-лучей Рентгеном. На первом этапе развития, продолжавшимся около 50 лет, в лучевой терапии использовались главным образом рентгеновские лучи с энергией до 300 кэВ. Высокая поверхностная доза, слабая проникающая способность и повышенная доза на костные ткани, присущие рентгеновским лучам киловольтного диапазона энергий, часто приводили к осложнениям и исключали возможность успешного лучевого лечения глубоко расположенных опухолей.

За последние три десятилетия сформировалась лучевая терапия злокачественных опухолей, использующая гамма-лучи  $^{60}\text{Co}$ , электронные пучки и тормозное излучение мегавольтного диапазона энергий. На рис. 1 показаны глубинные дозные распределения от источников гамма-лучей с энергиями от 60 кэВ до 35 МэВ [3], а также от электронных пучков с энергиями от 7 до 28 МэВ [4]. Можно отметить два обстоятельства. Первое — это отчетливо выраженное преимущество дозного распределения мегавольтной радиации. Для пучков гамма-квантов оно обусловлено большей проникающей способностью и постепенным нарастанием входной дозы,



что очень важно для уменьшения лучевой нагрузки на кожу и подкожные ткани. Для электронных пучков характерно быстрое изменение дозы на определенной глубине, что позволяет существенно уменьшить дозу на нормальные ткани за опухолью. Второе — это слабое изменение дозных характеристик в диапазоне энергий гамма-квантов от 22 до 35 МэВ и уменьшение крутизны падения дозы вблизи конца проникновения электронного пучка с ростом энергии электронов. Такое поведение дозных характеристик указывает на бесперспективность для лучевой терапии дальнейшего повышения энергии источников электроп-фотонного излучения.

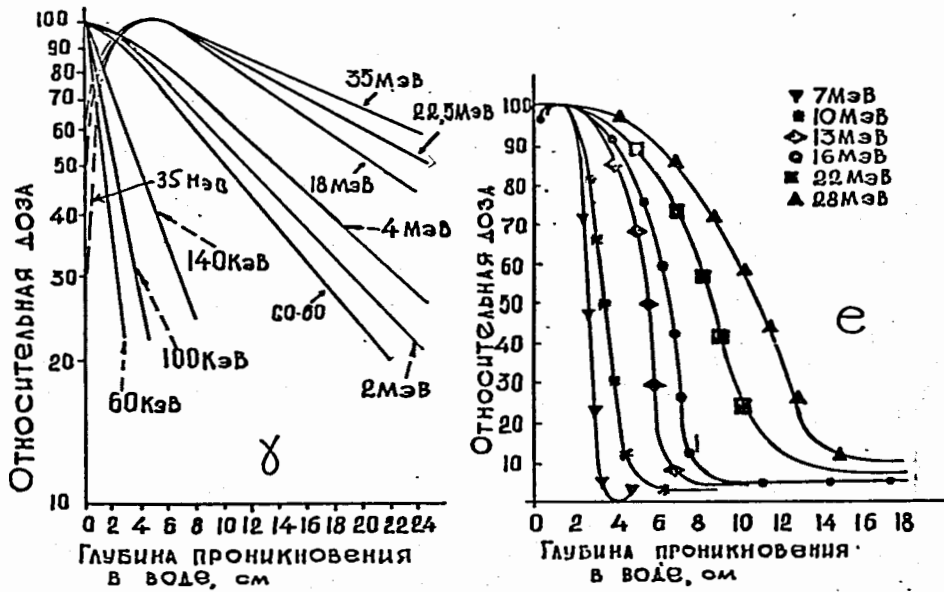


Рис. 1. а) Глубинные дозные распределения от источников гамма-лучей с энергиями от 60 кэВ до 35 МэВ [3].  
 б) Глубинные дозные распределения от электронных пучков с энергиями от 7 до 28 МэВ [4].

Существенное улучшение глубинных дозных распределений мегавольтных источников радиации вместе с более точной дозиметрией и оптимизацией планирования лучевого лечения обеспечили значительный прогресс в повышении эффективности

лучевой терапии. В таблице 1 приведены данные увеличения выживаемости пациентов в США с различными типами злокачественных образований при использовании мегавольтной радиации по сравнению с киловольтной [5].

Однако, несмотря на такие впечатляющие достижения лучевой терапии в отношении некоторых типов злокачественных опухолей, неудачи лучевого лечения все еще остаются частым явлением. В таблице 2 приведены сведения о числе пациентов, умерших от рака в США после прохождения курса лучевой терапи, и оценка числа пациентов с различными типами локализаций, у которых смертность может быть отнесена за счет местных и регионарных неудач лучевого лечения в бóльшей степени характеризуемых, как рецидивы опухоли [2].

Таблица 1. Увеличение выживаемости пациентов с различными типами злокачественных опухолей при использовании мегавольтной радиации по сравнению с киловольтной [5].

Тип опухоли	Выживаемость больных с 5-ти летним сроком наблюдения (в %)	
	Киловольтная радиация	Мегавольтная радиация
Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз)	30 – 35	70 – 75
Рак тела матки	35 – 45	55 – 65
Рак предстательной железы	5 – 15	55 – 60
Рак носоглотки	20 – 25	45 – 50
Рак мочевого пузыря	0 – 5	25 – 35
Рак яичников	15 – 20	50 – 60
Семинома яичек	65 – 70	90 – 95
Эмбриональный рак яичек	20 – 25	55 – 70

Основная причина этих неудач обусловлена невозможностью подвести к опухоли дозу, достаточную для ее полной стерилизации, при сохранении удовлетворительного анатомического и функционального состояния нормальных тканей, находящихся внутри облучаемого объема. Данные таблица 2 говорят о том, что около 30% пациентов, умерших после прохождения курса лучевой терапии, можно было бы спасти ежегодно при дальнейшем улучшении методов и средств лучевой терапии.

### 3. Предпосылки применения пучков тяжелых ядерных частиц для лучевой терапии

Уменьшение лучевой нагрузки на нормальные ткани, окружающие опухоль снаружи, может быть достигнуто с помощью улучшения только геометрических факторов распределения дозы. Это вряд ли удастся сделать с помощью мегавольтных

источников электронов и гамма-квантов. Как это было видно на рис. 1, при энергиях свыше 20 МэВ продольное распределение дозы от источников гамма-радиации практически не улучшается с ростом энергии, а у электронных пучков одно из основных преимуществ — резкое уменьшение дозы на определенной глубине — постепенно исчезает с увеличением энергии.

Таблица 2. Оценки числа пациентов в США, умерших в результате неудачи лучевого лечения [2].

Локализация опухоли	Ежегодная смертность по данным на 1974 год	Оценка числа пациентов с местными неудачами, как основной причиной смерти
Голова и шея	7900	3200
Пищевод	6300	3700
Молочная железа	32750	4600
Шейка матки	7800	4700
Тело матки	3400	2000
Яичники	10700	9000
Предстательная железа	18000	11000
Мочевой пузырь	9200	5000
Мозг	8100	7700
Кожа	5100	3500
Легкие	75400	8000
Лимфома	20400	2500
Полное число	205050	64900

Пучки тяжелых заряженных частиц высоких энергий, таких как протоны, дейтроны, альфа-частицы и легкие ионы позволяют радикально улучшить глубинное дозное распределение. Это связано с тем, что в отличие от электронно-фотонного излучения пучки тяжелых заряженных частиц гораздо слабее рассеиваются в ткани по мере проникновения в глубь тела; они имеют хорошо определенный пробег, линейные передачи энергии (ЛПЭ) таких частиц возрастают с глубиной проникновения, образуя в конце пробега так называемый "пик Брэгга", благодаря которому доза излучения, поглощенная в глубинном очаге, может быть в несколько раз больше, чем на поверхности тела даже при облучении с одного направления.

Следует отметить, что дозные поля более тяжелых релятивистских ядер, таких как неона или аргона, формируются в заметной мере за счет вторичных частиц, возникающих в процессах фрагментации тяжелых ионов и это приводит к образованию нежелательного дозового вклада за пиком Брэгга.

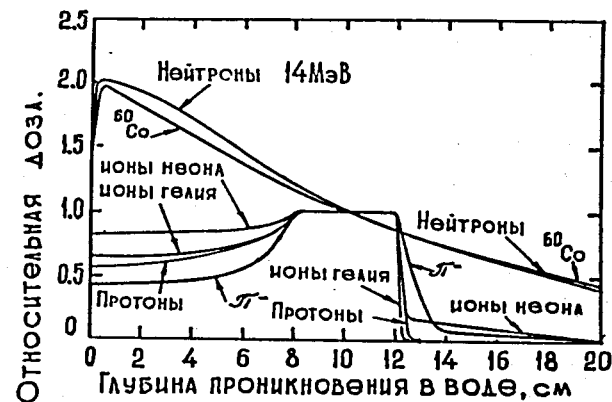


Рис. 2. Глубинные дозные распределения пучков тяжелых заряженных частиц, гамма-лучей <sup>60</sup>Co и пучка нейтронов с энергией 14 МэВ [6].

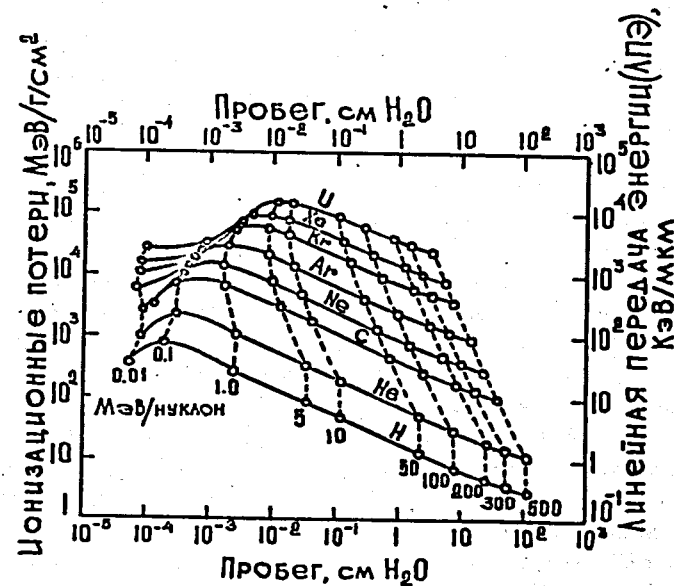


Рис. 3. Зависимость ЛПЭ от пробега тяжелых заряженных частиц в H<sub>2</sub>O [8].

На рис. 2. [6] приведены для сравнения глубинные дозные распределения пучков тяжелых заряженных частиц, гамма-лучей  $^{60}\text{Co}$  и пучка нейтронов с энергией 14 МэВ. Энергетический спектр пучков тяжелых заряженных частиц подобран так, чтобы образовать однородное распределение дозы на глубине от 8 до 12 см в ткани.

Как следует из этого рассмотрения, пучки тяжелых заряженных частиц благодаря только своему преимуществу в геометрических факторах распределения поглощенной дозы позволяют в два-три раза уменьшить лучевую нагрузку на окружающие опухоль нормальные ткани по сравнению с гамма-лучами от  $^{60}\text{Co}$  и, как следствие этого, могут оказаться более эффективными при облучении глубоко залегающих опухолей большого размера, расположенных вблизи жизненно важных органов.

Помимо четко выраженных преимуществ геометрического или, как еще говорят, макроскопического распределения поглощенной дозы тяжелые заряженные частицы характеризуются благоприятными изменениями ряда факторов биологического действия, связанными с высокими значениями линейных передач энергии (ЛПЭ) или особенностями микроскопического распределения поглощенной дозы излучения. Для гамма-лучей и электронов только малая часть поглощенной дозы выделяется при значениях ЛПЭ, достигающих 30 кэВ/мкм [7]. Для протонов, альфа-частиц и более тяжелых ионов зависимость ЛПЭ от пробега частиц в  $\text{H}_2\text{O}$  показана на рис. 3. [8]. У протонов высокоэнергетичный участок спектра ЛПЭ простирается до 100 кэВ/мкм, у ионов гелия — до 250 кэВ/мкм, у ионов неона до 1500 кэВ/мкм. До 900 кэВ/мкм простираются спектры ЛПЭ у пучка нейтронов [9] и в области дозного максимума у пучка отрицательных пи-мезонов [10].

Пучки тяжелых заряженных частиц в широком интервале высоких значений ЛПЭ характеризуются повышенным значением относительной биологической эффективности (ОБЭ), которое для данного типа радиации определяется как отношение дозы гамма-лучей с энергией 200 кэВ, создающих определенный биологический эффект, к дозе рассматриваемого типа радиации, создающей такой же эффект. Согласно существующим представлениям радиация с низким значением ЛПЭ, как правило, вызывает гибель клеток в результате накопления сублетальных повреждений, которые в отдельности легко восстанавливаются. Радиация же с высоким значением ЛПЭ убивает клетки в результате одиночных необратимых поражений.

Часто опухоль содержит области с недостатком кислорода, которые менее чувствительны к радиации с низкой ЛПЭ. Мерой этого различия является кислородное отношение (КО), определяемое как отношение дозы, необходимой для создания данного биологического эффекта (например, 50%-ный уровень выживаемости) в клетках с недостатком кислорода, к дозе, вызывающей такой же эффект в клетках, насыщенных кислородом.

Для гамма-лучей и электронов КО составляет 2,5-3. Радиация с высоким значением ЛПЭ взаимодействует с насыщенными и лишенными кислорода клетками приблизительно одинаково и КО уменьшается.

На рис. 4 представлены экспериментальные данные по зависимости ОБЭ и КО от величины ЛПЭ [11]. В области I значений ЛПЭ от 1 до 10 кэВ/мкм ОБЭ мини-

мально и близко к 1. В области II от 10 до 100 кэВ/мкм ОБЭ, возрастая, достигает максимального значения и в области III, где ЛПЭ больше 100 кэВ/мкм, ОБЭ снова уменьшается из-за эффектов насыщения. КО максимально в области I, затем плавно уменьшается в области II и достигает минимального значения равного 1 в области III при значениях ЛПЭ около 200 кэВ/мкм. Кроме благоприятного изменения этих двух факторов (увеличения ОБЭ и уменьшения КО) биологическое действие тяжелых заряженных частиц с высокими значениями ЛПЭ характеризуется также меньшей зависимостью от фазы клеточного цикла и режима фракционирования по сравнению с радиацией с низкими значениями ЛПЭ [12,13].

Можно ожидать, как это было показано в ряде работ [6,14], что такое различие в факторах биологического действия между радиацией с низким и высоким значениями ЛПЭ по крайней мере в некоторых случаях (например, больших гипоксичных опухолях, резистентных к обычным типам радиации, или медленно растущих опухолях, а также благоприятном соотношении ОБЭ, для опухолевых и близлежащих нормальных тканей) приведет при использовании плотной ионизирующей радиации к увеличению поражения в опухоли при сохранении уровня повреждения нормальных тканей внутри опухолевого объема.

Следует отметить, что соотношение между дозой и вероятностью поражения опухоли характеризуется довольно крутой зависимостью — увеличение дозы на 10-20% повышает эффективность излучения с 20 до 80% [15]. При использовании редко ионизирующей радиации терапевтический интервал часто оказывается очень узким, рис. 5 [2]. При вероятности излучения опухоли, равной 80%, вероятность осложнения достигает 30%.

Если даже все благоприятные изменения биологических факторов в случае тяжелых заряженных частиц с высокими значениями ЛПЭ только удвоят терапевтическое отношение, то, как это следует из рис. 5, при сохранении вероятности излучения опухоли в 80%, вероятность осложнения нормальных тканей может быть практически сведена к нулю [2].

Все тяжелые заряженные частицы имеют сходные преимущества в чисто геометрических факторах дозного распределения по сравнению с применяемой в настоящее время гамма-радиацией. Быстрые нейтроны не имеют преимуществ в отношении глубинного дозного распределения, но могут оказаться более эффективными при воздействии на резистентные опухоли из-за благоприятных биологических факторов, обусловленных высокими значениями ЛПЭ. Если ограничиться только геометрическими факторами дозного распределения, то наилучшими для лучевой терапии окажутся протоны и легкие ионы. Если в результате клинических испытаний будет доказано преимущество нейтронов для лечения резистентных опухолей, то тяжелые ионы, сочетающие в себе благоприятные особенности физических и биологических факторов, окажутся наиболее перспективными для лучевой терапии.

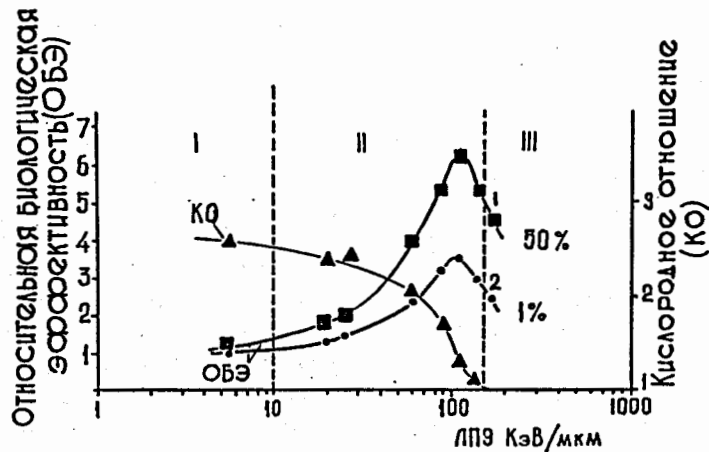


Рис. 4. Экспериментальные данные зависимости ОБЭ и КО от величины ЛПЭ [11].

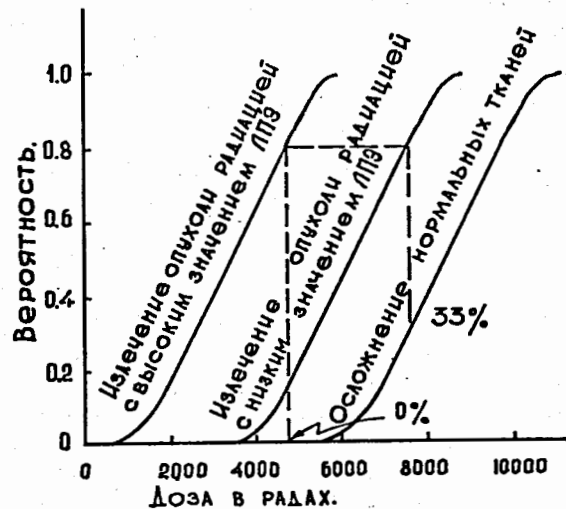


Рис. 5. Вероятность излечения опухоли для радиации с низкой и высокой ЛПЭ и вероятность осложнений нормальных тканей в зависимости от дозы радиации [2].

Недавно в ряде работ было показано, что малая добавка (10–20%) радиации с высокими значениями ЛПЭ не пропорционально сильно понижает КО (с 2,5 до 1,8–1,5) [16,17,18]. Поэтому применение комбинации двух типов излучений с низкими и высокими значениям ЛПЭ, как например, протонных и нейтронных пучков высоких энергий также может оказаться весьма перспективным.

#### 4. Первоначальный период клинических испытаний на пучках тяжелых ядерных частиц

Идея использования тяжелых заряженных частиц в лучевой терапии была высказана Р.Вильсоном еще в 1946 году [19]., однако ее осуществление стало возможным только после появления ускорителей тяжелых заряженных частиц, рассчитанных на энергии в сотни МэВ.

Тобиаш и Лоуренс [20] первыми в 1952 году использовали пучки протонов, дейтронов и альфа-частиц от синхроциклотрона в Беркли, США для медико-биологических исследований. Подобные работы на протонах с энергией 187 МэВ начали проводиться в Швеции с 1956 года Ларсоном [21]. Клинические исследования по применению протонов высоких энергий в лучевой терапии велись Кильбергом с 1959 года в Гарвардском университете, США на синхроциклотроне с энергией 160 МэВ [22].

В настоящее время в мире насчитывается 25 центров, использовавших или использующих в лучевой терапии пучки тяжелых заряженных частиц. Все они (за исключением центров в Лома-Линда, США и Чика, Япония) применяют для целей лучевой терапии пучки тяжелых заряженных частиц, получаемые на исследовательских физических ускорителях, так как в этом случае во много раз уменьшается общая сумма затрат на проведение широких клинических испытаний. Еще 20 таких центров предполагается создать в ближайшие годы. Данные по всем этим центрам приведены в таблицах 3 и 4 [23]. Мировой клинический опыт на пучках тяжелых заряженных частиц насчитывает около 19 тысяч пациентов, однако максимальный опыт и лучшие результаты сосредоточились, в основном, в двух сравнительно узких областях — офтальмоонкологии и облучении внутричерепных мишеней. Так в 1991 году из всех облученных протонами больных 66% облучались по поводу опухолей глаза и у 17% больных облучались внутричерепные мишени [24].

В Лаборатории ядерных проблем с самого начала задача была поставлена гораздо шире — создать на действующем ускорителе медицинские пучки для непосредственного облучения опухолей различных локализаций.

Первый в Советском Союзе (ныне СНГ) протонный пучок с необходимыми для лучевой терапии параметрами был создан в 1967 г. по предложению В.П.Джеллепова в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ (Дубна), на фазотроне 680 МэВ [25]. Все работы на этом пучке проводились совместно сотрудниками Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР (ныне Онкологический научный центр Российской АМН) и группой физиков Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ.

Клинические исследования были начаты после серии физико-дозиметрических и радиобиологических экспериментов. Они проводились на медицинском протонном пучке ЛЯП ОИЯИ с 1968 г. по 1974 г. (и были приостановлены из-за реконструкции ускорителя и строительства многокабинного клиничко-физического комплекса).

Таблица 3. World wide charged particle patients totals [23]  
July 1995

WHO	WHERE	WHAT	DATE FIRST RX	DATE LAST RX	RECENT PATIENT TOTAL	DATE OF TOTAL
Berkeley 184	CA. USA	p	1954	- 1957	30	
Berkeley	CA. USA	He	1957	- 1992	2054	June-91
Uppsala	Sweden	p	1957	- 1976	73	
Harvard	NA. USA	p	1961		6444	July-95
Dubna	Russia	p	1967	- 1974	84	
Moscow	Russia	p	1969		2877	May-95
Los Alamos	NM. USA	$\pi^-$	1974	- 1982	230	
St. Petersburg	Russia	p	1975		904	Nov-94
Berkeley	CA. USA	heavy ion	1975	- 1992	433	June-91
Chiba	Japan	p	1979		86	June-93
TRIUMF	Canada	$\pi^-$	1979		367	Dec-93
PSI (SIN)	Switzerland	$\pi^-$	1980	- 1993	503	
PMRC, Tsukuba	Japan	p	1983		444	April-95
PSI (SIN)	Switzerland	p	1984		1785	Dec-94
Dubna	Russia	p	1987		39	July-95
Uppsala	Sweden	p	1989		65	Spring-95
Clatterbridge	England	p	1989		620	May-95
Loma Linda	CA. USA	p	1990		1262	April-95
Louvain-la-Neuve	Belgium	p	1991		21	Nov-93
Nice	France	p	1991		472	Nov-94
Orsay	France	p	1991		468	Oct-94
N.A.C.	South Africa	p	1993		67	April-95
IUCF	IN. USA	p	1993		1	Dec-94
UC Davis	CA. USA	p	1994		19	Dec-94
HIMAC, China	Japan	heavy ion	1994		25	Feb-95
					1100 pions	
					2512 ions	
					15761 protons	
TOTAL					19373 all particles	

В течение этого первоначального периода клинических испытаний на медицинском протонном пучке ЛЯП ОИЯИ лучевое лечение было проведено 84 пациентам, в основном, по поводу злокачественных опухолей пищевода и легкого [26]. Протонный пучок предоставлялся для медицинских целей 2 раза в неделю, при этом каждого больного облучали фракционированно (10-15 сеансов в течение 1-1,5 мес.), так что общее число лечебных лучевых сеансов составило около тысячи. В этот период времени был осуществлен переход от многопольного облучения к ротационному облучению с автоматическим совмещением максимума дозного распределения (пика Брэгга) с облучаемой опухолью.

Таблица 4. Proposed "New facilities for protons & ion beam therapy" [23]  
July 1995

INSTITUTION	PLACE	TYPE	1ST RX?	COMMENTS
P.S.I.	Switzerland	p	1995	200 MeV, var. energy, gantry, dedicated line
TRIUMF	Canada	p	1995	eye beam line constructed and tested
Berlin	Germany	p	1996	72 MeV cyclotron; eye treatment beam line.
G.S.I. Darmstadt	Germany	ion	1996	First Carbon beam in the medical cave 7/6/95
KVI Groningen	The Netherlands	p	1997?	plan:- 200 MeV accel.; 2 rms; 1 gantry; 1 fix.
NPTC (Harvard)	MA USA	p	1998	at MGH; 235 MeV cyclotron; gantry; 4 horiz beam
NC Star	NC USA	p	1999?	cyclotron; 70-300 MeV; 2 horiz; 1 gantry
Regensburg	Germany	p	1999?	gantry; 1 fixed beam; 1 eye beam.
Hyogo	Japan	ion	2000	protons & ion; 2 gantries; 1 horiz; 1 vert; 1 45° deg.
TERA	Italy	ion	2000?	H <sup>-</sup> accel; 60-250 MeV p; +BNCT; isotope prod.
AUSTRON	Austria	ion	?	protons and light ions.
Beijing	China	p	?	250 MeV synchrotron.
Brookhaven	NY USA	p	?	linear accelerator.
Clatterbridge	England	p	?	upgrade using booster linear accelerator.
IТEP Moscow	Russia	p	?	3 horiz. -1 fix beam, 2 gantry, 1 exp., H <sup>-</sup> accel.
Jülich (KFA)	Germany	p	?	exp. beam line; plans for therapy.
Krakow	Poland	p	?	60 MeV proton beam.
Kyoto	Japan	p	?	250 MeV synchrotron; gantry; 1 fixed horiz beam.
Proton Development	IL USA	p	?	300 MeV protons; therapy & lithography
N.A. Inc.				
Tsukuba	Japan	p	?	230 MeV; 2 rms; 1 vert + 1 h beam; 1 gantry

В результате этого первоначального поискового этапа были получены доказательства правильности основных исходных физико-технических, радиобиологических и клинических предпосылок, разработаны методики облучения ряда локализаций опухолей и показана целесообразность расширения клинических исследований по протонной лучевой терапии злокачественных опухолей.

## 5. Многокабинный комплекс Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ

Для выполнения намеченной программы работ в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ к концу 1985 г. было завершено создание многокабинного клиничко-физического комплекса [27,58], который в настоящее время включает в себя: пять протонных каналов медицинского назначения для облучения глубоко залегающих опухолей широкими и узкими протонными пучками различной энергии (от 70 до 660



МэВ); медицинский  $\pi$ -мезонный канал для лучевой терапии интенсивными пучками отрицательных  $\pi$ -мезонов с энергиями от 30 до 80 МэВ; канал нейтронов медицинского назначения (средняя энергия нейтронов в пучке около 350 МэВ) для облучения больших, радиорезистентных опухолей; терапевтическую гамма-установку для использования в качестве резервного источника излучения, а также для проведения дистанционной гамма-терапии при сочетанных методах облучения. Общий вид клиничко-физического комплекса и схема разводки пучков фазотрона показаны на рис. 6 и 7.

Для формирования широких (диаметром 3–6 см) протонных пучков с энергиями 100, 130 и 200 МэВ и их разводки в кабины № 1 и 2 используется канал VIII [28–30]. Этот канал позволяет также формировать в кабине № 1 диагностический (диаметром около 3 мм) протонный пучок с энергией 660 МэВ для протонной томографии [31,32]. Канал XI предназначен для формирования в кабине № 3 узкого (диаметром 5–20 мм) протонного пучка с энергией 660 МэВ [33]. Для получения медицинского  $\pi$ -мезонного пучка выведенные из ускорителя протоны транспортируются по каналу IX к широкоугольной магнитной линзе, которая фокусирует образовавшиеся в мишени отрицательные  $\pi$ -мезоны вертикально вверх, в кабину № 4 [34–37]. Канал X служит для формирования терапевтического нейтронного пучка в кабине № 5 [38, 39], а также широкого протонного пучка с диаметром поля облучения до 21 см. С помощью канала VI формируется узкий протонный пучок в диапазоне энергий от 70 до 100 МэВ.

## 6. Оборудование и аппаратура для лучевой терапии и диагностики

Как уже отмечалось в разделе 3, пучки тяжелых заряженных частиц по сравнению с гамма-квантами и электронами имеют существенно лучшее дозное распределение, которое допускает гибкое регулирование в соответствии с теми или иными клиническими требованиями или критериями. Для того, чтобы в полной мере использовать это важное преимущество пучков тяжелых заряженных частиц в широкой клинической практике, необходима разработка универсальных методов формирования дозных полей и аппаратуры для их измерений, методов точного определения положения опухоли внутри тела пациента, а также адекватных методов контроля за совмещением дозного максимума с опухолью. В Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ выполнен ряд разработок, обеспечивающих выполнение этих требований.

Моноволновое излучение пучки тяжелых заряженных частиц сравнительно редко используются в клинической практике, из-за того, что размер подлежащего поражению очага обычно заметно превосходит ширину пика Брэгга. Чтобы увеличить ширину участка с максимальной дозой, облучение проводят немонахроматическим пучком со специально подобранным спектром, что эквивалентно наложению нескольких кривых Брэгга с разной глубиной расположения пика, рис. 8 [40].

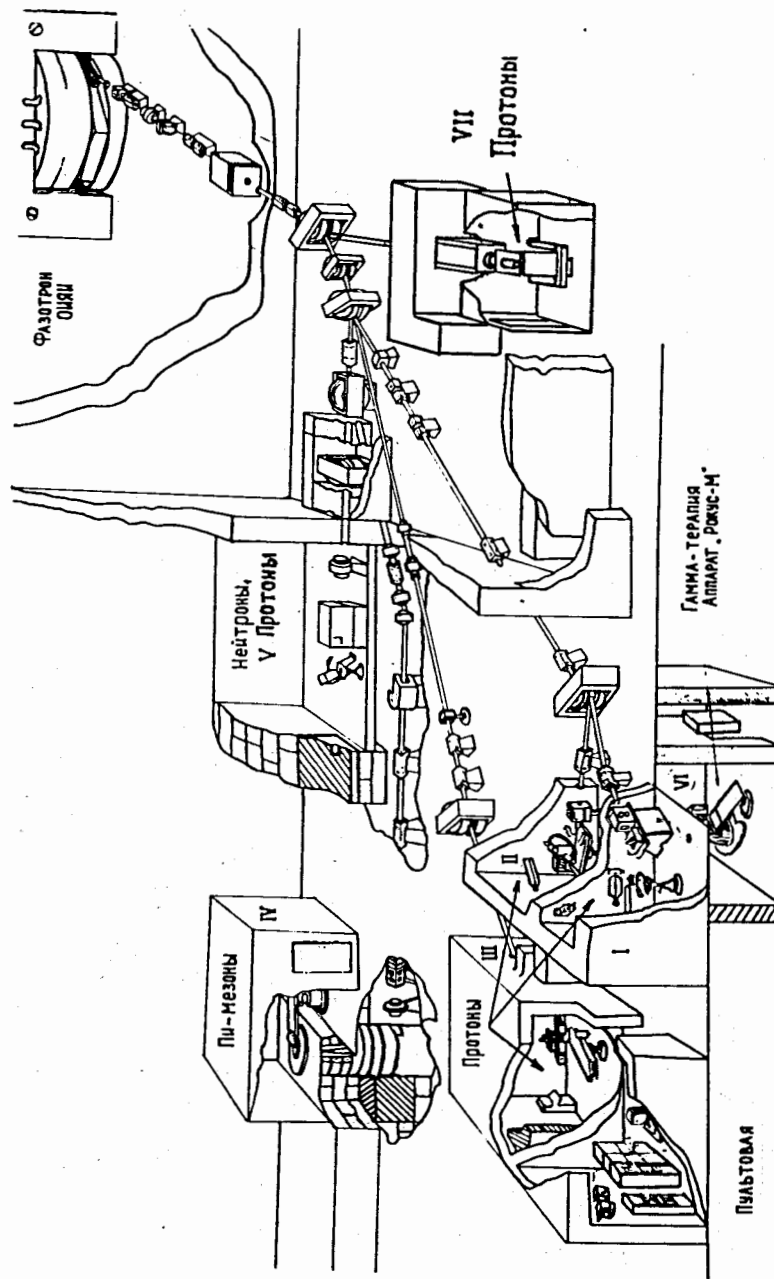


Рис. 6. Многоканальный комплекс для лучевой терапии тяжелыми ядрными частицами на фазотроне ОИЯИ

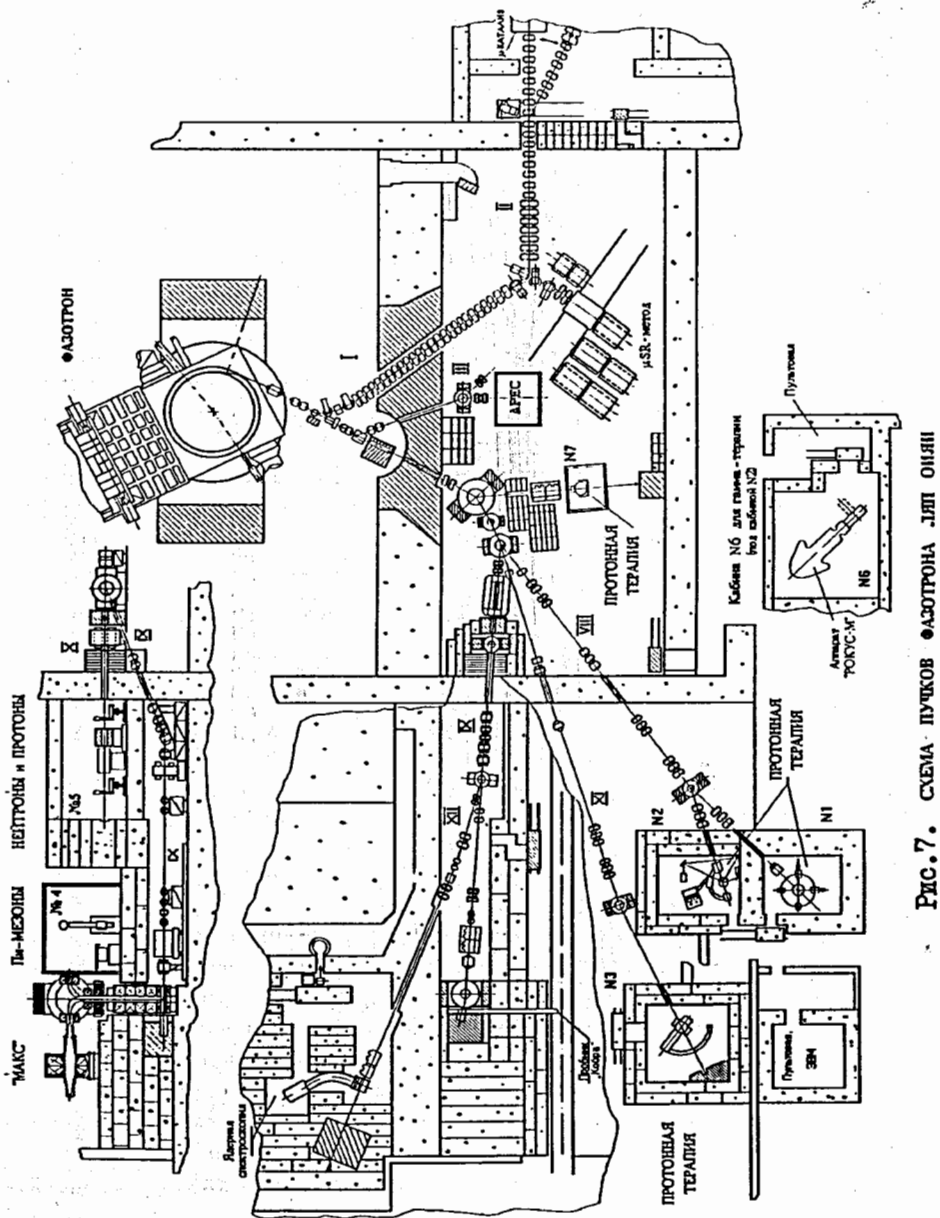


Рис. 7. СХЕМА ПУЧКОВ ФАЗОТРОНА ДЛЯ ОИЯИ

Для некогерентных пучков тяжелых заряженных частиц, получающихся путем торможения выведенного из ускорителя первичного пучка или образующихся в результате взаимодействия первичного пучка с мишенью, необходимое дозное распределение можно сформировать с помощью ионной оптики. В одном из этих методов, предложенном и апробированном в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ, из широкого энергетического спектра частиц с помощью автоматизированной коллиматорной системы выделяется только та часть, которая необходима для образования модифицированной кривой Брэгга с плоской вершиной и крутым задним фронтом, рис. 9 [30].

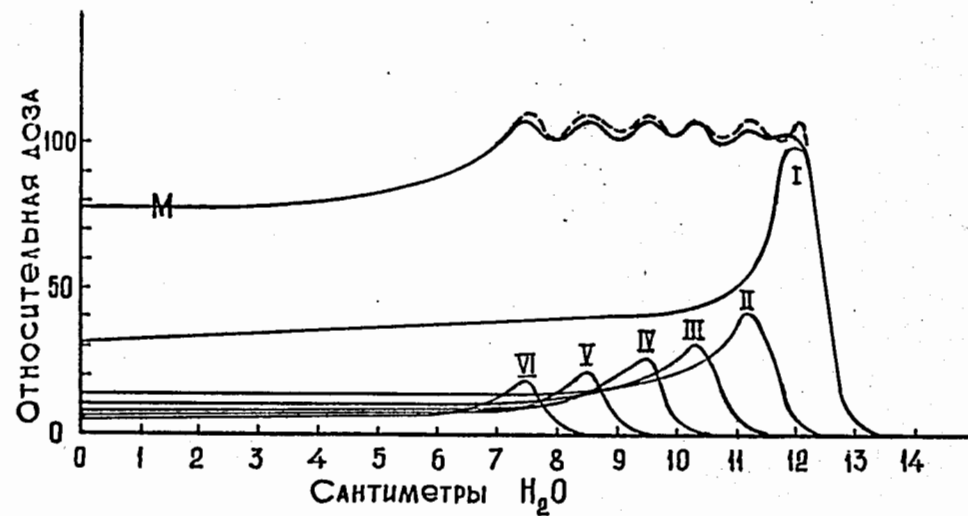


Рис. 8. Принцип формирования глубинного дозного распределения с широким максимумом и крутым задним фронтом. Энергия и интенсивность отдельных монохроматических пучков протонов подбирается так, чтобы при смешивании получить модифицированную кривую Брэгга с шириной дозного максимума около 5 см [40].

Возможности формирования с помощью тяжелых заряженных частиц дозных полей практически любой пространственной конфигурации могут оказаться полезными только в случае достаточно полного определения формы и размеров опухоли, а также места ее расположения внутри тела пациента.

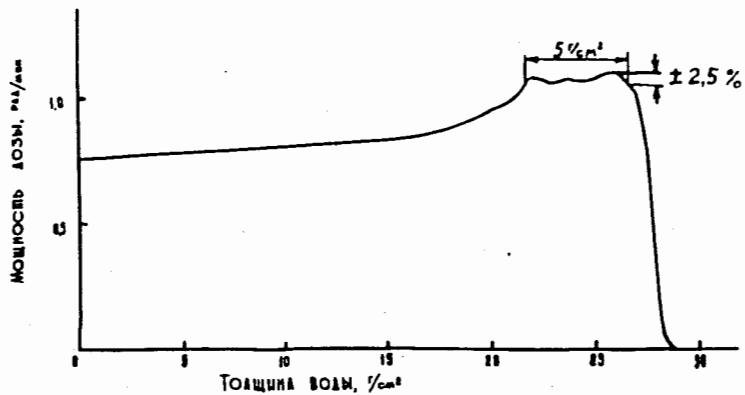


Рис. 9. Модифицированная кривая Брэгга с плоской вершиной.

Обычные методы топической рентгенодиагностики не позволяют получить точности, необходимые для терапии тяжелыми заряженными частицами. Важным шагом в этом направлении явилось применение методов компьютерной рентгеновской томографии. В Лаборатории ядерных проблем разработан вариант простого рентгеновского компьютерного томографа для получения топометрической информации в таком положении тела пациента, при котором проводится данный сеанс лучевой терапии [53]. На рис. 10 показано, полученное на этой установке, восстановленное томографическое изображение грудной клетки пациента с дозными полями, создаваемыми протонным пучком при ротационном облучении.

При использовании методов протонной компьютерной томографии все гетерогенности и изменения толщины тканей для любого направления пучка тяжелых заряженных частиц могут быть точно определены в единицах пробега самых этих частиц минуя сложные вычисления, как в случае рентгеновских томограмм или путем их калибровки по протонным томограммам, и на этой основе составлена индивидуальная программа для многопольного, ротационного или сканирующего облучения пациента на пучке таких частиц. Вариант такой установки создан в Лаборатории ядерных проблем [31,56]. На рис. 11 показано полученное с помощью этой установки томографическое изображение фантома грудной клетки человека.

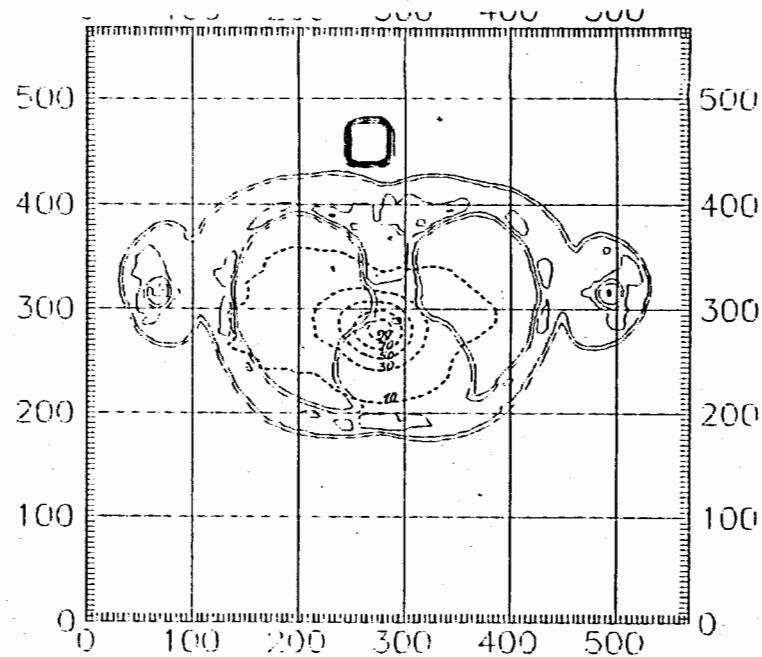


Рис. 10. Рентгеновская томограмма грудной клетки пациента с дозными полями, создаваемыми протонным пучком с энергией 200 МэВ, при ротационном облучении опухоли пищевода.

Точное совмещение в процессе облучения сформированного дозного распределения с опухолевым объемом является очень сложной и до конца нерешенной задачей. Первый шаг в этом направлении был сделан в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ совместно с ОНЦ РАМН [57,59]. При облучении опухолей пищевода в просвет пищевода вводится миниатюрный полупроводниковый датчик, сигнал с которого использовался в системе обратной связи для автоматического регулирования энергии протонного пучка и компенсации всех изменений гетерогенности и глубины залегания опухоли при каждом малом изменении положения объекта облучения во время его вращения.

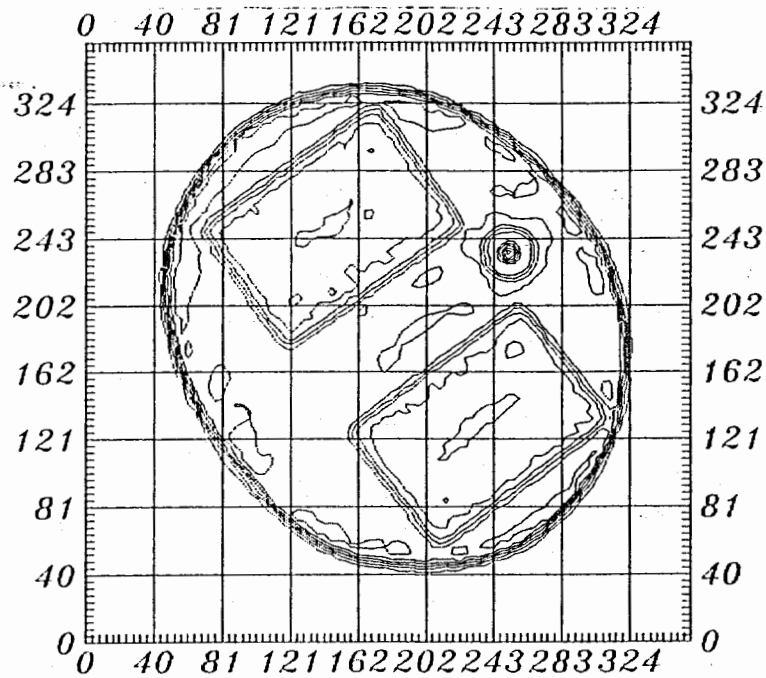


Рис. 11. Реконструированное изображение фантома грудной клетки человека, полученное с помощью протонного компьютерного томографа.

Точность совмещения дозного максимума с опухолью в процессе облучения зависит также и от ряда клинических факторов и прежде всего от того с какой точностью задается подлежащий облучению минимальный объем, состоящий из самой опухоли и окружающих тканей, облучаемых для создания запаса, необходимого для поражения всех злокачественных клеток. Помимо этого следует учитывать такие факторы как неопределенность при укладке пациента на пучке от сеанса к сеансу, степень его неподвижности во время облучения, изменение формы и положения внутренних

органов и т.д. Решение всех этих задач требует накопления и обобщения клинических данных, разработки методов жесткой фиксации пациентов, создания прецизионных систем рентгеновской и оптической центрации пациента, обеспечивающих контроль за его положением в процессе укладки и облучения.

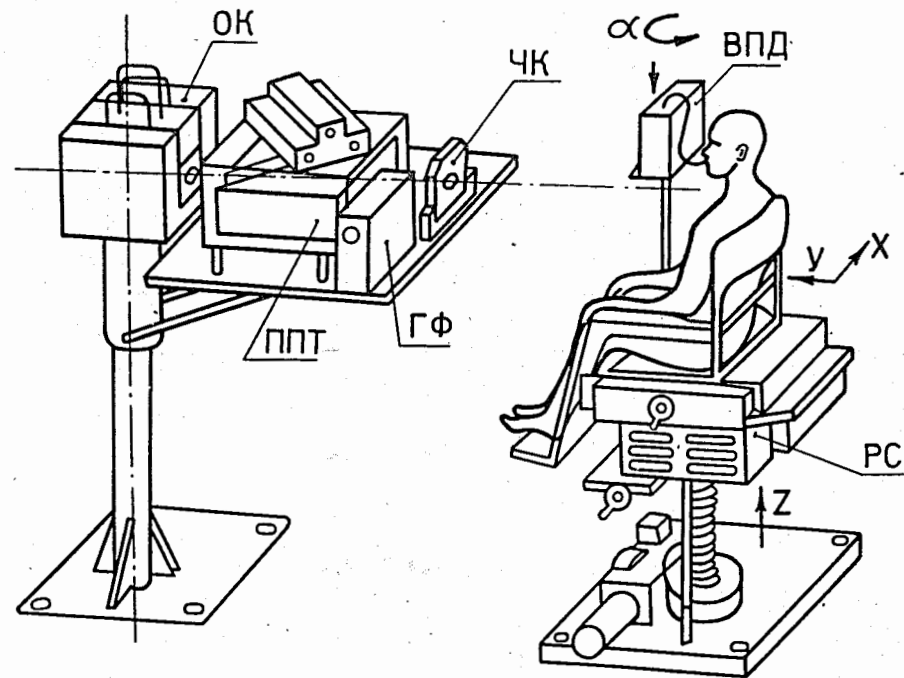


Рис. 12. Установка "Мезон" для сканирующего ротационного облучения глубоко расположенных опухолей. ОК — основной коллиматор; ЧК — чистовой коллиматор; ППТ — поглотитель переменной толщины; ГФ — гребенчатый фильтр; РС — ротационный стенд; ВПД — внутриволновой полупроводниковый детектор. X, Y, Z,  $\alpha$  — координаты положения кресла ротационного стенда.

В Лаборатории ядерных проблем совместно с ОНЦ РАМН разработана установка "Мезон" для сканирующего ротационного облучения глубоко расположенных опухолей, в которой учтены все эти требования. Общий вид установки "Мезон" показан на рис. 12 [52].

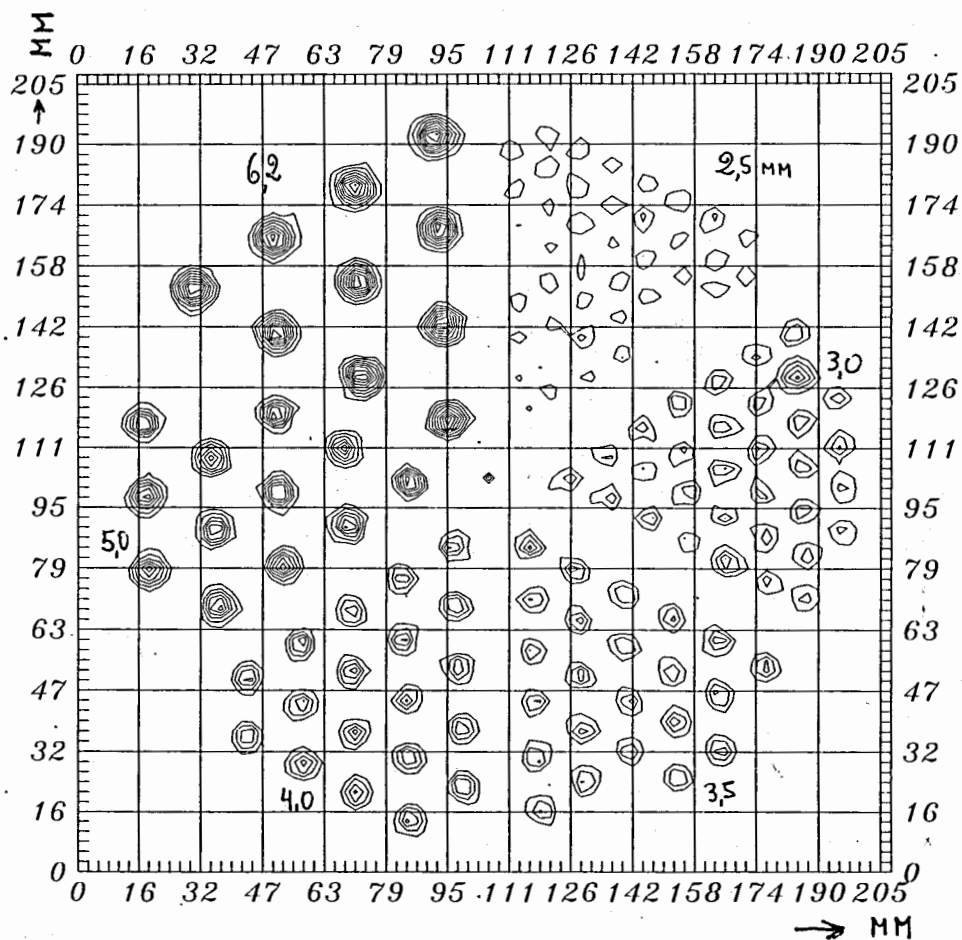


Рис. 13. Томограмма плексигласового фантома в виде уровней концентрации изотопа  $^{22}\text{Na}$ , полученная с помощью позитронного эмиссионного томографа. Круглые отверстия в фантоме имеют диаметр 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 5,0 и 6 мм соответственно по направлению часовой стрелки.

В Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ завершено создание первого отечественного полномасштабного позитронного эмиссионного томографа (ПЭТ), состоящего из 512 композиционных сцинтилляторов и 256 фотоумножителей. Основной особенностью созданного ПЭТ является применение композиционных сцинтилляторов, сочетающих малое время высвечивания (около 3 нс) и достаточно высокую эффективность регистрации аннигиляционных гамма-квантов ( $\sim 45\%$ ) при временном разрешении 1,7 нс. Каждый такой сцинтиллятор набран из 160 чередующихся слоев пластического сцинтиллятора и свинцовой фольги толщиной 150 мкм и 30 мкм соответственно.

Проведены первые тестовые испытания и измерены некоторые характеристики этого томографа с использованием позитронных излучателей. На рис. 13 представлена в виде изоуровней концентрации изотопа  $^{22}\text{Na}$  томограмма плексигласового фантома, полученная на созданном ПЭТ. Для пространственного разрешения томографа достигнуто значение 4,0 мм (полная ширина на полувысоте) в плоскости кольца и 10,5 мм по оси томографа. Эти параметры не уступают большинству ныне выпускаемых за рубежом коммерческих ПЭТ. Вместе с тем применение композиционных сцинтилляторов и ряда других разработок позволило в десятки раз сократить стоимость томографа по сравнению с зарубежными коммерческими ПЭТ. Созданный ПЭТ будет использоваться в научно-исследовательских и диагностических целях, а также для верификации облучения онкологических больных, проходящих курс лучевого лечения на медицинских пучках фазотрона ОИЯИ.

## 7. Физико-дозиметрические измерения

Для получения физико-дозиметрической информации о медицинских пучках и для настройки каналов частиц была разработана, изготовлена и смонтирована детектирующая аппаратура, в основном, работающая в автоматическом режиме на связи с ЭВМ и включающая в себя: ионизационные камеры для мониторинга первичных и вторичных пучков [41]; калориметры для абсолютной калибровки первичного протонного пучка [42,43]; ионизационные камеры для измерения профиля протонного пучка; неподвижные и подвижные липейки из полупроводниковых элементов для детальных измерений поперечного распределения пучков заряженных частиц [44]; изодозограф для определения пространственного распределения пучков заряженных частиц в воздухе и водной среде [45]; магнитные индукционные датчики для мониторинга протонного пучка в вакууме [46]; вакуумные профилометры и оптические индикаторы для наблюдения за формой и положением пучка в вакууме; сцинтилляционные и полупроводниковые счетчики для измерения состава пучков и др.

С помощью этой аппаратуры были выполнены измерения параметров выведенного протонного пучка фазотрона ОИЯИ [38,39] и получены все необходимые физико-дозиметрические характеристики медицинских пучков. Основные результаты проведенных измерений показаны на рис. 14-16 и обобщены в таблице 5.

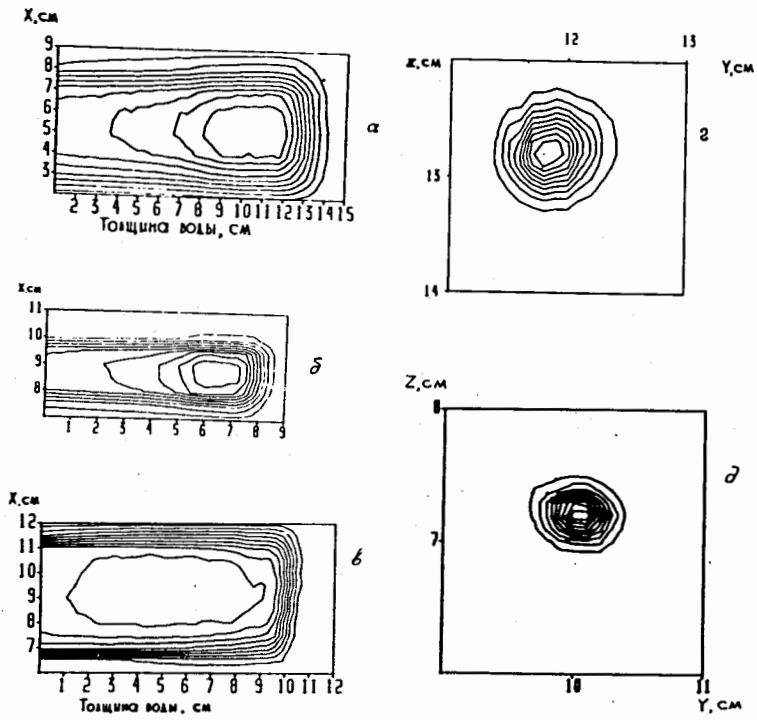


Рис. 14. Примеры изодонных распределений протонных пучков с энергиями 200, 100 и 130 МэВ (а,б,в) и поперечных изоуровней узких протонных пучков (г,д), полученных с помощью изодозографа с миниатюрным кремниевым детектором.

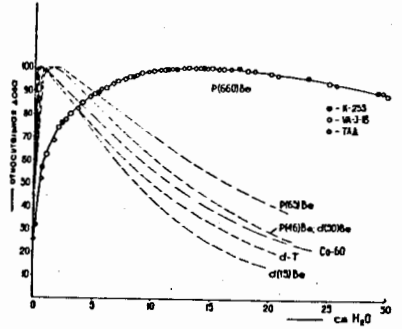


Рис. 15. Глубинное дозное распределение нейтронного пучка, получаемого при соударении протонов с энергией 660 МэВ с бериллиевой мишенью толщиной 36 см (сплошная кривая; точки разного вида на ней соответствуют показаниями различных детекторов). Пунктирные кривые – данные других работ для меньших энергий нейтронов.

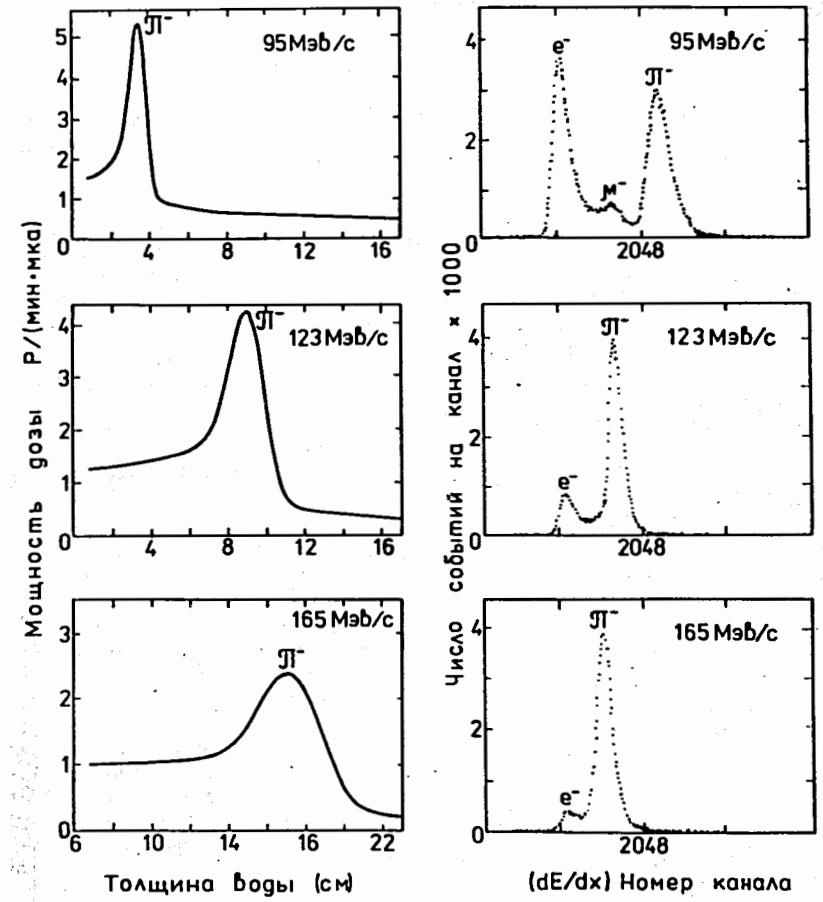


Рис. 16. Примеры глубинных изодонных распределений и состава мезонных пучков различных энергий, полученных с помощью изодозографа и сцинтилляционных счетчиков.

Абсолютная точность дозиметрических измерений составила  $\pm 5\%$  для протонных пучков и  $\pm 2\%$  для гамма-установки РОКУС-М [47-51].

## 8. Процедурные кабины

Клинико-физический комплекс Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ имеет семь процедурных кабин, которые оснащены специализированным оборудованием для проведения медико-биологических и клинических исследований. Четыре кабины (№№ 1, 2, 3 и 7) предназначены для протошной терапии, кабина № 4 — для терапии отрицательными  $\pi$ -мезонами, кабина № 5 — для нейтронной терапии и терапии протонными пучками с большими полями облучения. В кабине № 6 размещена терапевтическая гамма-установка РОКУС-М.

Кабина № 1 оснащена оригинальной физической и медицинской аппаратурой, работающей на связи с ЭВМ. Аппаратура позволяет проводить облучение больших, глубоко расположенных опухолей сложной формы, таких как злокачественные опухоли пищевода, легкого и области шеи [52].

Для кабины № 1 специально разработаны новые варианты горизонтального рентгеновского компьютерного томографа [53] и протошного компьютерного томографа [31,32]. Обе эти установки совмещены со стендом, на котором размещают больного во время облучения протонами. Это дает возможность выполнять диагностические компьютерные томограммы и облучать пациента протонами в одном и том же положении, что позволяет планировать и выполнять облучение с высокой точностью.

Облучение проводят оригинальным методом ротационного трехмерного сканирования с использованием пика Брэгга (дозного максимума в конце пробега протонного пучка) [59]. Пациента фиксируют в кресле ротационного стенда в положении "сидя" и медленно вращают под горизонтальным протонным пучком. Компьютеризированная система отслеживает угол поворота ротационного стенда и автоматически регулирует энергию пучка (т.е. величину пробега частиц) так, чтобы на каждом направлении облучения пик Брэгга (дозный максимум) автоматически совмещался с опухолью. Это позволяет максимально сосредоточить дозу облучения в опухоли, и ослабить радиационную нагрузку на близлежащие нормальные ткани.

Программу такого облучения компьютер рассчитывает по рентгеновским компьютерным томограммам данного больного, выполненным на том же горизонтальном уровне, непосредственно перед клиническим протонным облучением (когда больной уже фиксирован в положении облучения) рис. 17. Ротационное облучение ведут послонно, дискретно перемещая кресло с больным вдоль оси ротации. Методика дает высокую точность облучения, позволяет обойтись без введения контрольных внутриполостных дозиметрических датчиков и не требует воспроизводимости позы больного в течение ряда сеансов фракционированного облучения.

Таблица 5. Физико-дозиметрические характеристики медицинских пучков реконструированного фазотрона, рассчитанные на интенсивность выведенных протонов 1 мкА

№ пп	Номер кабина	Энергия транс-портируемых протонов (МэВ)	Номер кабины	Вид частиц в кабине и их энергия	Интенсивность частиц в кабине ( $\text{сек}^{-1}$ )	Диаметр пучков в кабине (см)	Мощность дозы в месте расположения облучаемого объекта (рад/мин)	Примечание
1	VIII	200	1	протоны 200 МэВ	$5 \cdot 10^8$	2-6	10-200	200 МэВ протоны получают торможением в углеродном замедлителе (П)
2	VIII	100	1	протоны 100 МэВ	$10^8$	2-6	30-120	100 МэВ протоны
3	VIII	660	1	протоны 660 МэВ	$10^6$	0,3	6,0	Для диагностических целей
4	VIII	130	2	протоны 130 МэВ	$2 \cdot 10^8$	3-6	25-100	130 МэВ протоны получают торможением в углеродном замедлителе (П)
5	XI	660	3	протоны 660 МэВ	$5 \cdot 10^7$	0,5-2	600	Для внутричерепных облучений
6	IX	660	4	$\pi$ -минус мезоны 30-80 МэВ	$(1 \div 2) \cdot 10^7$	2-10	$4 \div 6$	$\pi$ -мезоны получают на мишени из вольфрама толщиной 5 см
7	X	660	5	нейтроны со средней энергией 350 МэВ	$(3 \div 5) \cdot 10^8$	5-15	$2,5 \div 9$	Нейтроны получают на бериллиевой мишени толщиной 36 см
8	X	250	5	протоны 250 МэВ	до $5 \cdot 10^9$	до 21	до 2000	250 МэВ протоны получают торможением в углеродном замедлителе (П)
9	VI	70-100	7	протоны 70-100 МэВ	$(1 \div 3) \cdot 10^8$	0,5-2	до 3000	Протоны с энергией 70-100 МэВ получают торможением в углеродном замедлителе (П)

Процедурная кабина № 2 предназначена для облучения онкогинекологических больных широким протонным пучком. Глубинное дозное распределение формируют с помощью гребенчатого фильтра. Региональные лимфатические узлы дополнительно облучают на гамма-установке в процедурной кабине № 6.

В третьей процедурной кабине для протонной терапии смонтировано оборудование, предназначенное для стереотактического конвергентного облучения малых внутричерепных мишеней узким протонным пучком с энергией 660 МэВ методом "напролет".

Кабина № 4 оснащена оборудованием для облучения пациентов в положении лежа. Сюда выведен вертикальный пучок отрицательных  $\pi$ -мезонов. После завершения радиобиологических экспериментов на этом пучке будут проводить клинические исследования по облучению злокачественных опухолей носоглотки, полости рта, щитовидной и слюнной желез и др.

В кабину № 5 выведен терапевтический нейтронный пучок, который будет использован для лучевой терапии больших, гипоксичных опухолей, — как самостоятельно, так и в комбинации с протонами.

В эту же кабину выведен и широкий протонный пучок с энергией 250 МэВ, на котором будут проводить simultанное ротационно-сканирующее облучение больших, глубоко залегающих опухолей сложной формы.

Для каждого из этих пучков (протонного и нейтронного) используют свой стенд для ротационного облучения пациентов в положении "сидя".

Методика simultанного облучения протонами напоминает ротационно-сканирующее облучение, однако, здесь оригинальная аппаратура позволяет вести облучение одновременно (т.е. simultанно) 14 узкими горизонтальными, независимыми друг от друга протонными пучками. Горизонтальные слои, каждый из которых облучается своим узким пучком, стыкуют по вертикали так, что полная максимальная высота облучаемой мишени составляет 21 см.

В кабину № 7 выведен протонный пучок с энергией 70–100 МэВ и мощностью дозы в несколько тысяч рад/мин, достаточной для облучения опухолей глаза за время около 1 мин. Кабина оборудована стендом для облучения больного в положении "сидя".

К настоящему времени проведена отладка всех каналов пучков и получены все необходимые физико-дозиметрические характеристики медицинских пучков. В 1987–1989 гг. выполнены радиобиологические эксперименты на пучках протонов и нейтронов высоких энергий и начаты клинические облучения больных (совместно с ОНЦ РАМН) на протонных пучках с использованием разработанных методик формирования дозных полей, ротационно-сканирующего облучения глубоко залегающих опухолей, а также новых способов реконструктивной рентгеновской томографии, новизна которых закреплена авторскими свидетельствами [55–57]. К концу 1995 г. полное число онкологических больных, прошедших курс фракционированного лучевого лечения на медицинских пучках реконструированного фазотрона, составило тридцать девять человек.

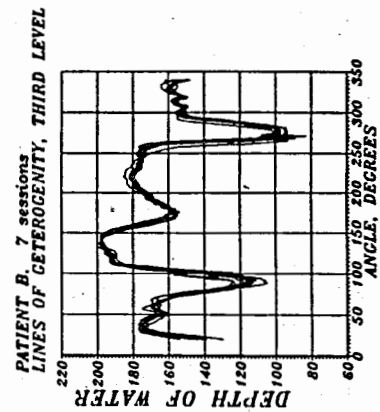
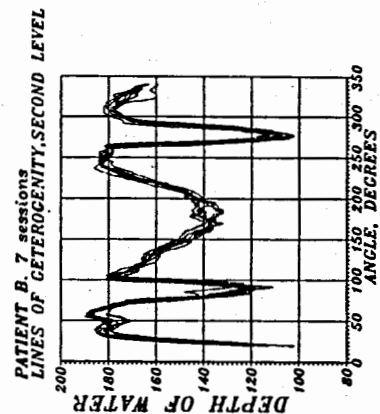
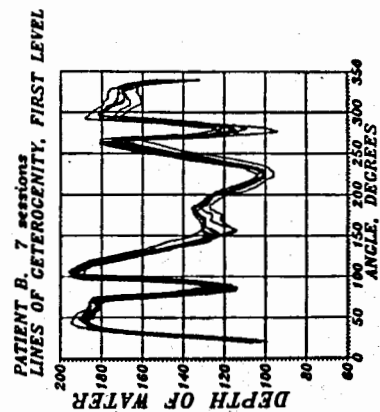
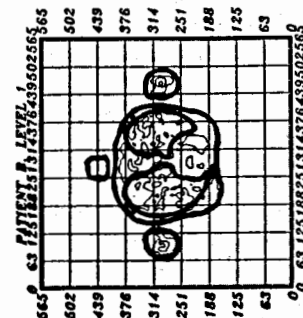
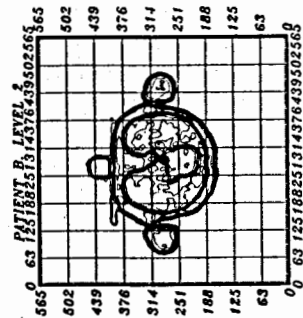
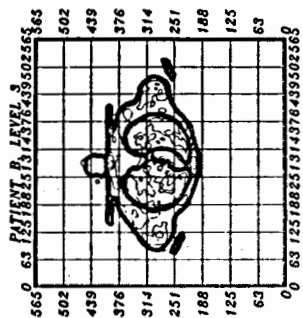


Рис. 17. Томографические изображения пациента на трех уровнях грудной клетки (верхний ряд) и программы облучения (линии гетерогенности, нижний ряд), рассчитанные по этим томограммам для каждого сеанса фракционированного облучения пациента.



## 9. Некоторые клинические результаты

Лучевая терапия является основным методом лечения больных по поводу рака шейки матки. При этом почти у 75% больных лучевая терапия является не только основным, но и единственным методом лечения. Однако, несмотря на постоянное совершенствование методов лучевой терапии, 30–45% больных раком шейки матки погибают от основного заболевания в течение 5 лет. Кроме того, у 5–30% больных в различные сроки после завершения лечения формируются лучевые повреждения нормальных органов и тканей, преимущественно прямой кишки и мочевого пузыря. В связи с этим проблема повышения эффективности лучевого лечения рака шейки матки остается по-прежнему актуальной.

При лечении традиционными методами (внутриполостное гамма-облучение матки) пятилетняя выживаемость больных составляла 63,2 — 85% (всех стадий заболевания), при этом лучевые осложнения в прилежащих к матке нормальных органах наблюдали у 6,5 — 27,3% больных.

С целью повышения эффективности лучевого лечения рака шейки матки, оптимизации дозового распределения в облучаемом объеме и снижении лучевых осложнений в прилежащих к матке тканях и органах в клинической практике стали использовать новые виды ионизирующего излучения — тяжелые заряженные частицы высоких энергий, в частности, протоны.

С декабря 1987 г. на медицинском протонном пучке ЛЯП ОИЯИ проведено протонно-гамма лучевое лечение 34 больных по поводу рака шейки матки. Из них: 6 больных получили предоперационное облучение, 25 — радикальное протонно-гамма облучение в самостоятельном варианте и 3 — паллиативное лучевое лечение.

Результаты комбинированного протонно-гамма лучевого лечения рака шейки матки представлены на таблице 6 [60]. Непосредственно излечены 100% больных. Из 34 больных 18 наблюдаются свыше 3 и 5 лет. Живы без рецидива или метастазов 83% больных при трех- и пятилетнем наблюдении. Умерли три больных через 2 года после облучения по причине: рецидива радиорезистентной опухоли, метастаза в верхнюю треть влагалища (вне зоны облучения), интеркурентного заболевания (инсульта).

Лучевых реакций и осложнений со стороны прилежащих к облучаемой мишени (матка) нормальных органов (мочевой пузырь и прямая кишка) и тканей не наблюдали у всех больных.

Полученные непосредственные и отдаленные результаты протонно-гамма лучевого лечения показали преимущества применения протонов перед другими видами лучевого лечения рака шейки матки: отсутствие лучевых повреждений прилежащих к матке нормальных органов (мочевого пузыря и прямой кишки).

После опробования метода ротационного сканирующего облучения на фантомах [54] началось клиническое использование этого метода для лечения больных раком пищевода. До апреля 1994 года 5 пациентов с раком пищевода были облучены с применением горизонтального рентгеновского компьютерного томографа для полу-

чения томографических изображений грудной клетки пациента на трех уровнях облучения [61]. Такие томограммы снимались в течение всего курса фракционированного лучевого лечения каждого пациента и позволяли тем самым учитывать все особенности укладки пациента. Клинические результаты лучевого лечения этой группы пациентов еще предстоит отслеживать в течение 3 и 5 лет после окончания курса облучения. Метод сканирующего ротационного облучения на протонном пучке применен в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ впервые в мировой практике.

Таблица 6. Результаты протонно-гамма облучения рака шейки матки (ОНЦ и ЛЯП ОИЯИ)

Стадия	Число боль-	Непосредственно излечены	Живы без рецидива или метастазов более		Умерли от:		
			3 лет	5 лет	рецидива	метастазов	интеркурентного заболевания
IV	11	11	10	5	—	1*	—
IIA,B	4	4	3	—	1	—	—
IIIB	3	3	2	—	—	—	1**
Всего	18	100%	15/18(83%)	5/6(83%)	1	1*	1**

\* Через 2 г. после облучения — от метастаза в верхнюю треть влагалища (вне зоны облучения).

\*\* Через 2 г. после облучения — от инсульта.

## 10. Перспективы использования в ОИЯИ пучков тяжелых ядерных частиц в лучевой терапии и диагностике

Помимо уже существующих и апробированных пучков тяжелых ядерных частиц фазотрона Лаборатории ядерных проблем в ОИЯИ имеются принципиальные возможности применения таких пучков в лучевой терапии и диагностике и на других базовых установках Института.

Еще в 1975 году была рассмотрена возможность использования пучков многозарядных ионов на ускорительном комплексе Лаборатории высоких энергий ОИЯИ [62]. Для облучения локализаций, находящихся на глубине до 20 см мягкой ткани, необходимы пучки ионов углерода и кислорода с энергией около 400 МэВ/нуклон и

ионов неона с энергией около 500 МэВ/нуклон. Интенсивность таких пучков должна быть порядка  $10^{11}/Z^2$  ядер в сек. Как уже отмечалось выше в разделе 3 такие пучки многозарядных ионов могут оказаться весьма перспективными при облучении резистентных опухолей, которые составляют около 10% от всех злокачественных новообразований [63].

В 1975 году было также выдвинуто предложение об использовании в Лаборатории нейтронной физики пучков нейтронов реакторов ИБР-30 и ИБР-2 для медико-биологических целей [64]. В этой работе была показана принципиальная возможность получения с помощью фильтров пучков быстрых нейтронов, обладающих необходимым энергетическим распределением и достаточной интенсивностью. Следует также отметить, что существующие на ИБР-2 пучки тепловых нейтронов могут обеспечить проведение и нейтронозахватной терапии и, в частности, с боросодержащими веществами. Такая борнейтронозахватная терапия может оказаться полезной при лечении некоторых типов опухолей головного мозга [63].

Успех лучевого лечения онкологических больных в значительной степени определяется своевременно поставленным диагнозом и его точностью. Важное место среди диагностических методов онкологических заболеваний занимает радионуклидная диагностика, в особенности, с помощью применения ультракороткоживущих радионуклидов — позитронных излучателей.

Имеются конкретные предложения и разработки по получению на базовых установках ОИЯИ различных радионуклидов для медицинских целей: на фазотроне ОИЯИ [65,66] и на ЛУЭ-40 ЛНФ [67]. Неотранные разработки диагностической аппаратуры на основе пропорциональных камер выполнены в Лаборатории высоких энергий [68]. Однако все эти предложения и разработки смогут найти практическое применение только в случае создания адекватной клинической базы в Дубне. Так, созданный в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ медико-технический комплекс может обеспечить несколько тысяч сеансов облучения больных в год или полный курс лучевого лечения около 350 пациентов в год. К сожалению, в настоящее время на медицинских пучках фазотрона ОИЯИ лечится небольшое количество больных, что связано с отсутствием в Дубне специализированного радиологического стационара с необходимым коечным фондом и соответствующим числом врачей-радиологов. Это не дает возможности получить адекватную отдачу от значительных средств, вложенных как в научную разработку проблемы, так и в сооружение самого медико-технического комплекса.

Сложилась совершенно необычная ситуация, когда сложное физическо-техническое оборудование и аппаратура для лечения больных уже созданы и функционируют, а необходимая клиническая база, стоимость которой составляет менее одной четверти от уже вложенных средств, отсутствует.

Для эффективного использования медико-технического комплекса предложено построить специализированный радиологический стационар (клинику) на 60 коек на территории и в составе имеющейся в Дубне Медсанчасти № 9 для размещения больных. Радиологический стационар представляет собой здание прямоугольной

формы длиной 48 метров и шириной 15 метров, имеющее семь этажей и соединенное для удобства больных и мед.персонала переходами с имеющимися поликлиникой и основным больничным зданием Медсанчасти № 9. Имеется прошедший экспертизу и утвержденный проект радиологического стационара, выполненный ГСПИ.

Намечаемый объем капитальных вложений составляет около 4,0 млн. долларов, включая стоимость только самого необходимого оборудования (в ценах 1995 года).

В случае реализации проекта радиологического стационара потребуется около 3000 часов работы фазотрона в год, чтобы обеспечить полный курс лучевого лечения 350-ти онкологических больных. Стоимость курса лечения одного больного составит в существующих ценах в среднем около 2000 долларов, а в случае параллельной работы фазотрона и на физические эксперименты стоимость лечения из-за экономии электроэнергии может уменьшиться до 1000 долларов. Это, примерно, на порядок меньше, чем в проектируемом центре адронной терапии в Италии [63].

## 11. Заключение

В Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ на базе фазотрона создан и функционирует многокабинный клиничко-физический комплекс, на котором обеспечена возможность лечения онкологических больных на широких и узких пучках протонов, отрицательных пи-мезонов и нейтронов высоких энергий, а также сочетанного лечения на этих пучках. Впервые на одном ускорителе получен такой набор медицинских пучков тяжелых ядерных частиц. Это позволяет для каждого больного индивидуально подбирать наилучший вид излучения, исходя из особенностей дозного распределения и биологических характеристик каждого вида частиц, а также размера и клинических особенностей опухоли.

Для лечения больных на медицинских пучках фазотрона разработаны и успешно применяются в клинике оригинальные методики и техника формирования дозных полей, новые способы реконструктивной рентгеновской и протонной томографии. Впервые в мировой практике предложены приемы и смонтирована действующая медико-техническая аппаратура для ротационно-сканирующего облучения глубоко залегающих опухолей, а также одновременного сканирующего облучения большой мишени несколькими узкими пучками протонов, что обеспечивает высокую точность и полную компьютерную автоматизацию облучения.

Планируемое сооружение в Дубне адекватной клинической базы — радиологического стационара на 60 коек — вместе с перспективой использования в лучевой терапии многозарядных ионов и нейтронов, а также имеющихся в ОИЯИ разработок в области получения радионуклидов и аппаратуры для радионуклидной диагностики, откроют возможности организации в Дубне современного лечебно-диагностического центра, который обеспечит в течение ближайших 10-15 лет проведение широких медико-биологических и клинических исследований по лечению онкологических больных пучками тяжелых ядерных частиц.

## Литература

1. В.В.Дворян, Е.М.Акселев, Н.Н.Трапезников, Статистика злокачественных новообразований в России и некоторых других странах СНГ в 1994 г. Сборник ОНЦ РАМН том 7, стр. 3, Москва. 1995 г.
2. R.S.Heusinkved et al., IEEE Trans. on Nucl. Sci., NS-22, No 3, p. 1211 (1975).
3. K.C.Tsien and R.Robbins, Radiology, 70, p. 486 (1958)
4. J.A.Purdy, Radiation Oncology Annual report (1973-74), p. 176, Washington University, St. Louis.
5. M.Boone et al., IEEE Trans. on Nucl. Sci. NS-18. No, 3, p. 36 (1971).
6. M.R.Raju, Informal Report LA-5041-MS. Los-Alamos, Scien. Lab. (1972).
7. Linear Energy Transfer, ICRU Report 16, ICRU, Washington, 1970.
8. P.G.Steward, Lawrence Radiation Laboratory, Report UCRL-17314 (1967).
9. H.I.Amols et al., Radiology, 116, p. 183 (1975).
10. D.K.Bewley, Radiation Research, 34, p. 437 (1968).
11. G.W.Barendsen, In Proc. of the planning meeting on Biomedical Application of the Pion Beam from the 590 MeV Isochronous cyclotron. Zurich, Switzerland, May 1971, p. 73.
12. W.K.Sinclair, Brookhaven National Lab. report BNL-50203 (C-57), (1969).
13. G.W.Barendsen, Current Topics in Radiation Research, 4 (Ebert M. and Howard A., Eds.) North-Holland Amsterdam p. 295-354 (1968).
14. M.R.Raju and T.L.Phillips, Informal Report LA-6588-MS, Los-Alamos, Scien. Lab. (1977).
15. L.J.Shukovsky and G.H.Fletcher, Radiology, 104, 629 (1972).
16. M.R.Raju et al. Radiology, 102, 425 (1972).
17. M.R.Raju and J.H.Jett., Radiation Research, 60, 473 (1974).
18. P.W.Todd et al., Cancer, 34, 1 (1974).
19. R.R.Wilson, Radiology, 47, 487 (1946).
20. C.A.Tobias et al., Am. J. Roentgenol, 67, 1 (1952).

21. B.Larsson, The British J. of Radiology, 34, 143 (1961).
22. R.N.Ktellberg and W.H.Preston, Excerpta Med. Int. Cong. series No 36 (1961).
23. Particles Newsletters of Proton Therapy Co-operative Group (PTCOG), No 16, July 1995.
24. J.M.Sisterson, PTCOG XX Meeting Abstracts, May 1994.
25. В.П.Джелепов, В.И.Комаров, О.В.Савченко, Вывод протонного пучка синхротрона с энергией 100-200 МэВ для медико-биологических исследований. Медрадиология, 4, стр. 54 (1968).
26. Протонные пучки высоких энергий и лучевая терапия злокачественных опухолей. Под редакцией В.П.Джелепова и А.И.Рудермана. ОИЯИ, 9035, Дубна (1975).
27. В.П.Джелепов, О.В.Савченко, Б.В.Астрахан, А.И.Рудерман, Шестикабинный клиничко-физический комплекс. Медрадиология 8, стр. 81 (1987).
28. В.М.Абазов, А.С.Густов, В.П.Зорин, С.А.Кутузов, И.В.Мирохин, Г.В.Мицын, А.Г.Молоканов, О.В.Савченко, А.В.Филимонов. Получение и исследование терапевтических протонных пучков на реконструированном фазотроне. Медрадиология 1, 67 (1988).
29. В.М.Абазов, А.С.Густов, В.П.Зорин, С.А.Кутузов, И.В.Мирохин, Г.В.Мицын, А.Г.Молоканов, О.В.Савченко, Получение и исследование физико-дозиметрических характеристик медицинского протонного пучка с энергией 130 МэВ. Сообщение ОИЯИ, 9-87-280, Дубна, 1987.
30. В.М.Абазов, А.С.Густов, В.П.Зорин, С.А.Кутузов, И.В.Мирохин, Г.В.Мицын, А.Г.Молоканов, О.В.Савченко, Получение и исследование физико-дозиметрических характеристик медицинского протонного пучка со средней энергией 100 МэВ с модифицированной формой кривой Брэгга. Сообщение ОИЯИ, 9-87-281, Дубна, 1987.
31. В.М.Абазов, Б.В.Астрахан, В.П.Зорин, О.Л.Климов, И.И.Ключков, Г.В.Мицын, А.Г.Молоканов, О.В.Савченко, Формирование узкого протонного пучка для диагностических целей и аппаратура для реконструктивной протонной томографии. Сообщение ОИЯИ, 18-88-207, Дубна, 1988.
32. Г.И.Алексеев, В.П.Зорин, И.А.Иванов, Г.И.Клепов, Г.В.Мицын, А.Г.Молоканов, А.В.Трухин, Протонный томограф для комплекса протонно-лучевой терапии. Сообщение ОИЯИ, 18-91-435, Дубна, 1991.

33. В.П.Зорин, С.А.Кутузов, И.В.Мирохин, Г.В.Мицын, А.Г.Молоканов, О.В.Савченко, Получение и исследование узких пучков протонов с энергией 660 МэВ для лучевой терапии. Сообщение ОИЯИ, 9-87-840, Дубна, 1987.
34. В.М.Абазов, А.Н.Брагин, А.С.Густов, И.В.Мирохин, Г.В.Мицын, О.В.Савченко, Транспортировка выведенного протонного пучка фазотрона к мишени широкоугольной  $\pi$ -мезонной линзы. Сообщение ОИЯИ, 9-90-64, Дубна, 1990.
35. В.М.Абазов, А.Н.Брагин, А.С.Густов, С.А.Кутузов, И.В.Мирохин, Г.В.Мицын, О.В.Савченко, Получение мезонных пучков высокой интенсивности на фазотроне ОИЯИ. Краткие сообщения ОИЯИ, No 2(41)-90, с. 22.
36. В.М.Абазов, А.Н.Брагин, А.С.Густов, С.А.Кутузов, И.В.Мирохин, Г.В.Мицын, О.В.Савченко, Получение и исследование мезонных пучков высокой интенсивности для медико-биологических и физических исследований на фазотроне ОИЯИ. (Физико-дозиметрические параметры пучков). Сообщение ОИЯИ, 9-90-68, Дубна, 1990.
37. В.М.Абазов, А.Н.Брагин, А.С.Густов, С.А.Кутузов, И.В.Мирохин, Г.В.Мицын, О.В.Савченко, Получение и исследование мезонных пучков высокой интенсивности для медико-биологических и физических исследований на фазотроне ОИЯИ. (Состав мезонных пучков). Сообщение ОИЯИ, 9-90-69, Дубна, 1990.
38. В.М.Абазов, А.С.Густов, О.Л.Климов, И.В.Мирохин, О.В.Савченко, Е.П.Череватенко, Фазовые параметры выведенного протонного пучка фазотрона ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ, 9-88-214, Дубна, 1988.
39. В.М.Абазов, А.С.Густов, М.Зельчинский, В.П.Зорин, С.А.Кутузов, И.В.Мирохин, О.В.Савченко, А.Я.Серов, Б.С.Сычев, С.В.Чернов, Е.П.Череватенко, Получение и исследование терапевтического пучка нейтронов высоких энергий на фазотроне ЛЯП ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ, 18-88-392, Дубна, 1988.
40. J.V.Robertson et al., Cancer 35, 1664 (1975).
41. М.Зельчинский, А.Л.Шишкин, Ионизационная камеры для мониторинга тока выведенного пучка протонов на энергию 660 МэВ из фазотрона ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ, 313-88-142, Дубна, 1988.
42. В.П.Джелепов, В.И.Комаров, О.В.Савченко, Создание возможностей для проведения на синхротроне Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ исследований по лучевой терапии и другим медико-биологическим проблемам. I. Формирование пучка протонов с энергией 100-200 МэВ. Препринт ОИЯИ, 16-3491, Дубна, 1967.

43. В.М.Абазов, А.С.Густов, В.П.Зорин, О.Л.Климов, С.А.Кутузов, И.В.Мирохин, Г.В.Мицын, А.Г.Молоканов, О.В.Савченко, Е.П.Череватенко, Измерение параметров выведенного протонного пучка реконструированного фазотрона ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ, 9-87-322, Дубна, 1987.
44. С.А.Густов, Сканирующий диодный ряд для диагностики пучков. Сообщение ОИЯИ, 9-87-668, Дубна, 1987.
45. С.А.Кутузов, Устройство для автоматизированного измерения дозных полей. Сообщение ОИЯИ, P10-89-194, Дубна, 1989.
46. Г.В.Мицын, Система магнитоиндукционных датчиков для мониторинга выведенного протонного пучка фазотрона ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ, 13-89-170, Дубна, 1989.
47. М.Зельчинский, Н.Гольник, М.Макаревич, А.Высоцкая, О.В.Савченко, Е.П.Череватенко, Исследование детекторов для определения дозиметрических параметров медицинских пучков пи-мезонов и нейтронов высоких энергий. Сообщение ОИЯИ, 16-80-563, Дубна, 1980.
48. Р.Вагнер, В.П.Зорин, П.Йироушек, О.Л.Климов, И.Коварж, А.Г.Молоканов, Г.В.Мицын, Й.Новотны, Физико-дозиметрические измерения на гамма-аппарате РОКУС-М. Сообщение ОИЯИ, 16-87-935, Дубна, 1987.
49. И.Воточкова, В.П.Зорин, А.Г.Молоканов, Ф.Спурны, Измерение дозиметрических характеристик терапевтических протонных пучков. Сообщение ОИЯИ, 16-89-353, Дубна, 1989.
50. М.Зельчинский, Определение абсолютного значения поглощенной дозы в тканеэквивалентном материале в поле стандартного источника гамма-излучения. Сообщение ОИЯИ, 16-88-71, Дубна, 1988.
51. М.Зельчинский, Методика определения дозы в медицинских пучках частиц высоких энергий. Сообщение ОИЯИ, P16-88-531, Дубна, 1988.
52. В.М.Абазов, Г.А.Андреев, Б.В.Астрахан, Т.С.Гаврилова, И.И.Клочков, С.А.Кутузов, В.И.Пахомов, Г.П.Решетников, О.В.Савченко, В.Г.Сухов, Аппаратура на линии с ЭВМ для сканирующего ротационного облучения на пучках тяжелых заряженных частиц. Сообщение ОИЯИ, 18-80-156, Дубна, 1980.
53. В.М.Абазов, Г.А.Андреев, Б.В.Астрахан, В.П.Зорин, И.И.Клочков, С.А.Кутузов, Г.В.Мицын, А.Г.Молоканов, О.В.Савченко, Простой вариант рентгеновского компьютерного томографа для получения топографической информации. Сообщение ОИЯИ, 13-87-702, Дубна, 1987.

54. В.М.Абазов, Б.В.Астрахан, Ю.Г.Будяшов, В.П.Зорин, Г.В.Мицын, А.Г.Молоканов, О.В.Савченко, Апробация метода ротационного сканирующего облучения на медицинском протонном пучке Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ, 18-93-351, Дубна, 1993.
55. А.Г.Молоканов, О.В.Савченко, Устройство для формирования дозного распределения тяжелых заряженных частиц в веществе. Авторское свидетельство № 658517 (СССР). Опубликовано в ОИПОТЗ, 15, 179 (1979).
56. В.М.Абазов, Б.В.Астрахан, А.Г.Молоканов, О.В.Савченко, Устройство для цифровой томографии на пучках тяжелых заряженных частиц. Авторское свидетельство № 867162 (СССР). Опубликовано в ОИПОТЗ, 14, 324 (1982).
57. Б.В.Астрахан, Способ проведения ротационного облучения биологических объектов пучком параллельных моноэнергетических тяжелых заряженных частиц, например протонов. Авторское свидетельство № 405236 (СССР). Опубликовано в ОИПОТЗ, 29, 269 (1979).
58. В.М.Абазов, Г.А.Андреев, Б.В.Астрахан, А.Н.Брагин, С.А.Густов, В.П.Джелепов, В.П.Зорин, И.И.Клочков, С.А.Кутузов, И.В.Мирохин, Г.В.Мицын, А.Г.Молоканов, В.К.Пойденко, О.В.Савченко, Е.П.Череватенко, А.В.Филимонов, Шестикабинный клиничко-физический комплекс Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ для лучевой терапии пучками протонов, отрицательных пимезонов и нейтронов. Сообщение ОИЯИ, 18-90-496, Дубна, 1990.
59. В.М.Абазов, В.П.Джелепов, Е.С.Кузьмин, А.Г.Молоканов, Г.П.Решетников, О.В.Савченко, В.П.Трофимов, Е.П.Череватенко, Б.В.Астрахан, А.А. Вайнсон, М.Ш.Вайнберг, Г.В.Макарова, А.И.Рудерман, Н.Л.Шмакова, С.П.Ярмошенко, Получение и использование медицинских протонного и пимезонного пучков в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ и перспективы дальнейших работ. Сообщение ОИЯИ, Д-8883, Дубна, 1975.
60. Б.В.Астрахан, В.П.Зорин, В.Н.Киселева, А.Г.Молоканов, Г.В.Мицын, В.К.Пойденко, О.В.Савченко, Лечение рака шейки матки на медицинском протонном пучке фазотрона ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ, Е18-95-99, Дубна, 1995.
61. В.М.Абазов, Б.В.Астрахан, Ю.Г.Будяшов, В.П.Зорин, А.Г.Молоканов, Г.В.Мицын, В.К.Пойденко, О.В.Савченко, Медицинский комплекс для радиационной терапии на протонных пучках фазотрона ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ, Е18-94-112, Дубна, 1994.
62. А.Л.Любимов и др., О возможности использования ускорительного комплекса Лаборатории высоких энергий ОИЯИ для лучевой терапии многозарядными ионами. В Тезисах докладов Всесоюзного научно-технического семинара (II

Всесоюзного симпозиума) "Проблемы развития терапевтической радиационной техники" М., (1975) стр. 114.

63. U.Amaldi, Oncological hadrontherapy and the TERA project. TERA 95/8 GEN 16, 1995.
64. В.М.Назаров и др., Использование нейтронных пучков импульсных быстрых реакторов ИБР-30 и ИБР-2 для медико-биологических целей. В Тезисах докладов Всесоюзного научно-технического семинара (II Всесоюзного симпозиума) "Проблемы развития терапевтической радиационной техники" М., (1975) стр. 117.
65. В.А.Халкин, Короткоживущие нуклиды для медицинских целей. III Совещание по использованию ядерно-физических методов для решения научно-технических и народнохозяйственных задач. Дубна, ОИЯИ, P18-12147, 1979, стр. 299.
66. В.А.Халкин, Перспективы производства радионуклидов на установке "Ф". IV Совещание по использованию ядерно-физических методов для решения научно-технических и народнохозяйственных задач. Дубна, ОИЯИ, P18-82-117, 1982, стр. 116.
67. А.А.Архипов и др., Определение наработки  $^{123}\text{I}$  при облучении природного ксенона на ЛУЭ-40 ЛНФ ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ, P6-94-402, Дубна, 1994.
68. А.М.Балдин, Ю.В.Заневский, В.Д.Пешехонов, И.Н.Семеновкин, Экспериментальные методы и аппаратура для медико-технических исследований, разработанные в ЛВЭ ОИЯИ. Препринт ОИЯИ, 18-81-48, Дубна, 1981.