

В-644

ОБЪЕДИНЕННЫЙ
ИНСТИТУТ
ЯДЕРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

Дубна

2937



**Возможности совместных
исследований медиков и
физиков в вопросах
онкологии**

4595/2 48.

Возможности совместных исследований медиков и физиков в вопросах ОНКОЛОГИИ

Выступления действительного члена АМН СССР Н.Н. БЛОХИНА,
профессора А.И. РУДЕРМАНА и профессора В.П. ДЖЕЛЕПОВА
на XIX и XX сессиях Ученого совета ОИЯИ

ОИЯИ
1955

ВЫСТУПЛЕНИЕ

действительного члена Академии медицинских наук СССР Н.Н. Блохина
на XIX сессии Ученого совета ОИЯИ 5 января 1988 года

Уважаемые товарищи!

Я, медик, с большим удовлетворением встречаюсь сегодня с большой группой представителей точных наук, чтобы обсудить некоторые вопросы, связанные с проблемой злокачественных опухолей. Мне хотелось бы привлечь к интересам медицины наших выдающихся физиков, в частности, специалистов по ядерной физике. Это связано с тем, что развитие медицины на протяжении всей истории шло по тем дорогам, которые прокладывали основные естественные науки - физика, химия, биология.

В борьбе с инфекционными болезнями медицина сделала уже большие успехи, смертность от этих заболеваний резко уменьшилась и это выдвинуло на первый план проблему рака - от него гибнет в настоящее время исключительно большое число людей.

Но медики добились успехов в борьбе с инфекционными заболеваниями не сами по себе. Люди хотели избавиться от чумы, холеры и других болезней много веков назад, но лишь на определенном этапе развития наук был создан микроскоп, а в дальнейшем развилась иммунохимия, позволившая создать средства профилактики инфекционных заболеваний. Это была блестящая возможность для ликвидации ряда тяжелых инфекций.

В прошлом веке было невозможно ставить задачу борьбы против рака на научной основе. Как и проблема вируса, она относится к очень сложным - связанным с внутренним миром, с интимной

жизнь клетки, с вирусом, который, согласно вирусной теории рака, взаимодействует с клеткой. Только в 20 веке создались условия для решения проблемы рака, и мы надеемся, что в этом нам очень помогут специалисты по ядерной физике.

Прежде чем перейти непосредственно к вопросу о контактах с Объединенным институтом ядерных исследований и представителями разных стран, которые работают в нем, мне хотелось бы охарактеризовать проблему онкологии в целом.

Бытует мнение, что о причинах злокачественных опухолей пока ничего не известно. Однако сегодня в лабораторных условиях мы можем искусственно, по нашему желанию, вызывать у животных любые виды злокачественных опухолей: костную саркому, рак кожи, лейкозы, злокачественные опухоли легких, печени и т.д.

Возможность искусственно вызывать злокачественные опухоли определенного, заранее намеченного типа означает, что многое уже известно о причинах, которые содействуют возникновению онкологических заболеваний. Это различные химические агенты, канцерогенные вещества, в первую очередь из группы полициклических углеводородов, к которым относятся продукты неполного сгорания угля, загрязняющие атмосферу городов. Сюда относятся также радиационные излучения. Уже давно изучен рак кожи у рентгенологов. Получали различные виды опухолей путем применения рентгеновских лучей, путем обычного облучения. А спустя несколько десятков лет, когда в науку вошли радиоактивные изотопы, они дали большие возможности для получения различных типов опухолей. Небольшая доза стронция - 90, например, введенная крысе, приводит к развитию саркомы одной из крупных трубчатых костей.

Наряду с канцерогенными агентами известны десятка два вирусов, которые вызывают опухоли у животных. Если до недавнего времени считалось, что мы еще очень далеки от того, чтобы подойти к изучению вирусной природы человеческого рака, то несколько последних лет внесли очень много нового в эту проблему. Были получены некоторые новые данные, которые, мне кажется, являются принципиально важными. Например, установлено, что "квартиранты", которые живут в организме здоровых людей и которых можно обнаружить у каждого из нас в пищеводе, в глотке, - аденовирусы I7-I8 типов вызывают у хомяка рак легких.

Есть ли доказательства того, что эти вирусы при определенных условиях не могут содействовать развитию рака и в том организме, где они обычно существуют?

Длительное время считали, что вирус, вызывающий опухоль мышей, опасен только для мышей, а вирус, вызывающий опухоль у кур, опасен только для кур. В недавнее время советские вирусологи показали, что вирус Рауса, открытый более 50 лет тому назад и вызывающий саркому у птиц, может вызывать опухоль у крыс, у кроликов. Недавно мы получили серию таких сарком у обезьян в Сухуми. На человеке, конечно, такие опыты невозможны, но в культуре тканей вирус Рауса вызывает трансформацию человеческих клеток. Не исключено, что этот вирус птичьей саркомы может оказаться опасным не только для обезьяны, но и для человека.

Эти данные говорят о том, что вирусы, живущие в человеческом организме, могут быть опухолеродными у животных, и вирусы, вызывающие опухоли у животных, видимо, могут быть опасными и для человека.

В нашем институте на животных установлены принципиальные возможности прививок против известных опухолеродных вирусов. В недавнее время на хомяках и крысах были поставлены опыты по профилактике злокачественных опухолей, связанных с вирусом РВ-40. Этот вирус, полученный из организма обезьяны, вызывает у большого процента незараженных крыс или хомячков саркому. Если хомячкам или крысам, зараженным вирусом в первый день жизни, месяца через четыре произвести прививку этого же вируса, то потом опухоли у них не наблюдаются.

На сегодняшний день, когда речь идет о профилактике злокачественных опухолей у человека, эти специфические противораковые прививки пока еще не могут быть применены, поскольку вирусы-возбудители рака у человека точно не выявлены. Речь идет сейчас о защите от различного рода внешних факторов - от факторов окружающей среды, от загрязненности атмосферы полициклическими углеводородами, о которых я говорил, относительно защиты от возможных примесей к пище и т.д.

Это важный путь, но вы представляете себе, от какого обилия различных вредных факторов надо защищать человека! Если бы подтвердились окончательно вирусологические исследования, мы могли бы более определенно нацелиться на основное вирусное звено, чтобы предотвратить развитие у человека опухолей.

Чрезвычайно интересно изучение рака в эпидемиологическом аспекте: выявление развития тех или других опухолей у людей разных стран в связи с разными условиями жизни, обычаями, привычками и т.д. Такого рода эпидемиологические исследования, которые сейчас проводятся в широких масштабах, показывают разницу

в развитии опухолей в разных странах. На Западе, в частности в Англии и США, примерно в 20 раз выросло число заболеваний раком легкого у мужчин. При этом имеются довольно убедительные статистические работы, которые показывают, что огромную роль здесь играет курение. Статистические данные Англии говорят о том, что человек, который выкуривает 20 папирос в день, в 50 раз чаще заболевает раком легкого.

Сейчас в США рак легкого у мужчин, резко выросший за последнее время, занимает первое место, а у женщин первое место принадлежит раку молочной железы. Рак молочной железы, по-видимому, связан с большим числом абортот и отказом многих женщин от кормления детей грудью.

В других странах имеются иные статистические показатели. Скажем, у нас первое место занимает рак желудка у мужчин и женщин. На втором месте у женщин стоит рак матки, он у нас встречается значительно чаще, чем рак молочной железы. Если сравнить количество рака молочной железы у нас и в Америке, то у нас его в 3 раза меньше, а заболеваемость раком желудка у нас значительно выше.

В Центральной Африке огромное количество заболеваний раком печени. Это связано с паразитарными заболеваниями и с большим недостатком животных белков в пище. А в Северной Африке, где расположены арабские страны, большое количество рака мочевого пузыря. В Индии - рак пищевода и глотки и т.д.

В США последнее время имеется статистически доказуемое снижение заболеваемости раком желудка. Это очень интересный факт, но он не связан с открытием специальных методов профилактики,

В силу каких-то условий количество заболеваний раком желудка идет на убыль, а развивается заболеваемость раком легкого и толстой кишки.

Вероятно, играют роль условия питания людей, ритмы - установившиеся традиционные привычки регулярности питания, соблюдения точных интервалов. В ряде стран на Западе, например, ледяная вода делается совершенно обязательным элементом всякой еды: это избавляет человека от чересчур горячей пищи, ее разбавляют крепкие алкогольные напитки - так меньше раздражается желудочная стенка и т.д.

Но вопросы профилактики рака по-настоящему еще не могут играть большой роли, потому что не разработаны методы специфической профилактики, о которых мы много думаем, но которые еще не доведены до выхода их в практику. Предупредить возникновение опухоли практически удается очень редко. Поэтому на сегодня чрезвычайно важными остаются вопросы лечения тех больных, которые уже заболели.

Существующие на протяжении многих лет хирургические методы не могут нас удовлетворить: они являются строго локальными и, чтобы иметь эффект, требуют слишком ранних вмешательств. Но с хирургическими вмешательствами часто опаздывают и, несмотря на чрезвычайно большое развитие хирургии наших дней, эти методы излечивают сравнительно небольшой процент больных. Несомненно, что раковые заболевания практически излечимы, и в ряде случаев хирургическими методами. Некоторые люди живут десятки лет после операции. Но процент излечения для разных видов опухолей различен, и для многих видов опухолей он очень невисок.

Наилучшие результаты достигаются при лечении наружно расположенных опухолей. Это кожный рак, от которого прежде умирали люди, а сейчас, согласно официальной статистике, хирургическими или лучевыми методами вылечивают 95% больных кожным раком.

Возьмем для сравнения рак желудка, который в основном лечат хирургическим методом. Статистические работы хирургов вносят определенный оптимизм: из числа радикально оперируемых пять лет и больше живут 30-40 процентов больных.

Все это касается группы больных, которым произвели радикальное удаление желудка. Но по статистическим данным 40 процентов больных раком желудка приходят к хирургу в такой стадии, когда он оперировать их уже не может. Поэтому из 100 40 сразу выбрасываются из статистики, а они, по сути дела, обречены на печальный исход. Из 60 оставшихся примерно половине, как выясняется на операционном столе, радикальную помощь оказывать уже поздно; им делают паллиативные операции, накладывают анастомозы между отдельными органами или делают пробную лапаротомию, т.е. зашивают неудаленную опухоль. Следовательно, из ста больных, заболевших раком, на операционный стол попадают на радикальные операции всего 30 человек. Из этих 30 человек, если через 5 лет остается в живых одна треть, то это в общем 10 процентов от числа заболевших.

Итак, из больных раком желудка вылечивается сегодня, дай бог, 10 процентов. Такова откровенная и честная статистика. И это касается любой страны, потому что нет такой страны, где была бы в этом смысле статистика сколько-нибудь лучшая, если

к ней подходить очень скрупулезно, откровенно и честно. Когда один хирург показывает цифры большие, а другой - меньшие, это не всегда говорит о том, что тот, у кого лучшие результаты по цифрам, действительно лучше помогает больным. Здесь очень многое зависит от отбора больных. Если я хочу, чтобы процент длительного выживания после моих операций был большим, я буду большому числу больных отказывать, я буду оперировать только тех больных, у которых маленький рак и имеются шансы на длительную жизнь. И у меня может получиться не 40 процентов, а даже 50 процентов выздоровлений среди больных, которых я оперировал. Но это значит, что я большое число больных отправил просто, как говорится, умирать, выбросив их из статистики и этим улучшив свою статистику.

Поэтому я считаю, что материалы, которые публикуются, не отражают истинного положения дел, и иногда бывает так, что те, у кого результаты кажутся худшими, в общем помогают больным, может быть, и лучше, чем те, у кого результаты кажутся совершенно блестящими. Таково положение дел в отношении хирургического метода.

Уже на протяжении ряда лет его стремятся дополнить воздействием лучевых факторов. Открытие рентгеновых лучей, радия, было важным этапом для медицины. Рентгеновы лучи были открыты в 1895 году, а уже в 1896 их пытались использовать для рентгено-диагностики заболевания костей.

Сейчас широко используются рентгеновы лучи, радий, различные изотопы. Кобальтовые, гамма-терапевтические установки применяются для наружного облучения и для внутрисполостной терапии, для введения радионесущих игл, нитей и т.д.

Однако существующие сегодня в распоряжении медиков лучевые факторы в какой-то степени уже исчерпали свои возможности.

Поэтому, кроме обычных рентгено-терапевтических и гамма-терапевтических установок, сейчас начинают широко пользоваться такими мощными источниками энергии, как линейные ускорители и бетатроны. В США уже несколько таких ускорителей работают специально для медицинских целей, у нас число их пока очень ограничено.

Вероятно, довольно далеко еще то время, когда медики непосредственно у себя, в своих учреждениях смогут применять такие мощные источники ионизирующих излучений, какими сегодня располагают физики.

Для медицины чрезвычайно интересны возможности использования ускорителя протонов, пи-мезонов и т.д. Почему нас интересуют этого рода возможности? Дело в том, что современная лучевая терапия наталкивается на очень серьезные препятствия. Когда мы стараемся повышать энергию, повышать дозы облучения, чтобы разрушить опухолевые элементы, мы встречаемся с целым рядом осложнений местного и общего порядка. Это неизбежное облучение окружающих здоровых тканей, тяжелые локальные повреждения в зоне облучения и подчас неизбежная тяжелая общая реакция в виде лучевой болезни.

Современные установки, которыми располагают медики, сравнительно мало приспособлены для облучения опухолей, расположенных в глубине тканей. Энергия, которую они излучают, в значительной степени ослабевает по мере углубления в ткани. Скажем, если современная кобальтовая установка дает единицу энергии на

поверхности ткани, то на глубине 10 см от нее остается 0,4, при-
о окружающей ткань получает почти такой же степени облучение,
и сама опухоль, то есть страдает больше, чем котелось бы.
ло быть, с одной стороны, недостаточная энергия на глубине,
другой стороны - чрезмерное повреждение вокруг, недостаточ-
точность фокусировки удара.

Известно, однако, что ускоритель протонных частиц может
не потерю, а накопление энергии: мы можем получить на по-
жности 1 единицу энергии, а на глубине 10 см - 2,5. При при-
ении пи-мезонов может быть не 2,5, а 7,5. То есть мы можем
личить энергию и уменьшить повреждение ткани, точно пора-
ть то, что намечено, не повреждая окружающие ткани.

Наши стремления сводятся к тому, чтобы всячески использо-
ь современные физические возможности для воздействия на опу-
и. Решат ли эти исследования проблему рака в полном масшта-
или мы хотим ставить вопрос более ограниченно?

Конечно, мы не можем рассчитывать, что такого рода иссле-
ания приведут к полному решению всех вопросов онкологии.
ть-таки речь идет о местном воздействии на опухолевый очаг,
не общее воздействие на весь организм, не воздействие изби-
ельно на метастазы, которые могут развиваться. Но мощный
р по местному очагу позволит в значительной степени улучшить
ультаты лечения тех локальных опухолей, с которыми мы справ-
мся сегодня еще очень плохо. Это может быть важно для лече-
рака легких на тех стадиях, когда еще нет метастазов (сей-
у нас есть единственная возможность - удалить легкое цели-
, а это сложная, тяжелая операция). При глубоко расположен-

ных опухолях применение этих методов ликвидирует послеоперацион-
ную смертность. Ведь такая операция, как удаление легкого, да-
ет высокую смертность, которая составляет 10-20 и более процен-
тов. Значит больные, которым суждено погибнуть после операции,
не погибнут, у них будет перспектива лечения опухолевого очага.
И если уменьшить повреждения окружающих тканей при большом воз-
действии на очаг, то это уже настоящая перспектива.

К сожалению, лучевые воздействия при глубоких опухолях
не приводят к созданию иммунитета к этой опухоли. Если удаст-
ся рассосать опухоль в эксперименте, животное часто делается
иммунным к этому виду опухоли за счет ее рассасывания. Любое
лучевое воздействие не приводит к иммунитету, и гибель опухоли
не препятствует развитию ее метастазов в будущем. Но, тем не
менее, эффективное воздействие на местный очаг - это серьезная
перспектива.

В последние годы ведутся широкие исследования, касающие-
ся лекарственных методов лечения злокачественных опухолей. Уче-
ные стремятся, чтобы химико-фармацевтические препараты губитель-
но влияли на опухолевую клетку и не влияли на здоровую ткань.
Эта проблема начала разрабатываться лет двадцать тому назад.
За это время создано довольно большое число химико-терапевти-
ческих агентов. Большинство из них близко к иприту - его азо-
тистые аналоги. В последнее время стали развиваться новые нап-
равления в химиотерапии рака, в частности, так называемое ан-
тиметаболитное направление. Идея его состоит в том, что изы-
скиваются химические вещества, очень близкие по своей природе
к естественным метаболитам, но являющиеся их антагонистами.

Такими антагонистами являются пирины, антипирин, фолиевая кислота, такой препарат, как 5-фторурацил и др. Препарат метатрексат, один из антагонистов фолиевой кислоты, оказывает определенное влияние на такие опухоли, как рак желудка. Но это влияние почти всегда временное: удается остановить опухолевый рост, иногда даже рассосать опухоль на какой-то период, но потом возникает рецидив.

Исследования последних лет показывают, что применение некоторых антимагнетиков в сочетании с лучевыми факторами создает возможность гораздо большего влияния на опухоль. Комбинированное применение 5-фторурацила со сравнительно небольшими дозами рентгенотерапии при раке легких приводит у некоторых больных к рассасыванию опухолевых узлов иногда на довольно длительные сроки.

Мы хорошо понимаем, что мощные лучевые факторы являются средством местного воздействия. Его надо дополнять лекарствами, которые могут влиять на опухолевые клетки, рассеянные по организму метастази, а также средствами иммунологическими. Эти средства должны не только охранять клетки непосредственно, но и содействовать повышению защитных возможностей организма против опухолей.

С развитием новых лекарственных средств, включая гормональные препараты и антибиотики, над которыми сейчас работают исследователи, отчетливо наметились перспективы борьбы против рака. Если несколько десятков лет тому назад казалось, что онкологическая проблема не имеет перспектив быть решенной в короткий срок, то сейчас ситуация значительно изменилась. Все сведения, которыми мы располагаем в онкологии, получены в XX сто-

летия, хотя тысячелетиями люди погибали от рака и даже на мумиях в египетских пирамидах четвертого тысячелетия до н.э. можно найти следы злокачественных опухолей. Примерно 50 лет прошло после открытия первого природного вируса Рауса, 30 лет прошло с тех пор, как была изучена химия канцерогенных агентов. Очень небольшой срок нас отделяет от открытия ионизирующих излучений радия, всего двадцать лет тому назад были созданы химио-терапевтические агенты. И на всем этом пути дорогу онкологам прокладывали физики, химики, биологи. Электронный микроскоп дал чрезвычайно много вирусологии и тем самым - онкологии. Вслед за развитием электронной микроскопии, биохимии развиваются генетика и цитогенетика. Есть все основания полагать, что, может быть, небольшие сроки отделяют нас от окончательных успехов в борьбе против рака. И работать здесь нужно во многих направлениях. Я далек от мысли, что одно радиологическое направление в состоянии решить эту проблему. Вирусологи, иммунологи, цитологи, генетики, химиотерапевты внесут большой вклад в ее разработку. Наряду с этим мы очень многого ожидаем от дальнейшего развития ядерной физики и использования ее достижений в области медицины, в частности, онкологии.

Медицинская техника отстает на несколько десятков лет от того, чем сегодня располагают физики. Моя цель - поставить вопрос о совместных исследованиях медиков и физиков. Мы с большим желанием хотим включиться в эту работу и ожидаем такого же дружеского стремления со стороны физиков. Этот институт, являясь международным, объединяет ученых ряда стран. Мы были бы очень рады участию представителей разных стран в интересующих нас исследованиях в области физики с привлечением медиков этих

стран к совместной работе. Тогда она могла бы получить действительно нужный размах, нужную глубину и широту. Результаты ее будут использованы в борьбе против рака, смертность от которого стоит сегодня на втором месте после сердечно-сосудистых заболеваний. Работа эта пошла бы на пользу людям.

Я совершенно сознательно не стремился углубляться в вопросы радиологии по ряду причин. Во-первых, я выступал перед специалистами, которые знают во много раз больше, чем я, относительно различного рода лучевых методов, которые могут применяться в медицине.

Во-вторых, я полагаю, физики подскажут, что можно было бы использовать еще в этой области. Мы очень заинтересованы в советах специалистов, чтобы совместно создать план исследований, который нам сегодня рисуется еще в очень приближенной и схематической форме.

ВЫСТУПЛЕНИЕ
профессора А.И. Рудермана на XIX сессии Ученого совета ОИЯИ
5 января 1988 года

Современный этап развития лучевой терапии и радиобиологии характеризуется пристальным вниманием медиков и биологов к определенным высокоэнергетическим ядерным частицам. Я имею в виду тяжелые заряженные частицы - протоны, дейтроны и α -частицы.

Не случайно то обстоятельство, что в США - в Чикаго, в Калифорнии, в Беркли или в Швеции - в Упсале сейчас ведется усиленная разработка проблемы использования тяжелых частиц в онкологии и в медицине вообще. Не случайно и то, что в Англии, в Италии, в ФРГ, во Франции активно приступили к изучению этой проблемы и не сегодня - завтра мы будем свидетелями появления новых публикаций и из этих стран.

В чем же дело? Попытаюсь ответить на этот вопрос. Сразу же, однако, оговорюсь, что не буду касаться сейчас радиобиологических аспектов проблемы, связанных с задачей освоения космического пространства, хотя ряд фундаментальных фактов, полученных радиобиологией в этом направлении, прямо касается и лучевой терапии.

Итак, остановлюсь на некоторых аспектах лучевого лечения злокачественных опухолей.

Со времени сознательного применения лучевой терапии, пришедшей на смену эмпирическому использованию X-лучей и лучей радия, надежды на повышение эффективности лечения злокачественных опухолей связываются, при других благоприятных условиях, с величиной дозы, поглощенной опухолью, и пространственным распределением излучения в окружающих тканях, во всем теле больного. В общем плане речь идет о стремлении к действительно локальному — избирательному облучению опухоли, к получению местного деструктивного эффекта.

Эта основная задача в дистанционной лучевой терапии глубоко расположенных опухолей, поскольку именно они представляют особые трудности для лучевого воздействия, решалась на предыдущих этапах развития лучевой терапии использованием все более жесткого излучения. Она стимулировала переход от рентгеновского излучения к гамма-излучению, а затем к тормозному излучению высоких энергий и быстрым электронам.

Физические особенности распределения поглощенного более жесткого излучения в тканях определяют несомненную целесообразность его использования в лучевой терапии злокачественных опухолей. Сравнительно с физическими особенностями, присущими классической рентгенотерапии, они формулируются следующим образом:

- 1) перенесение дозного максимума с поверхности в глубь ткани,
- 2) нивелирование ионизации в тканях различной плотности и удельного веса,

3) уменьшение бокового и особенно обратного рассеяния.

Надо сказать, что первый и второй факторы достаточно хорошо проявляются уже начиная с энергий, соответствующих гамма-излучению Co^{60} и даже Cs^{137} . Более резко они выражены при тормозном излучении высоких энергий. Однако здесь наряду с этим развивается и новый — отрицательный эффект: повышается доза излучения за очагом, и в частности — в тканях в области выхода пучка из тела.

Сопоставление особенностей распределения различных излучений в тканях показало, что концентрация поглощенной энергии в глубине наиболее выражена при облучении тяжелыми заряженными частицами.

Частицам высоких энергий присущи многие, хорошо вам известные и привлекательные для лучевой терапии особенности: у них практически нет бокового и обратного рассеивания; им присущ определенный пробег в тканях, к концу пробега в так называемом пике Брэгга доза излучения резко нарастает, затем круто падает до нуля.

Именно эти свойства заряженных частиц позволяют сосредоточить дозу излучения, необходимую для разрушения злокачественной опухоли, действительно в строго определенном объеме и на любой глубине и действительно не повреждая окружающих тканей.

Еще более привлекательны для лучевой терапии отрицательно заряженные Пи-минус-мезоны из-за известных особенностей их взаимодействия с облучаемой тканью. Для них характерны еще более острый дозный максимум, чем для протонов, лучшее соотношение на входе и в пике Брэгга, значительное повышение относительной биологической эффективности и нивелирование кислородного эффекта в зоне остановки частиц.

При определенных условиях использования Пи-минус-мезонов доза в области пика Брэгга по сравнению с дозой по треку может иметь семикратное превышение.

Заметим, однако, что для получения пучка Пи-минус-мезонов необходимой для лучевой терапии интенсивности требуется приблизительно тысячекратное увеличение интенсивности протонных пучков по сравнению с тем, что дают лучшие современные ускорители протонов. Таким образом, практическое использование Пи-минус-мезонов оказывается пока невозможным. В то же время из группы перечисленных заряженных частиц наиболее реально сейчас практическое применение протонов высоких энергий, тем более что пучки протонов необходимой для лучевой терапии интенсивности можно получить уже сегодня на многих ускорителях. Однако протонные пучки, получаемые на этих ускорителях, не могут быть непосредственно использованы для медицинских исследований. Они должны удовлетворять специальным требованиям, определяющим энергию, интенсивность пучка, его поперечное сечение, степень однородности и другие параметры. Поэтому создание терапевтических пучков на действующих ускорителях представляет собой серьезную физико-техническую задачу.

Кроме того, требуется разработка и конструирование аппаратуры для специальных прецизионных измерений дозных полей. Наконец, должны быть выработаны устройства и способы физико-технической подготовки и проведения облучения.

Позвольте ограничиться сказанным в отношении физико-технических вопросов и кратко задержать ваше внимание на некоторых уже известных и важных для лучевой терапии фактах, связанных с биологическим действием.

Экспериментами на биологических объектах Тобаис в 1952 году, а затем и многие другие показали полное отсутствие документируемых изменений вне геометрических границ рабочего пучка протонов и наличие в конце пути этих частиц — в области наибольшей ионизации максимальных деструктивных изменений.

В этом смысле чрезвычайно интересны экспериментальные данные, приведенные в работе этого автора. Описывается микроскопическое состояние большеберцовой кости крысы через 26 дней после облучения высокоэнергетическими тяжелыми заряженными частицами до дозы I 850 рад. В зоне облучения клетки полностью исчезли, отсутствовала продукция новых клеточных популяций, имелась заметная декальцинация и др. дегенеративные изменения. На распиле кости пораженный и здоровый участок разделяла резкая граница, с точностью воспроизводящая контур рабочего пучка.

Оказалось возможным создавать в глубине тела очаги деструкции различной формы, соответственно очень узкому и высокому или растянутому и плоскому пику Брэгга. Так, например, Малис в 1957 году, облучая локальные участки коры головного мозга кошек протонами и используя пик Брэгга, получал очаги повреждения в виде пластин толщиной всего в 100 микрон. При этом интактными оказывались как три клеточных слоя, лежащие выше повреждения, хотя через них прошли протоны, так и подлежащие клеточные слои, локализованные позади дозного максимума.

Из данных, которые опубликовали Тобаис в 1952 году, Ларссон в 1961 году, Липпинкот в 1963 году, Карлссон в 1964 году, следует, что получение других объемов деструкции связано с характером дозного максимума и что "размазывание" пика Брэгга достигается многими комбинациями физико-технических условий формирования

рабочего пучка тяжелых частиц и использованием специальных устройств.

Экспериментальными исследованиями указанных авторов, а также А.Г.Конопляникова и других показано, что брэгговский ионизационный пик выгодно применять для облучения не только по соображениям благоприятного распределения дозы. Повышенные линейные потери энергии в зоне пика приводят к дополнительным преимуществам биологического характера. Как известно, тяжелые заряженные частицы высокой энергии в первые части пути имеют линейные потери энергии, сравнимые с ЛПЭ для рентгеновского излучения 180–250 кэв. Примерно одинаковая относительная биологическая эффективность этих излучений в первой части пути протонов показана многими исследователями: Ю.Г.Григорьев с соавт., 1964 г.; С.П.Ярмоненко и др., 1964 г.; А.Г.Конопляников и др., 1964 г. и рядом зарубежных авторов: Тобиас, 1958 г.; Бонет-Мари – 1964 г.; Сервант, 1964 г. и др.

Оказалось, что в области пика Брэгга, где ЛПЭ протонов возрастает, их биологическая эффективность увеличивается в несколько раз (Фолькмер, 1959 г., Ларссон и Кильман, 1950 г. и др.).

Заметим, что величина оптимальных разовых и суммарных доз, а также ритм облучения представлены в исследованиях различных авторов с большим разбросом и требуют уточнения. Кроме того, в плане практического применения тяжелых частиц в лучевой терапии необходимо дополнительно исследовать следующие вопросы:

1. Уточнить значение ОБЭ для различных тяжелых частиц и разных энергий.

2. Разработать методы объемной биологической дозиметрии.

3. Определить оптимальное распределение дозы.

4. Изучить механизм регенераторных процессов, присущих различным синтопическим вариантам.

Переходя к обсуждению клинического применения тяжелых ядерных частиц, необходимо прежде всего указать, что в результате теоретического и экспериментального изучения тяжелых ядерных частиц сформировалось представление о двух методических возможностях облучения локальных поражений:

1. "на прострел" и

2. использование брэгговского пика.

Каждый из них может применяться в режиме статического и подвижного облучения.

В первом случае техника облучения протонами не отличается от хорошо изученной дистанционной лучевой терапии излучениями, уже освоенными клиникой. Во втором случае возникают весьма серьезные, однако вполне преодолимые дополнительные трудности.

Опубликованные в литературе сведения по клиническому применению тяжелых ядерных частиц сравнительно немногочисленны и носят односторонний характер. Это объясняется тем, что с тяжелыми ядерными частицами работает весьма узкий круг исследователей – врачей, а физические лаборатории, располагающие, как вам известно, очень дорогими ускорителями, решают проблемы, связанные с медициной, между прочим.

Большая часть литературных публикаций касается использования протонов и альфа-частиц для выключения функции гипофиза. Значение такой бескровной гипофизэктомии трудно переоценить в

клинике злокачественных опухолей молочной железы и многих незлокачественных эндокринных заболеваний — диабет, болезнь Иценко-Кушинга и др.

Остановимся на отдельных фактах.

С 1956 года группой авторов во главе с Тобайсом и Лауренсом публикуют материалы по облучению гипофиза человека. Применяется подвижное и многопольное облучение протонами энергией 340 Мэв и альфа-частицами с энергией 900 Мэв. Доза на центр гипофиза составляет при раке молочной железы 14000—17000 рад, при сахарном диабете, сопровождавшемся ретинопатией, — 8000 — 12000 рад, при акромегалии — 3000 — 7200 рад. Специальные исследования показали, что доза на краях гипофиза отличается от максимальной на 30%. У 30% больных из 159 с распространенным, быстро прогрессирующим раком молочной железы, ремиссия продолжалась от 6 месяцев до 4 лет.

У больных, страдавших сахарным диабетом и ретинопатией, почти в 2/3 случаев зрение стабилизировалось, в том числе у 1/3 больных наступило улучшение. Значительно снизилась потребность больных в инсулине, а часть совсем перестала в нем нуждаться. При посмертном исследовании некоторых из этих пациентов доказано разрушение ткани гипофиза на 99% при дозах, близких к 12000 рад и на 20% — при меньших.

При акромегалии вслед за облучением гипофиза больные неизменно отмечали уменьшение головных болей, чрезмерной потливости и других клинических симптомов. Нормализовался кальциевый обмен, наступала нормализация типичной акромегалической внешности.

Имеются также сообщения об успешном применении пучков тяжелых частиц для осуществления стереотаксических вмешательств

при злокачественной гипертонии, паркинсонизме, эпилепсии, болевом синдроме и др.

В литературе пока опубликованы сравнительно немногочисленные данные по лучевому лечению злокачественных опухолей. Однако фактический опыт, по имеющимся у нас сведениям, насчитывает уже сотни положительных результатов. Отдельные описанные факты представляются не только интересными, но и убедительными. Они оправдывают повышенный интерес к обсуждаемой проблеме. Приводим некоторые из них.

Фолкмер с соавторами (1952 г.) применил протоны с энергией 187 Мэв для лечения множественных метастазов рака молочной железы. У одной и той же больной раздельно облучались одинаковые по размеру внутрикожные метастатические узелки на передней грудной стенке. Излечение метастатического узла наблюдалось при однократной дозе 3000 рад. Оно имело место и при дозе 7000—7500 рад, подведенной в три сеанса в течение недели.

В этой работе представлены также первые результаты облучения протонами с энергией 187 Мэв шести женщин с опухолями половой сферы. По характеристике авторов имели место весьма распространенные, не подлежавшие каким-либо другим методам лечения раковые опухоли шейки матки и яичников. Авторы, не надеясь на излечение больных, предприняли лучевую терапию с целью изучения реакций опухолевых и нормальных тканей на определенную дозу излучения. Весь таз облучался с одного поля. Однократная доза была более 3000 рад. Спустя один-два месяца удалось установить, что опухолевых клеток в облученных тканях нет, и что рост опухоли продолжался только за пределами зоны

облучения. Лучевых повреждений нормальных тканей не было отмечено. У одной из указанных выше больных была, кроме того, однократно облучена опухоль влагалищной части шейки матки. Поглощенная доза исчислена в 1900 рад. Оказалось, что в пределах зоны облучения опухоль полностью резорбировалась.

Два года спустя (1964 г.) та же группа опубликовала результаты лечения протонами с энергией 187 Мэв десяти женщин, страдавших распространенным раком шейки матки. Шестеро из них за несколько месяцев до этого безрезультатно подвергались сочетанной или внутриволостной лучевой терапии. Остальные четверо лечились только протонами. У 8 больных имелся плоскоклеточный рак с орогованием, 2 - аденокарцинома.

Облучение проводилось с одного круглого поля, диаметром 12,3 см. Максимальный пробег частиц составил 19 см. С помощью гребенчатых фильтров ионизационный пик был расширен. Однократная доза у девяти больных составила 3000 рад. У одной больной эта доза дана в течение недели тремя фракциями.

У большинства больных результатом облучения была только временная регрессия опухоли, что было объяснено большой распространенностью процесса. Однако трое больных, по мнению авторов, оказались излеченными. Одна из них в исходном состоянии имела опухоль II стадии. После облучения у нее наблюдалась быстрая регрессия новообразования. Макроскопически опухоль исчезла через две недели. В это время при очередной биопсии раковых клеток уже не было обнаружено. За 21 месяц последующего наблюдения рецидив или метастазы не появились.

У двух других больных, погибших от сопутствующего

заболевания, при аутопсии опухоли в тазу не были найдены. У всех трех успешно леченных больных опухоль имела строение плоскоклеточного рака с орогованием.

Кильберг и соавторы в 1961-1962 годах сообщили о локализации максимальной поглощенной дозы (пик Брэгга) в опухоли мозга при облучении четырех больных протонами с энергией 160 Мэв. Доза 4000-10000 рад вызвала у всех больных улучшение и приостановила на некоторое время развитие процесса.

Лоуренс и другие (1963 г.) также использовали пик Брэгга при терапии альфа-частицами с энергией 900 Мэв опухолей мозга. У двух больных облучалась опухоль, рецидивировавшая после хирургического лечения. После дозы 5000 - 8500 рад и 4300-5000 рад опухоль у обоих больных резорбировалась, однако через короткий срок по краям зоны облучения рост возобновился. В связи с этим авторы подчеркивают важность правильного выбора величины подлежащего облучению объема.

Мы позволим себе закончить на этом цитирование некоторых материалов по лечению злокачественных опухолей. Укажем только еще, что во всех публикациях подчеркивается отсутствие у больных каких-либо гематологических сдвигов и выраженных общих реакций на локальное облучение.

По литературным данным к 1965 году общее число леченных больных на всех ускорителях мира составило примерно 500 человек.

Изучение опубликованного материала по клиническому использованию пучков тяжелых частиц и сопоставление уже

выявившихся при этом особенностей облучения с общими положениями дистанционной лучевой терапии обычными энергиями указывает на необходимость пересмотра многих установившихся взглядов и привычек.

:

В клиническом плане подлежат уточнению следующие вопросы:

1. Локализация и типы злокачественных опухолей, для которых целесообразно облучение протонными пучками высоких энергий.
2. Величины суммарных и разовых поглощенных доз излучения, а также оптимальные ритмы облучения.
3. Методика и техника облучения пучками протонов.
4. Рекомендации по формированию дозных полей и дозиметрической подготовке больных к облучению.

Оценивая в целом теоретические возможности использования частиц высоких энергий для лучевой терапии онкологических больных и имеющиеся уже фактические данные по их биологическому действию и клиническому применению, следует признать актуальность и своевременность глубокого и всестороннего изучения всей проблемы.

Надо прямо сказать, однако, что решение проблемы возможно только в тесном и творческом содружестве физиков, техников, радиобиологов и медиков различных профилей и при этом самого высокого уровня.

О СОТРУДНИЧЕСТВЕ МЕЖДУ ЛАБОРАТОРИЕЙ ЯДЕРНЫХ ПРОБЛЕМ ОИЯИ И АКАДЕМИЕЙ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР ПО ВОПРОСАМ ОНКОЛОГИИ

Выступление директора Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ
профессора В.П. Железова на заседании XX сессии
Ученого совета ОИЯИ 1 июня 1968 года

Как известно членам Ученого совета, на прошлом заседании Совета было принято решение об организации на базе синхротронной Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ исследований в области онкологии силами Института экспериментально-клинической онкологии АМН СССР. Достаточно подробный доклад о проблемах, которые могут решаться в этих исследованиях, был сделан на Ученом совете президентом Академии медицинских наук СССР академиком Н.Н.Блохиным в январе этого года. Комитет Полномочных представителей в соответствии с решением Ученого совета принял решение о том, чтобы все работы по созданию и оборудованию соответствующих экспериментально-клинических помещений в здании синхротрона ЛЯП, а также расходы по оплате часов работы ускорителя были отнесены за счет Академии медицинских наук СССР.

В настоящее время я могу сообщить Совету, что советскими государственными органами для обеспечения этих работ соответствующим институтам Академии медицинских наук выделены средства вполне достаточные для оплаты всех расходов, и в настоящее время между ОИЯИ и ИЭКО АМН СССР заключается договор. Этот договор предусматривает около 150 часов работы ускорителя, которые будут использованы на онкологические исследования и, так как стоимость одного часа работы синхротрона составляет 115 рублей, то соответствующий институт только за работу ускорителя выплатит нам около 20 тыс.рублей.

В течение прошедшего периода силами сотрудников Лаборатории ядерных проблем под руководством кандидата физико-математических наук О.В.Савченко были выполнены работы по формированию протонных пучков необходимой интенсивности и формы, а также совместно с ИЖО были составлены задания на проектирование экспериментально-клинических помещений. В течение ближайшего месяца можно будет начать строительные работы по сооружению нужных помещений и защиты.

Работы, связанные с онкологией, будут проводиться на двух пучках. Тракт первого из них изображен на рис.1. Этот пучок будет использоваться в значительно большей мере для различного рода дозиметрических исследований, испытаний поглощенной дозой на моделях, отработки точных методов вставки больных (на моделях и фантомах) и т.п. Более подробное описание устройств и характеристик этого пучка будет дано позднее. Тракт второго пучка показан на рис.2, из которого видно, каким образом канализируется пучок и направляется во вновь оборудуемые помещения здания синхроциклотрона, находящиеся за двухметровой защитной бетонной стеной. Можно предполагать, что эти помещения для онкологических исследований будут готовы и оборудованы в течение 1966 года и в конце года начнутся соответствующие работы.

Прежде чем перейти непосредственно к описанию того, что сделано в Лаборатории ядерных проблем в связи с подготовкой к онкологическим исследованиям, я хотел бы напомнить членам Совета некоторые характерные аспекты проблемы лечения раковых опухолей путем облучения их корпускулярным и рентгеновским излучением.

Еще в 1946 году Вильсоном⁽¹⁾ было впервые указано на возможность применения тяжелых заряженных частиц высокой энергии для облучения глубоко расположенных опухолей и было отмечено, что такие пучки обладают целым рядом особенностей, выгодно отличающих их от рентгеновских лучей и электронов. Эти особенности пучков тяжелых заряженных частиц, таких как протоны, дейтроны, альфа-частицы и др., могут быть кратко суммированы следующим образом:

1. Такие пучки гораздо слабее рассеиваются в тканях по мере проникновения в глубь тела.

2. Они имеют хорошо определенный пробег, позволяющий эффективно сосредоточить дозу облучения в заданной области тела.

3. Линейная передача энергии таких пучков возрастает с глубиной проникновения, образуя на конце пробега так называемый "пик Брэгга", что особенно важно в тех задачах лучевой терапии, когда желательнее подвергнуть лечению или подавлению малый объем ткани с минимальными радиационными повреждениями окружающих клеточных структур.

4. Уменьшение энергии частиц в конце их пробега увеличивает относительную биологическую эффективность излучения и тем самым создает возможность еще большей локализации облучения в объеме ткани, подвергнутой лечению или подавлению. Тобиас, Ангер и Лауренс⁽²⁾ первыми в 1952 году использовали пучки тяжелых заряженных частиц от синхроциклотрона в Беркли для радиобиологических исследований. Подобные работы начали проводиться в Швеции с 1956 года Б.Ларсоном и др.⁽³⁾, использовавшими в своих

исследованиях протонный пучок с энергией 185 Мэв от ускорителя в Упсала. Кильберг и др. ⁽⁴⁾ в Гарвардском университете на протонном пучке с энергией 160 Мэв в 1959 году провели предварительные терапевтические исследования на животных и распространили их затем на людей, подвергнув лечению таким методом в общей сложности 155 пациентов.

В связи с тем, что в Советском Союзе в настоящее время нет протонного ускорителя с энергией около 200 Мэв, в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ в конце 1965 года были проведены предварительные эксперименты по выяснению возможности получения протонных пучков с энергией от 100 до 200 Мэв с целью использования таких протонных пучков для проведения медико-биологических исследований и лучевой терапии онкологических больных.

Общая схема формирования протонных пучков и расположения регистрирующей аппаратуры изображена на рис. I. Выведенный из вакуумной камеры ускорителя протонный пучок с энергией 670 Мэв, энергетической дисперсией $\sigma_E = 2,8$ Мэв ⁽⁵⁾ и полной интенсивностью около $3 \cdot 10^{11}$ протонов/сек ⁽⁶⁾ фокусировался магнитными квадрупольными линзами на полиэтиленовый замедлитель толщиной ~ 160 г/см². Заторможенные протоны отклонялись магнитом в коллиматор, расположенный в защитной стене под углом 30° к направлению первичных протонов, очищаясь при этом от примесей других частиц. На выходе коллиматора располагалась регистрирующая аппаратура, позволявшая измерять интенсивность заторможенного пучка и проводить его дозиметрию. В некоторых экспериментах весь путь заторможенных протонов от замедлителя до регистрирующей

аппаратуры проходил в вакуумном канале, который включал в себя как составную часть и сам коллиматор. Набором отдельных секций коллиматора можно было менять диаметр протонных пучков от 20 до 100 мм или с помощью целевых коллиматоров придавать поперечному сечению пучка форму прямоугольника. Интенсивность заторможенного пучка протонов определялась путем измерения тока от плоскопараллельной ионизационной камеры, наполненной аргоном до давления 1,2 атм, или путем непосредственной регистрации отдельных протонов телескопом из трех сцинтилляционных счетчиков при сниженной интенсивности протонного пучка. Абсолютная интенсивность потока протонов с энергией около 135 Мэв, определенная этими двумя методами для коллиматора диаметром 20 мм, получалась равной $(6-9) \cdot 10^6$ р/сек или $(2-3) \cdot 10^6$ р/сек.см². При увеличении диаметра коллиматора интенсивность потока протонов возрастала приблизительно пропорционально площади выходного отверстия коллиматора, вплоть до диаметра коллиматора 50 мм. Для энергии протонов 108 Мэв интенсивность пучка была примерно в 1,5 раза меньше, а при энергии 180 Мэв — в 2 раза больше, чем интенсивность протонного пучка с энергией 135 Мэв. При варьировании энергии заторможенного пучка протонов толщина полиэтиленового замедлителя устанавливалась каждый раз соответственно необходимому сбросу энергии первичного пучка, чтобы получить точно заданную энергию заторможенного пучка. Средняя энергия и дисперсия заторможенного пучка протонов определялись по кривой Брэгга, измеренной в полиэтиленовом фильтре с помощью ионизационной камеры, а также путем измерения пробега протонов в полиэтиленовом фильтре, установленном в телескопе из трех сцинтилляционных счетчиков.

При наличии вакуума дисперсия пучка уменьшается до значения $\sigma_E = 7,2$ Мэв, а интенсивность возрастает примерно на 30%. При энергии протонов 135 Мэв энергетическая дисперсия пучка равнялась $\sigma_E = 10$ Мэв.

Полученная интенсивность заторможенного пучка протонов с энергией 135 Мэв обеспечивала накопление дозы в максимуме кривой Брэгга со скоростью, равной приблизительно 20–30 рад/мин. При этом суммарная доза рассеянного излучения в точках 1,2,3,4 и 5 рис.1, замеренная М.М.Комочковым при работе ускорителя в режиме выведенного протонного пучка, составляла соответственно 18,24, 24,30 и 40 мбэр/час., что примерно в 10^5 раз меньше мощности дозы в максимуме кривой Брэгга.

Экспериментально-клиническое помещение для исследований с больными, о котором я говорил ранее, изображено на рис.2 и включает в себя четыре комнаты. Комната "1" предназначена для установки ротационного штатива на протонном пучке, а также рентгеновского, встировочного, телевизионного и дозиметрического оборудования. В комплекс дозиметрических приборов входят ионизационные камеры для мониторинга пучка и снятия кривых Брэгга, подвижный сцинтилляционный счетчик малых размеров для определения радиальной зависимости поглощенной дозы в плоскости, нормальной протонному пучку, и цилиндр Фарадея, необходимый для абсолютной калибровки протонного пучка. Комната "2" предназначена для врача-оператора; в ней предполагается разместить все приборы, регистрирующие показания дозиметрической аппаратуры. Комнату "3" намечается выделить для медицинского осмотра пациентов, и комната "4" будет переделана под санитарный узел. Экспериментально -

клиническое помещение имеет отдельный выход из здания ускорителя и может быть полностью изолировано во время сеанса облучения от остальной части корпуса синхроциклотрона.

Для обеспечения радиационной безопасности врача-оператора комната "2" отделяется от комнаты "1" бетонной стеной толщиной около 1 метра, а проход между этими двумя комнатами на время сеанса облучения перекрывается подвижной дверью из тяжелого бетона или железа толщиной около 0,5 метра. Для непосредственного наблюдения врача-оператора за пациентом во время сеанса облучения в бетонной стене оставлен зигзагообразный проем с наклонными зеркалами, образующими перископическую систему. При терапии протонным пучком основным источником рассеянного излучения является само тело пациента, где в результате ядерных взаимодействий протонов возникают испарительные нейтроны и гамма-кванты с энергией в несколько Мэв. Соответствующие оценки показывают, что при однократной поглощенной дозе 300 рад и площади протонного пучка 100 см^2 поток рассеянных нейтронов в месте расположения врача-оператора с учетом ослабления в защитной бетонной на фактор $e^{-\frac{1}{40}} \approx 1/140$ составит около 750 нейтронов/см², а за одну рабочую смену после 20 сеансов облучения около $1,5 \cdot 10^4$ нейтр/см², что, примерно, в 30 раз меньше предельно-допустимого уровня облучения. Поток рассеянных гамма-квантов в комнате "2" будет гораздо меньше, так как радиационная длина гамма-квантов в бетоне равняется ~10 см и поток гамма-квантов после прохождения 1 метра защиты будет ослаблен более чем 10^4 раз.

Протонный пучок с энергией от 100 до 600 Мэв предполагается получать путем торможения выведенного протонного пучка в полиэтиленовой блоке, расположенном перед отклоняющим магнитом.

Заторможенный пучок протонов очищается в магнитном поле и затем транспортируется на расстояние около 30 метров в комнату "I". Для получения необходимой интенсивности протонного пучка в месте расположения пациента предполагается на всем пути транспортировки пучка установить семь магнитных фокусирующих линз с апертурой 12 см, а для исключения рассеяния протонного пучка в воздухе предусмотрено сооружение вакуумного тракта с полной длиной 26 м, откачиваемого до давления 1 мм рт.ст. Общее расположение протонного канала показано на рис.2. Фокусирующие линзы протонного канала, разработанные в конструкторском бюро Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ, представляют собой симметричные квадрупольные триплеты с максимальным градиентом магнитного поля 800 эрстед/см, при электрическом токе через обмотки полюсов около 300 ампер.

Размеры заторможенного протонного пучка будут характеризоваться величиной $2R = 2\sqrt{\langle r^2 \rangle + r_c^2} = 2\sqrt{14,5 + 2,25} = 8,3 \text{ см}$, где $\langle r^2 \rangle$ - среднеквадратичный радиус поперечного расширения пучка, а $2r_c = 3 \text{ см}$ - размеры первичного пучка. Величина $2R = 8,3 \text{ см}$ близка к диаметру вакуумпровода, равному 11 см, и поэтому траектории протонов заполняют все свободное пространство вакуумпровода.

Интенсивность пучка заторможенных протонов с энергией около 140 Мэв на выходе протонного канала может быть оценена из выражения

$$n = N_0 e^{-n\sigma} \chi = 3 \cdot 10^{11} \cdot 0,065 \cdot 0,04 = 7,8 \cdot 10^8 \text{ протонов/сек}$$

или

$$n_0 = \frac{n}{S} = \frac{7,8 \cdot 10^8}{10^2} = 7,8 \cdot 10^6 \text{ протонов/см}^2 \text{сек,}$$

где $N_0 = 3 \cdot 10^{11}$ - интенсивность первичного пучка протонов,
 $e^{-n\sigma} = 0,065$ - фактор уменьшения интенсивности пучка протонов в результате ядерных взаимодействий при замедлении в тор-

мозащем фильтре, $\chi = 0,04$ - коэффициент захвата заторможенных частиц протонным каналом.

Такая интенсивность протонного пучка обеспечивает скорость накопления дозы в максимуме пика Брэгга:

$$n_0 \frac{dE}{dx} = 1,6 \cdot 10^{-8} \cdot 60 = 7,8 \cdot 10^6 \cdot 10^{-8} \cdot 960 \approx 75 \text{ рад/мин,}$$

где $dE/dx = 10 \text{ Мэв/см}^{-2} \nu$ - ионизационные потери в максимуме кривой Брэгга,

$n_0 = 7,6 \cdot 10^6$ - плотность потока протонов в месте облучения и при дозе облучения за один сеанс, равной в среднем 300 рад, время облучения одного пациента составит в этом случае всего несколько минут.

В связи с тем, что на этом совете мы подробно обсуждаем различные аспекты использования "мезонных фабрик", я хочу подчеркнуть, что и в проблеме радиационной терапии (наряду с проблемами физики элементарных частиц и атомного ядра) сильноточные ускорители такого типа будут весьма эффективны. Дело в том, что мезонные фабрики будут давать интенсивности π -мезонных пучков, в тысячи раз большие получаемых на современных ускорителях. В то же время интенсивность воздействия на опухолевую ткань (сказать, поражающее действие) останавливающихся в ней отрицательных π -мезонов примерно в 20 раз превышает аналогичное воздействие от гамма-лучей и не менее, чем в 3 раза - воздействие от протонов (см.рис.3). Большая поражающая сила остановившихся в опухолевой ткани π -мезонов связана с тем, что в конце своего пути при захвате атомными ядрами π -мезоны вызывают расщепление ядер, сопровождающиеся испусканием относительно большого числа медленных заряженных частиц с высокой степенью ионизации.

Это отчетливо иллюстрируется рис.3, на котором приводятся распределение изодоз в ткани больного от поверхности тела до предполагаемого места опухоли.

Особенно большим преимуществом пионов является то, что поражающая сила в месте расположения опухолевой ткани может в 7,5 раз превышать воздействие на ту часть человеческого тела, на которую падает пучок тормозящихся пионов (см.рис.3).

Проведение пионной терапии рака на существующих ускорителях невозможно, так как интенсивности получаемых на синхротронах пионных пучков почти на три порядка ниже тех, которые нужны для этих целей.

Вот кратко положение дел с сотрудничеством в области онкологии и таковы возможные перспективы его развития.

1. R.R.Wilson, Radiology, 17, 487 (1946).
2. C.A.Tobias, H.O. Anger and J.H.Lowrence. Amer.J.Roentgenol. 67,1 (1952).
3. B.Larsson, The British Journal of Radiology, 34, 143 (1961).
4. R.N.Kiellberg and W.M.Preston, Excerpta mod.Intern.Congress: Series n. 36 (1961).
5. И.М.Василевский, Ю.Д.Прокошкин, Атомная энергия, 7, вып.3, 225 (1959).
6. В.И.Комаров, О.В.Савченко, Л.М.Сороко, Препринт ОИЯИ I325 (1963).

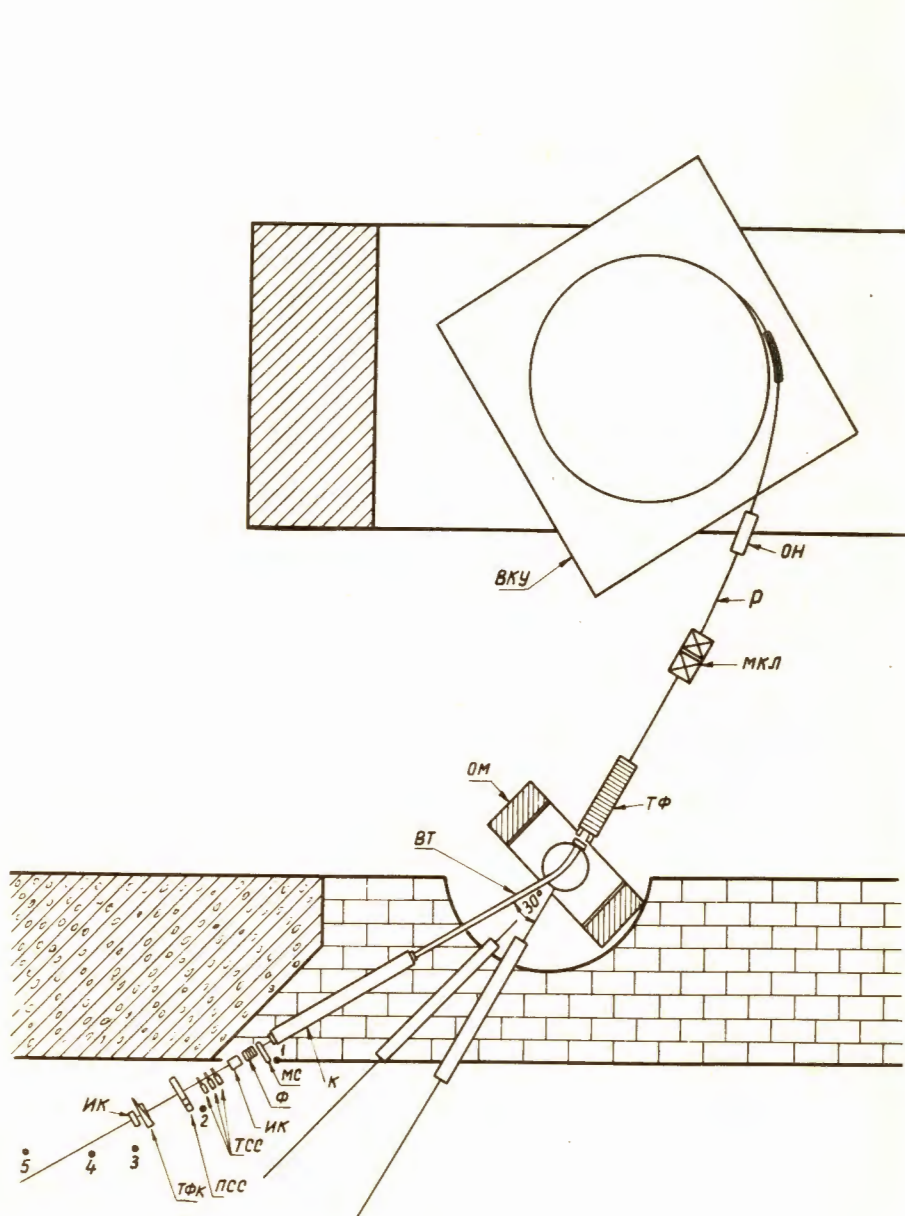


Рис. 1.

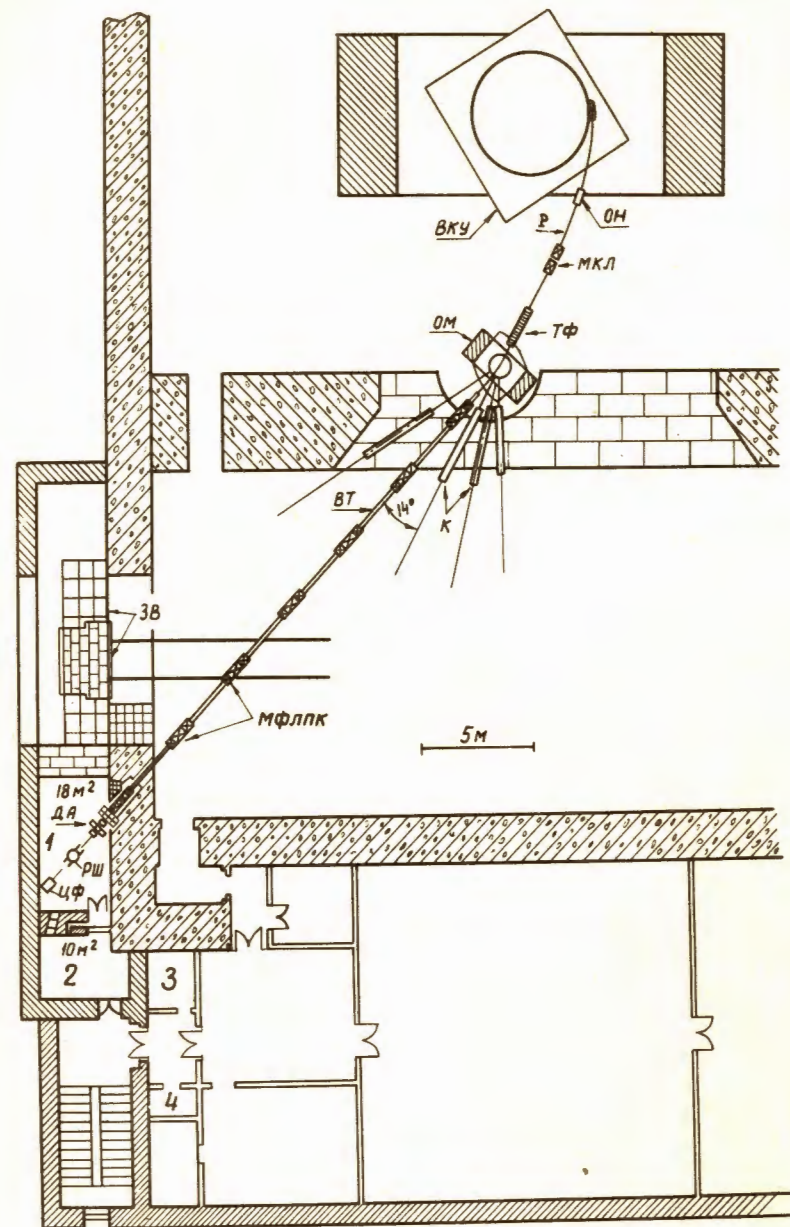


Рис. 2.

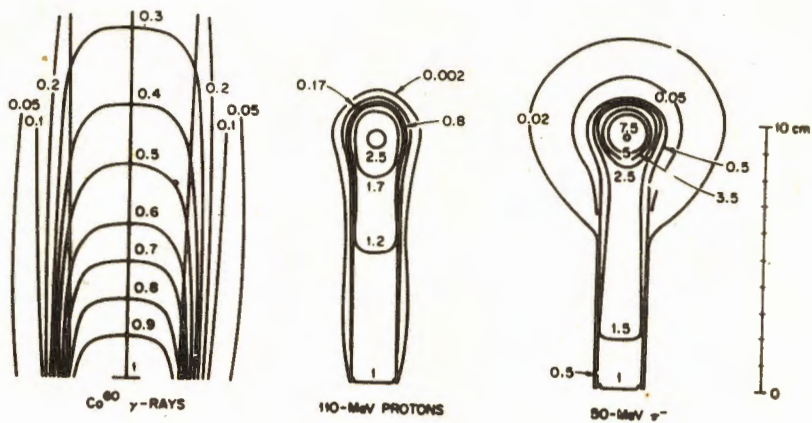


Fig. 3. Isodose distributions around beams of gamma rays, protons, and negative pions in tissue, showing the greater localization in depth of dose produced around the stopped negative pions.

Рис. 3.