

Д-405
ОБЪЕДИНЕННЫЙ
ИНСТИТУТ
ЯДЕРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

Дубна

10/x-69

9 - 4560



В.П.Джелепов, Л.Л.Гольдин

ЛАБОРАТОРИЯ ЯДЕРНЫХ ПРОБЛЕМ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУЩЕСТВУЮЩИХ
И ВОЗМОЖНОСТИ СОЗДАНИЯ НОВЫХ
ОТЕЧЕСТВЕННЫХ УСКОРИТЕЛЕЙ
ТЯЖЕЛЫХ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ
ДЛЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

1969

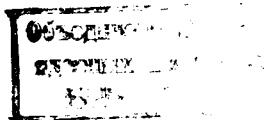
9 - 4560

В.П.Джелепов, Л.Л.Гольдин*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУЩЕСТВУЮЩИХ
И ВОЗМОЖНОСТИ СОЗДАНИЯ НОВЫХ
ОТЕЧЕСТВЕННЫХ УСКОРИТЕЛЕЙ
ТЯЖЕЛЫХ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ
ДЛЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Доклад на Симпозиуме по проблемам развития
терапевтической радиационной техники в онкологии.
(Москва, Институт экспериментальной и клинической
онкологии, 23-25 апреля 1969 года).

Направлено в журнал "Медицинская радиология"



* Институт теоретической и экспериментальной физики.

8051/2 чр.

1. Введение

Главной целью лучевой терапии, как известно, является поражение всех опухолевых клеток до такой степени, чтобы полностью предотвратить новое разрастание опухоли. При этом необходимо обеспечить условия, в которых сводятся к минимуму повреждения, влияющие на воспроизводительную способность окружающей здоровой ткани.

В настоящее время, когда в лучевой терапии используются в основном рентгеновские лучи и электроны, отношение наносимого ими повреждения в здоровых тканях тела к поражению в опухоли оказывается сравнительно большим. Для уменьшения величины этого отношения нередко применяют облучение с двух или нескольких позиций, распределяя нагрузку от облучения по большому объему здоровой ткани. Но даже в этом случае любое улучшение отношения поражения в опухоли к поражению окружающих здоровых тканей явилось бы большим достижением.

Идеальным средством лечения опухолей было бы такое излучение, которое разрушало бы только опухолевые клетки, не нанося ущерба окружающим нормальным клеточным структурам. Этого невозможно

достичь даже в условиях, когда источник радиации помещается в саму опухоль. Однако к такой идеальной ситуации можно приблизиться, если использовать в лучевой терапии пучки тяжелых заряженных частиц, получаемых от ускорителей высоких энергий.

Прежде чем перейти непосредственно к проблеме использования существующих отечественных ускорителей тяжелых частиц для интересующей нас цели, кратко остановимся на физических свойствах этих частиц, являющихся основной причиной их значительно более высокой эффективности для лучевой терапии по сравнению с электронно-фотонным излучением.

2. Физические особенности тяжелых заряженных частиц

Впервые на возможность применения тяжелых заряженных частиц высоких энергий для облучения глубоко расположенных опухолей указал в 1946 г. Вильсон ¹. При этом он отметил, что в отличие от электронно-фотонного излучения моноэнергетические пучки протонов, дейтронов, альфа-частиц и др. слабо рассеиваются по мере проникновения в глубь тела. Эти частицы имеют определенный пробег и не повреждают тканей, расположенных за его пределами. Для протонов с энергией 200 Мэв пробег в ткани составляет около 25 см, что вполне достаточно для облучения наиболее глубоко лежащих опухолей. Линейная передача энергии (ЛПЭ) таких частиц возрастает с глубиной проникновения, образуя в конце пробега резкий пик - "пик Брэгга". Простота коллимации и возможность фокусировки тяжелых заряженных частиц позволяют формировать пучки любой формы, в том числе диаметром в несколько миллиметров, что особенно важно, например, в некоторых случаях радиотерапии пораженных опухолью участков мозга.

Помимо благоприятного пространственного распределения поглощенной дозы, пучки тяжелых заряженных частиц в широком интервале высоких значений ЛПЭ характеризуются повышенным значением относительной биологической эффективности (ОБЭ)^{х/}. Это связано с тем, что согласно существующим представлениям ^{/2/} 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 (примерно на фактор 3 по сравнению со здоровыми клетками). Мераю этого различия является кислородный эффект (КЭ), определяемый 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 ^{хх/}.

Радиация с высокой ЛПЭ взаимодействует с насыщенными и лишенными кислорода клетками приблизительно одинаково. Это обусловлено тем, что, как уже упоминалось, клетки, облученные частицами с высокой ионизацией, убиваются главным образом путем прямого взаимодействия этих частиц с молекулами ядра клетки, имеющими длинные цепочки, путем деполимеризации этих молекул.

^{х/} Относительная биологическая эффективность 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.

^{хх/} В одном из объяснений этого явления предполагается ^{/2/}, что в случае радиации с низкой ЛПЭ большая часть клеток гибнет в результате химических реакций пероксидов (например, перекись водорода) с высокомолекулярными цепочками внутри клеточного ядра. В клетках, лишенных кислорода, пероксиды в меньшей мере создаются путем радиолиза, и это может объяснить пониженную радиационную чувствительность таких клеток.

Кинетическая энергия α частиц (МэВ)

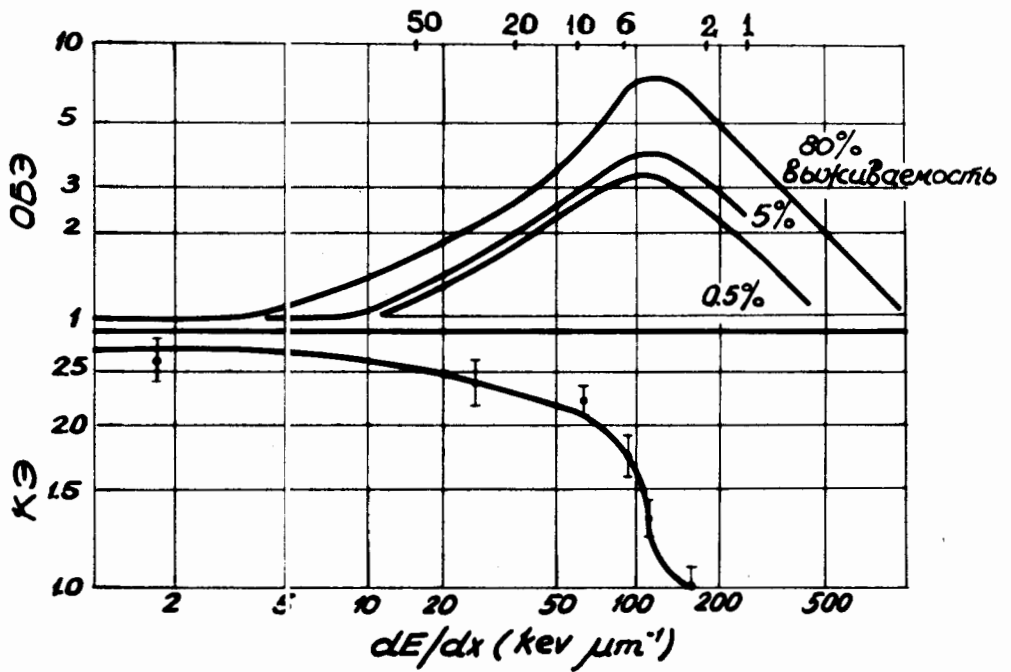


Рис.1. ОБЭ и КЭ в зависимости от dE/dx .

На рис. 1, взятом из работы Фаулера ^{/3/}, показаны экспериментальные значения ОБЭ и КЭ в зависимости от ЛПЭ. Уровни выживаемости относятся к клеткам культуры тканей почек человека после облучения частицами с различным значением dE/dx . Из этого рисунка видно, что все слабоионизирующие радиации ($dE/dx \lesssim 5$ кэв/микрон) имеют величину ОБЭ, очень близкую к единице. Для сильноионизирующей радиации ОБЭ увеличивается с ростом dE/dx до максимального значения при $dE/dx \approx 120$ кэв/микрон, а затем вновь уменьшается. Это означает, что, например α -частицы, имеющие $dE/dx \approx 120$ кэв/микрон, значительно эффективнее вызывают биологические поражения, чем любая легко ионизирующая радиация (γ -лучи и электроны), или очень сильно ионизирующие частицы, такие как осколки деления.

Величина КЭ, показанного на том же рис. 1, сказывается наибольшей (около 3) для слабоионизирующей радиации, для которой ОБЭ = 1. КЭ стремится к единице для сильноионизирующих частиц с $dE/dx \approx 120$ кэв/микрон. Это обстоятельство определяет важное преимущество такой сильноионизирующей радиации, как пучки тяжелых ионов.

В настоящее время общепризнано, что наиболее эффективными частицами для лучевой терапии злокачественных образований, по-видимому, будут отрицательные π^- -мезоны с энергиями от 25 до 200 Мэв ^{/2,3/}. Терапевтические преимущества отрицательных пионов обусловлены уникальностью их взаимодействия с ядрами атомов. Наиболее важной особенностью π^- -мезонов указанных энергий является способность проходить весь путь в ткани до полного торможения почти без ядерных взаимодействий. В конце своего пробега они со 100%-ой вероятностью захватываются ядрами атомов, составляющих ткань. Так как при этом в ядро вносится очень большая энергия, равная массе покоя π^- -мезона (140 Мэв), то, как правило, каждый акт поглощения π^- -мезона сопровождается разрушением ядра и вылетом из него различных частиц.

Основную часть тяжелых атомов, образующих ткань, составляют атомы кислорода (формула ткани: $C_{21}H_{140}O_{57}N_3$), и, как показывают опыты, при их развале в результате захвата π^- -мезона испускаются нейтроны, протоны и такие сильно ионизирующие частицы, как альфа-частицы, ионы Li, Be, B и др.

На микрофотографиях рис. 2,3 и 4, заимствованных из работы /3/, показаны некоторые характерные типы расщепления ядра кислорода ^{16}O в результате поглощения π^- -мезона. На рис. 2 ясно видно различие между следами альфа-частиц и протонов с приблизительно одинаковыми пробегами. Это различие (большая плотность и ширина следа альфа-частиц) обусловлено в несколько раз более высокой величиной

ЛПЭ альфа-частиц по сравнению с протонами. Если отсчет вести по часовой стрелке, то первый трек - это трек альфа-частицы с энергией 9 Мэв, а второй трек принадлежит протону с энергией 1,7 Мэв. Оба трека находятся в плоскости эмульсии. Следующие два трека однозарядных частиц выглядят очень плотными из-за проекции, так как они имеют наклон 45° к плоскости эмульсии. Два левых трека лежат в плоскости эмульсии, но они не заканчиваются в поле зрения. На рис. 3 дан пример расщепления ядра кислорода после захвата отрицательного π^- -мезона, приводящего к вылету трех альфа-частиц и протона. Большая часть биологического поражения π^- -мезонами вызвана этим типом взаимодействия. На рис. 4 показаны два примера расщепления ядра ^{16}O , в которых образовались ядра В с энергией около 5 Мэв.

При захвате π^- -мезона ядром ^{16}O из полной массы покоя π^- -мезона (140 Мэв), как это видно из табл. 1, около 40 Мэв расходуется на преодоление энергии связи нуклонов и фрагментов, 70 Мэв уносятся нейтронами, а около 30 Мэв проявляются в виде кинетической энергии протонов, альфа-частиц и более тяжелых ионов. Частицы с $Z \geq 1$ в основном имеют короткий пробег, высокую плотность ионизации



Рис.2. Пример π^- -захвата ядром кислорода. Этот пример иллюстрирует различие между треками альфа-частиц и протонов с тем же самым пробегом. Если отсчитывать по часовой стрелке от π^- -мезона, то 1-й трек - это трек альфа-частицы с энергией 9 Мэв, второй - трек протона с энергией 1,7 Мэв. Оба эти трека находятся в плоскости эмульсии. Следующие два трека однозарядных частиц выглядят очень плотными из-за проекции, так как они имеют наклон 45° к плоскости эмульсии. Два левых трека лежат в плоскости эмульсии, но не заканчиваются в поле зрения.

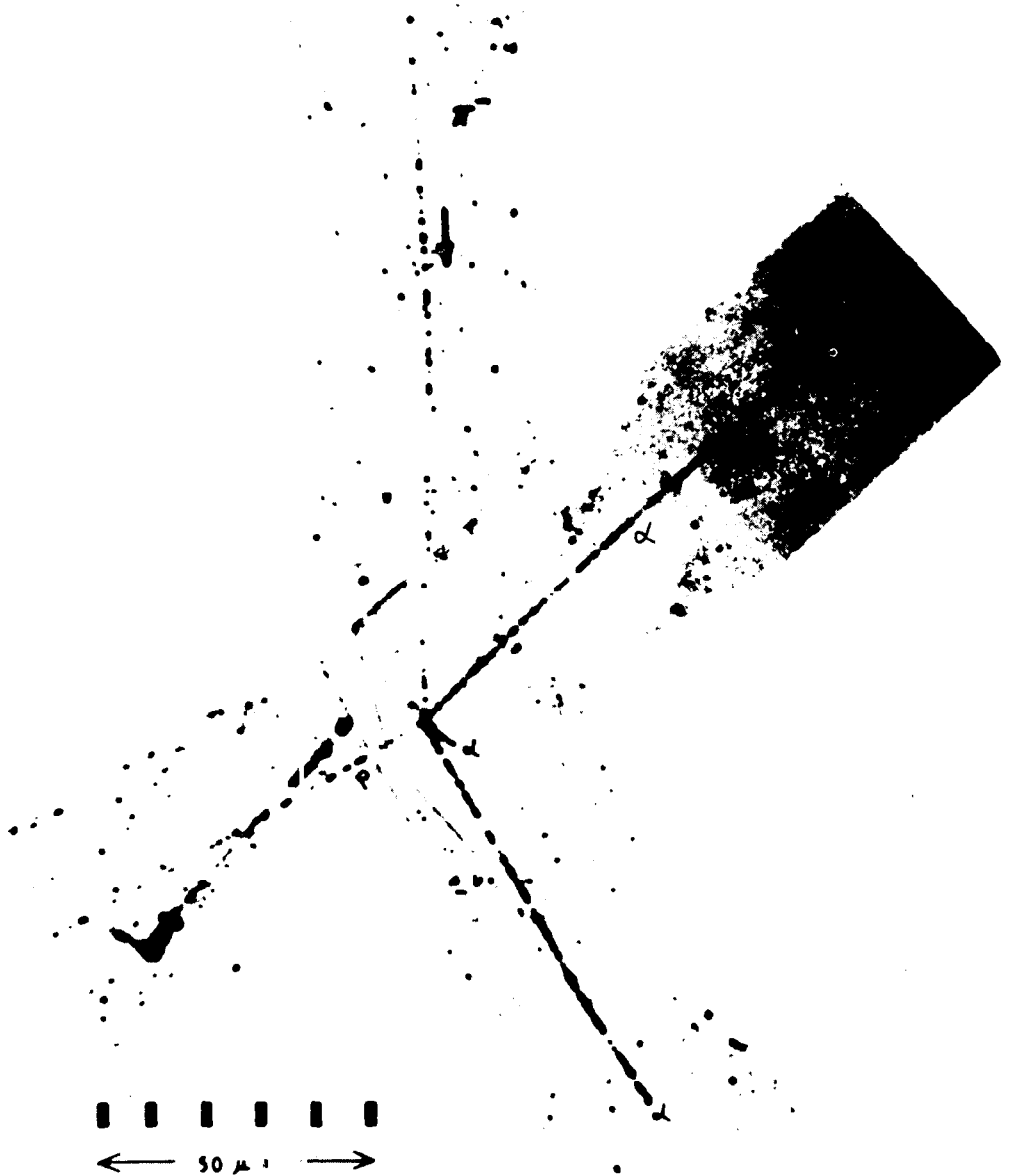


Рис.3. Пример общего вида расщепления ядра после захвата π^- -мезона кислородом, дающим три альфа-частицы и протон. Большая часть биологического поражения π^- -мезонами вызвана этим видом взаимодействия.

Рис. VIII

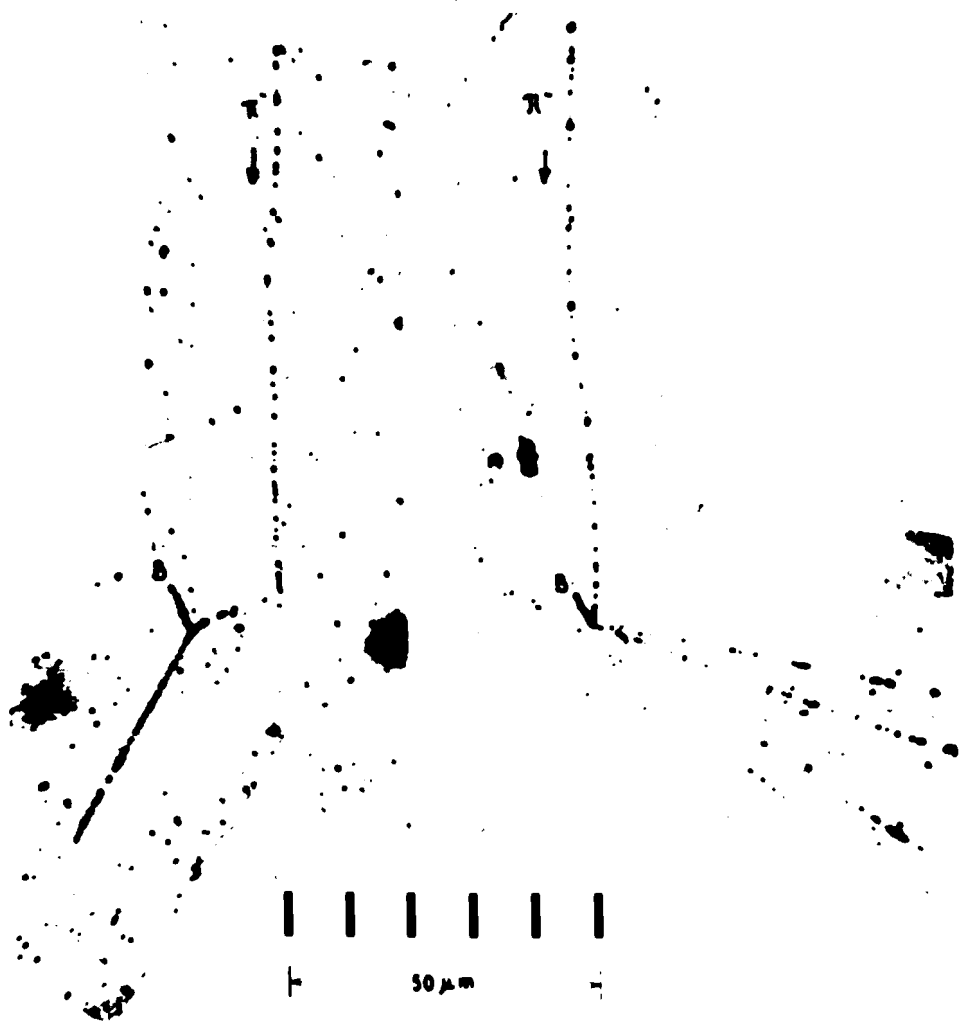


Рис.4. Два примера расщепления ядра кислорода π^- -мезонами, в которых получились ядра бора.

Таблица 1
 Распределение энергии массы покоя π^- -мезона при
 захвате в воде

		МэВ
Средняя энергия связи		40,0
Кинетическая энергия	$Z > 2$	4,5 \pm 0,5
	$Z = 2$	8,0 \pm 0,4
	$Z = 1$	16,5 \pm 0,6
Нейтроны		70,0 \pm 5,0
Итого:		139,0 \pm 5,1

Масса π^- 139,6 МэВ.

и создают большое локальное энерговыделение в непосредственной близости от места захвата. Нейтроны уносят заметную часть полной кинетической энергии но вносят относительно небольшой вклад в ту часть энергии, которая поглощается в окрестности точки захвата. Но даже с этой оговоркой следует признать, что это и есть нейтронная терапия в ее лучшем виде. Распределение дозы по глубине является в этом случае более благоприятным, чем для нейтронов от внешнего источника. Можно представить себе, что нейтроны фокусируются на опухоль со всех направлений, и упругие и неупругие взаимодействия происходят при энергиях, где лечебное действие нейтронов является наилучшим ^{/2/}.

\sqrt На рис. 5 ^{/3/} сопоставлены глубинные распределения доз с учетом ОБЭ для параллельных пучков гамма-квантов, тяжелых ионов и π^- -мезонов. Расчетные распределения поглощенной дозы (в бэрах) выбирались таким образом, чтобы получить как можно более однородное распределение по всей области опухоли на глубине от 10 до 15 см. Величина КЭ приводится для глубины 10-15 см. Значения ОБЭ взяты для 80%-ного

уровня выживаемости. Пучки тяжелых ионов имеют значительно более высокие КЭ по сравнению с гамма-лучами, однако вследствие малой длины ядерного взаимодействия значительная часть поглощенной дозы обусловлена вкладом более легких компонент, возникающих при фрагментации первичных ядер. Эти процессы для таких тяжелых ядер, как Ne, Ar и

Fe, целиком ответственны за поражение на глубине большей чем 15 см, и распределение глубинной дозы для тяжелых ионов оказывается фактически лишь немного лучше, чем распределение дозы для гамма-лучей. Для пучков замедленных протонов и альфа-частиц глубинное распределение дозы лучше, но выигрыш в КЭ очень мал. Пучки замедленных отрицательных π^- -мезонов имеют превосходное распределение дозы по глубине и хорошее значение кислородного эффекта.

На следующем рисунке (рис.6), заимствованном из работы Роузена /2/, дается сравнительная оценка эффективности различных видов радиации с точки зрения требований, возникающих при лучевой терапии рака. Эффективность характеризуется величиной отношения повреждения в опухоли, находящейся на глубине от 10 до 15 см, к повреждению в здоровой ткани на пути пучка. Приведенная оценка включает ОБЭ и КЭ. КЭ для тяжелых ионов принимался равным единице, для отрицательных π^- -мезонов - 1,5 и для электромагнитного излучения - 3. Этот график демонстрирует четко выраженное преимущество π^- -мезонов, которые в отношении воздействия на опухоль не имеют себе равных среди других частиц. Терапевтический эффект у отрицательных π^- -мезонов в 12 раз больше, чем у гамма-квантов, и в 2,5-3 раза выше, чем у тяжелых ионов, альфа-частиц и протонов.

К сожалению, в настоящее время использовать отрицательные π^- -мезоны в терапии раковых заболеваний не представляется возможным, так как для получения в опухоли дозы в 150 бэр необходимо остановить примерно 10^8 π^- -мезонов в каждом кубическом сантиметре опухоли.

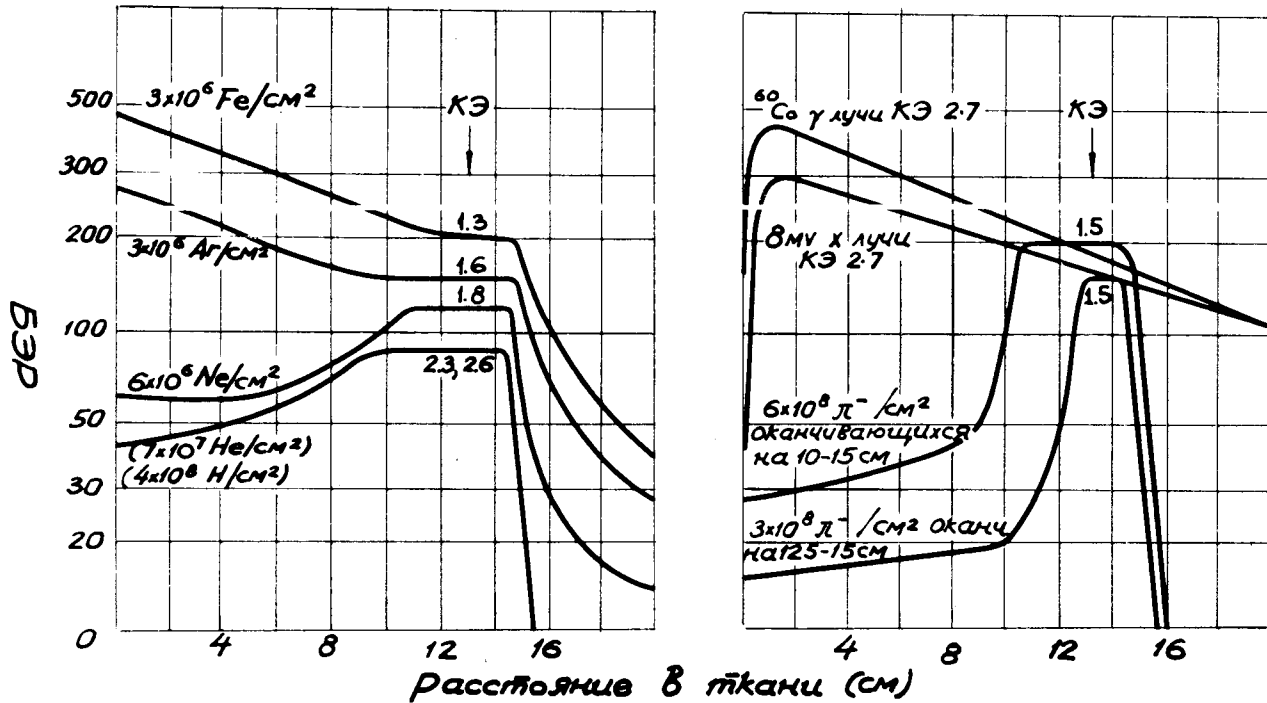


Рис.5. Вычисленное распределение дозы в зависимости от глубины проникновения в ткани для различных параллельных пучков. Величина КЭ дана для глубины 10-15 см. Значение ОБЭ взяты для 80%-ного уровня выживаемости.

Такой интенсивности остановок пионов не может дать ни один из существующих в мире ускорителей. Получение пучков π^- -мезонов с необходимой для лучевой терапии интенсивностью является очень сложной задачей, так как требует создания дорогостоящих сверхточных протонных ускорителей на энергии 500–700 МэВ и ток $0,1\text{--}1\text{МА}$ ($6 \cdot 10^{14}\text{--}6 \cdot 10^{15}$ прот/сек) – так называемых “мезонных фабрик”. В ряде стран, и в частности в СССР ^{/9/}, разработаны или разрабатываются проекты таких “фабрик” мезонов, а в США, Канаде и Швейцарии уже начато их сооружение с целью частичного использования и для мезонной терапии ^{/2/}.

В настоящее время наиболее реальным для медицины является применение протонов и затем дейтронов и альфа-частиц. Все эти частицы, в основной части своего пробега являются относительно слабо ионизирующими. И хотя они не имеют заметных преимуществ перед γ -лучами и электронами ни в отношении ОБЭ, ни по кислородному эффекту, ясная геометрическая определенность пучка и наличие пика Брэгга обуславливают их существенное преимущество перед γ -лучами в отношении распределения глубинных доз. Как видно на рис. 6, относительная эффективность оказывается для этих частиц втрое лучше, чем для электромагнитного излучения.

Все сказанное выше относилось к терапии глубинных очагов, поперечные размеры которых составляют по крайней мере несколько сантиметров. Сравнительно слабое рассеяние тяжелых заряженных частиц в тканях позволяет образовывать с их помощью тонкие пучки, пригодные для нейтрохирургических целей. Создать такие пучки с помощью γ -лучей или электронов вообще не представляется возможным.

При исследовании свойств тонких пучков, кроме хода ионизационных потерь с энергией частиц, изменения ОБЭ и КЭ, следует принимать во внимание естественное уширение пучка при его проникновении в ткань.

Уширение пучка при его остановке в очаге, залегающем на глубине 7 см, характеризуется для протонов табл. 2. Из таблицы видно, что уширение пучка оказывается малым лишь при очагах диаметром более 5 мм. При меньших размерах поражаемой области нет смысла останавливать протоны в очаге, так как увеличение размера пучка сводит на нет преимущества, связанные с использованием пика Брэгга.

Так как уширение пучка изменяется обратно пропорционально корню из массы частицы, то с помощью альфа-частиц можно получить пучки в два раза более узкие, чем с помощью протонов. Дальнейшее (по сравнению с альфа-частицами) уменьшение размера пучка для клинического применения, по-видимому, большой ценности не представляет. С помощью тонких пучков протонов и альфа-частиц можно подавлять функцию гипофиза и осуществлять другие внутричерепные вмешательства, не производя трепанации и избегая осложнений, нередко сопутствующих операциям на мозге.

Таблица 2

Зависимость диаметра пучка в конце пробега от диаметра входящего пучка для протонов с пробегом 7 см тканеэквивалентной среды

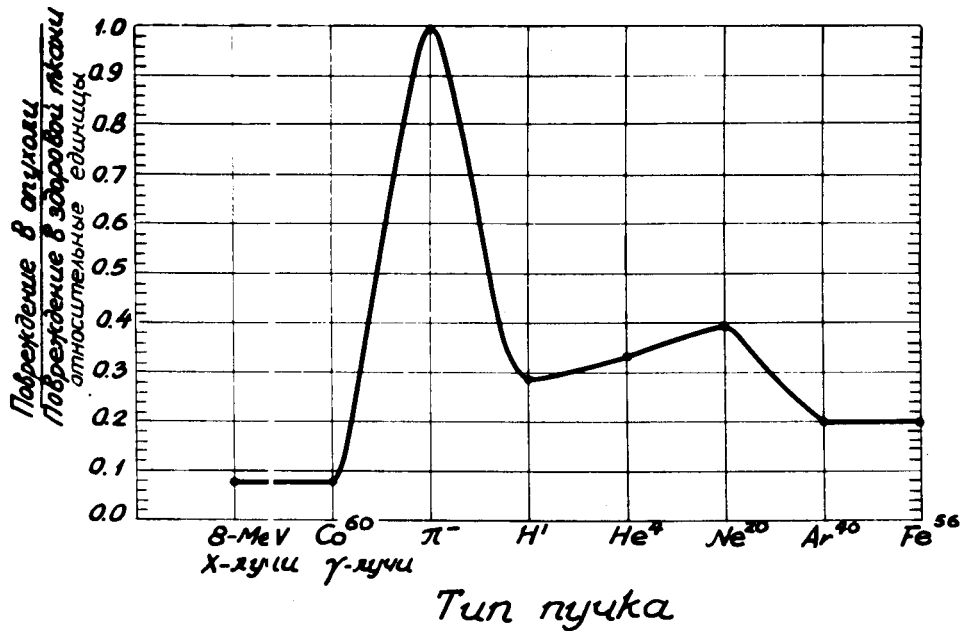
Диаметр входящего пучка	0 мм	2 мм	4 мм	6 мм	8 мм	10 мм
Диаметр пучка в глубинном очаге	4 мм	4,5 мм	5,6 мм	7,2 мм	8,9 мм	10,5 мм

3. Использование ускорителей тяжелых частиц для лучевой терапии

Тобиаш и Лоуренс ^{/4/} первыми в 1952 г. использовали пучки протонов, дейтронов и альфа-частиц от синхроциклотрона в Беркли (США) для радиобиологических исследований. Подобные работы на протонах с энергией 190 Мэв начали проводиться в Швеции с 1956 г. Ларсоном ^{/5/}. Клинические исследования по применению протонов высоких энергий в лучевой терапии велись Кильбергом и др. ^{/6/} с 1959 г. в Гарвардском университете США на синхроциклотроне с энергией 160 Мэв.

Применение для лучевой терапии именно протонных пучков от действующих или специально сооружаемых ускорителей представляется сейчас наиболее ясным. Опыт показывает, что при очень скромных капиталовложениях практически от любого из действующих протонных ускорителей на энергии выше 100 Мэв можно получить терапевтические протонные пучки.

Впервые в Советском Союзе такой терапевтический пучок с энергией 90–200 Мэв был создан на синхроциклотроне 630 Мэв Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ (Дубна) в апреле 1967 г. З.П. Желеповым, В.И. Комаровым и О.В. Савченко ^{/7/}. Общая схема формирования и транспортировки пучка показана на рис. 7. Для получения терапевтического пучка протонов с указанной энергией выведенные из вакуумной камеры ускорителя протоны с энергией 670 Мэв фокусируются парой магнитных квадрупольных линз (МКЛ) на тормозящий фильтр (ТФ) соответствующей толщины. Заторможенные протоны отклоняются магнитом (ОМ) на вход фокусирующего канала, очищаясь при этом от примесей посторонних частиц, а затем транспортируются на расстояние около 30 метров в клиническое помещение, расположенное за многометровой бетонной защитой. Для получения необходимой интенсивности протонного пучка в месте расположения облучаемого объекта на пути транспортиров-



Облучение: опухоли, простирающейся на глубине от 10 до 15 см. Внутри организма.

Рис.6. "Оценка" для различных типов радиации в значениях относительного повреждения в опухоли и в здоровой ткани.

ки пучка установлены семь фокусирующих магнитных квадрупольных линз (МФЛПК). При этом с целью исключения рассеяния протонного пучка в воздухе он проходит внутри откачиваемого вакуумпровода (ВТ). Клиническое помещение включает в себя несколько отдельных комнат. Комната 1 – процедурная, площадью 18 м^2 , предназначена для размещения облучаемого объекта и необходимого дозиметрического оборудования. Из комнаты 2 – пультовой, площадью 10 м^2 , осуществляется дозировка протонного пучка. Комната 3 выделена для медицинского персонала, осуществляющего контроль за пациентами. Помещения нижнего этажа, расположенные под комнатами 1 и 2, имеют аналогичную планировку и оснащены рентгеновским оборудованием для сравнительного изучения радиобиологического воздействия гамма-квантов и протонов.

Общий план размещения дозиметрического, юстировочного и вспомогательного оборудования, предназначенного для контроля за ходом облучения онкологических больных и биологических объектов на медицинском протонном пучке Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ, показан на рис. 8. В состав этого оборудования входят следующие основные элементы: коллиматорная система (К), позволяющая получать заданный профиль протонного пучка соответственно форме облучаемого объекта; цилиндр Фарадея (ЦФ) для точного измерения абсолютного значения интенсивности заторможенного протонного пучка; набор из нескольких ионизационных камер (ИК), устанавливаемых последовательно на направлении протонного пучка для контроля его интенсивности и выдачи заданной дозы; полупроводниковые кремниевые дозиметры (ППД) размером около 3 мм с дистанционным перемещением в двух взаимно перпендикулярных направлениях для снятия распределения поглощенной дозы в фантоме; подвижный фантом из плексигласа (ПФ) с плавно регулируемой толщиной для снятия кривых Эрегга и измерения

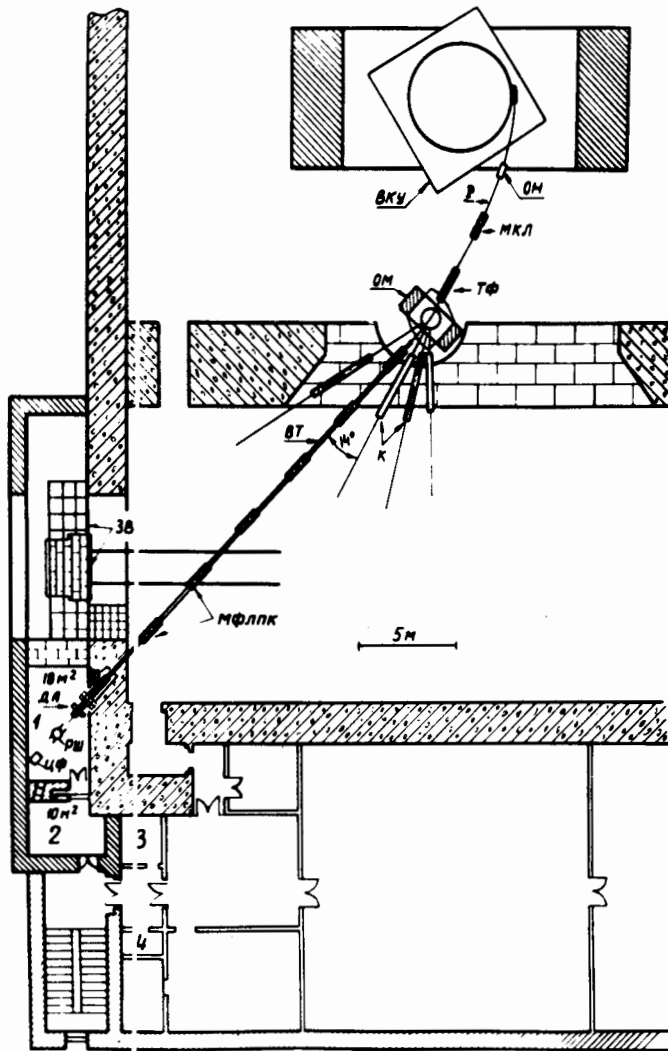


Рис.7. Общая схема формирования терпевтического протонного пучка и расположение клинического помещения в корпусе синхротрона Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ. ВКУ - вакуумная камера ускорителя; ОН - отклоняющие насадки; Р - выведенный протонный пучок с энергией 670 Мэв; МКЛ - магнитная квадрупольная линза для фокусировки первичного пучка; ТФ - тормозящий фильтр; ОМ - отклоняющий магнит; К - коллиматоры; ВТ - вакуумный тракт; МФЛПК - магнитные фокусирующие линзы протонного канала; ЗВ - защитные ворота; ДА - дозиметрическая аппаратура; РК - ротационное кресло; 1 - процедурная; 2 - пультавая; 3 - комната для осмотра.

поглощенной дозы на различной глубине тканеэквивалентной среды; ротационное кресло (РК); рентгеновский и оптический центраторы (РЦ) для юстировки и фиксации облучаемых объектов на оси протонного пучка; комплекс электромеханического вспомогательного оборудования, блоков питания и электронных схем (ЦУ) для дистанционного управления дозиметрической и юстировочной аппаратурой и непрерывной записи величины поглощенной дозы графически на ленте самопишущего прибора или выдачи ее в виде чисел.

На рис. 9 показана фотография пациента, зафиксированного в ротационном кресле перед началом сеанса облучения. При включении линз фокусирующего канала полная интенсивность заторможенного протонного пучка с энергией 185 Мэв возрастает на выходе канала примерно в 10 раз, достигая значения $6 \cdot 10^8$ протонов/сек. Плотность потока увеличивается при этом в 40-50 раз и составляет на оси пучка $3 \cdot 10^7$ протонов/см² сек.

При оптимальном режиме питания линз фокусирующего канала с помощью двух плоскопараллельных ионизационных камер были проведены измерения кривых Брэгга в фантоме из плексигласа, который по своей тормозной способности менее чем на 3% отличается от мягкой ткани. Брэгговские кривые, снятые в таких условиях при энергиях заторможенных протонов 185 и 88 Мэв, показаны на рис. 10 и 11. Скорость накопления дозы в брэгговском максимуме составляет около 200 рад/мин при энергии протонов 185 Мэв и около 90 рад/мин - при энергии протонов 88 Мэв. Таким образом, стандартный сеанс облучения, в течение которого по правилам терапии больной должен получить дозу в 500-600 рад, продолжается всего несколько минут^{х/}.

Отношение дозы в брэгговском пике к входной дозе для энергии протонов 185 Мэв при использованном методе формирования пучка сос-

^{х/} За время полного курса лечения больной обычно получает суммарную дозу от 5000 до 8000 рад.

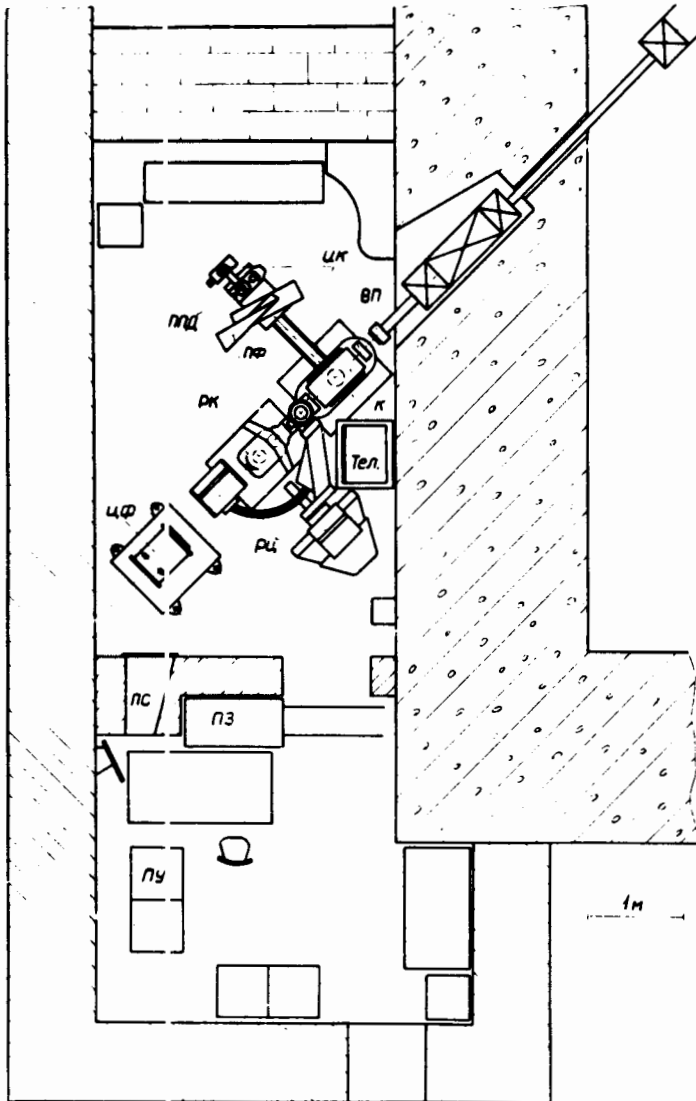


Рис.8. Общая схема расположения дозиметрической, юстировочной и всей сопутствующей аппаратуры в клиническом помещении корпуса синхротрона Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ. ВП - вакуумпровод; К - коллиматор; ИК - ионизационные камеры; ПФ - подвижный фантом из плексигласа; ППД - профилирующие полупроводниковые детекторы; РК - ротационное кресло; ЦФ - цилиндр Фарадея; ПС - перископическая система наблюдения за облучаемым объектом; ПЗ - подвижная бетонная защита; РЦ - рентгеновский центратор; ПУ - пульт управления.

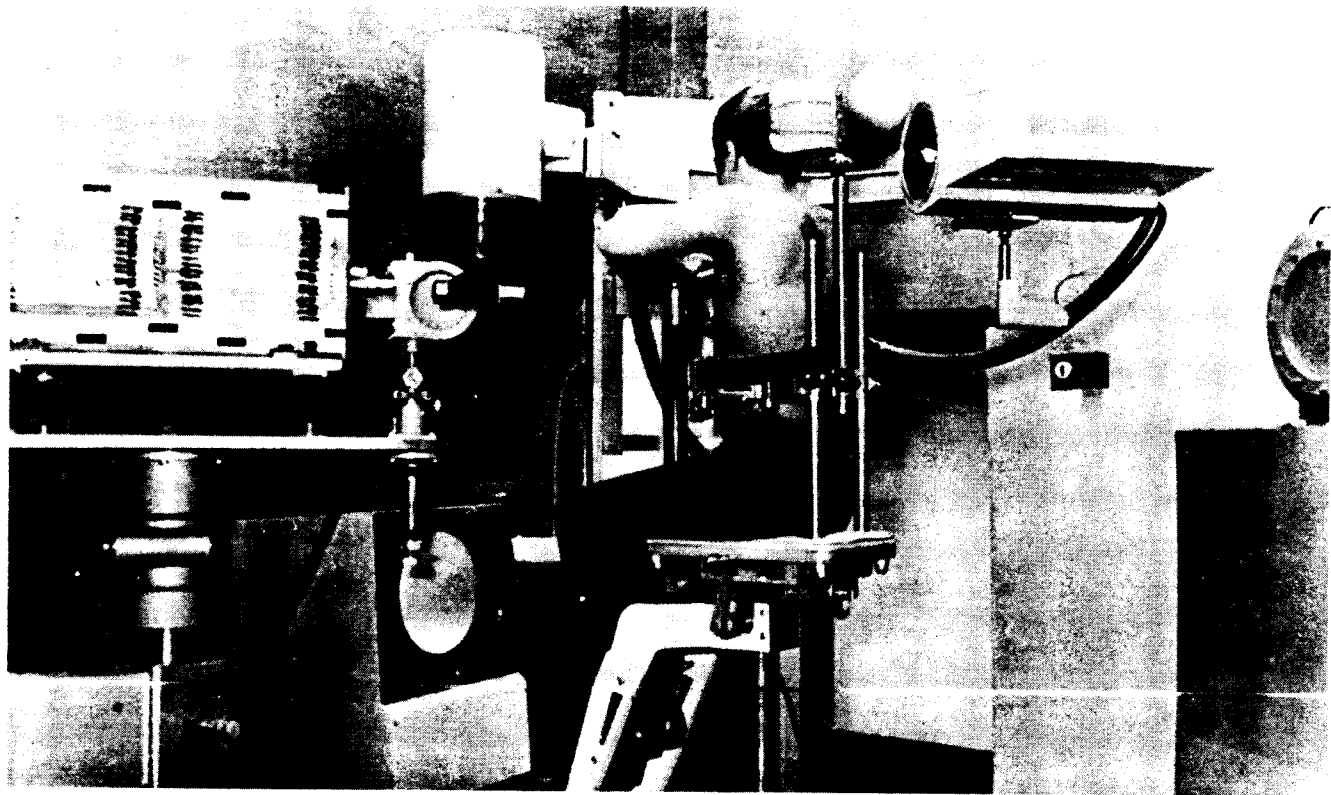


Рис. 9. Фотография пациента, зафиксированного в ротационном кресле перед началом сеанса облучения.

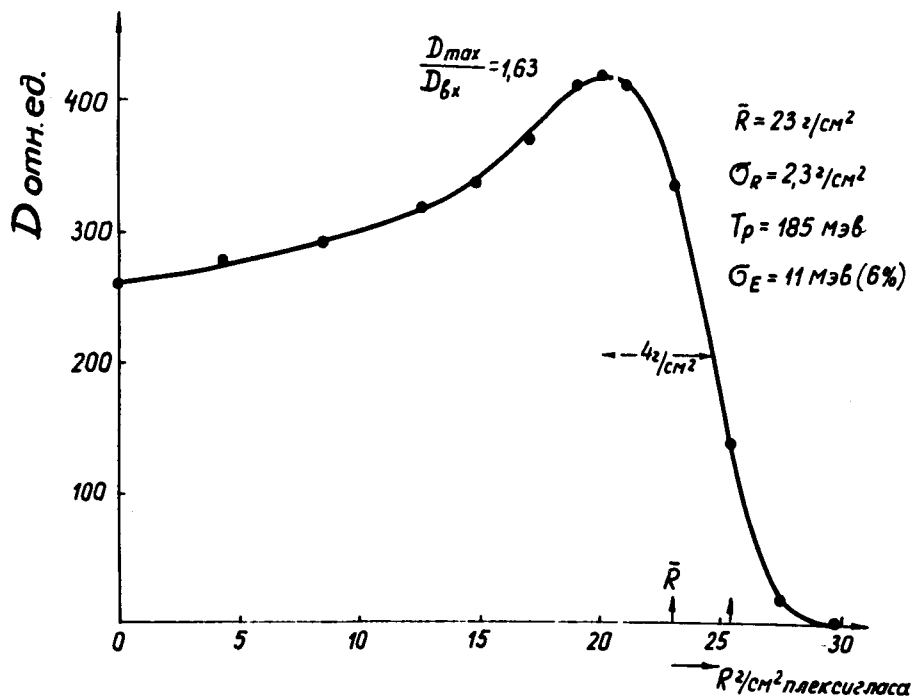


Рис.10. Брэгговская кривая заторможенного протонного пучка при энергии протонов 185 МэВ, измеренная на выходе фокусирующего канала при оптимальных значениях его параметров.

тавляет $D_{\text{макс}} / D_{\text{вх.}} = 1,63$. Это обусловлено большой энергетической дисперсией заторможенного пучка, накапливаемой в процессе замедления первичных протонов.

К настоящему моменту на медицинском протонном пучке ЛЯП ОИЯИ было проведено большое число сеансов облучения, и полный курс протонной терапии прошли 19 пациентов с различными типами злокачественных новообразований. Результаты облучения больных будут освещены в работах проф. А.И. Рудермана и других сотрудников Института экспериментальной и клинической онкологии. Кроме клинических работ, на протонном пучке ОИЯИ проведен широкий круг радиобиологических исследований на культурах тканей и на животных. Эти исследования служат тем фундаментом, на котором основано клиническое применение пучка в ОИЯИ.

Работы по протонной терапии в ОИЯИ имеют достаточно хорошие перспективы, так как в 1970 г. предполагается значительно увеличить интенсивность терапевтического пучка, в результате использования более эффективной системы вывода протонов из камеры ускорителя. Эти перспективы еще более улучшатся после осуществления подготавливаемой в настоящее время реконструкции синхроциклотрона в сверхточный фазотрон ^{18/}, рассчитанный на увеличение внутреннего тока протонов до 50 мка вместо существующих 2,3 мка и на увеличение интенсивности выведенного протонного пучка примерно в 200 раз.

На рис. 12 показаны различные пучки частиц (включая терапевтический протонный пучок), которые будут созданы после реконструкции ускорителя. Значительно расширятся площади помещений, выделяемых для медико-биологических исследований. Количество процедурных помещений увеличится вдвое. Появятся некоторые возможности и в области мезонной терапии (в основном исследовательского характера), если удастся спроектировать и создать сложное широкоугольное фокусирую-

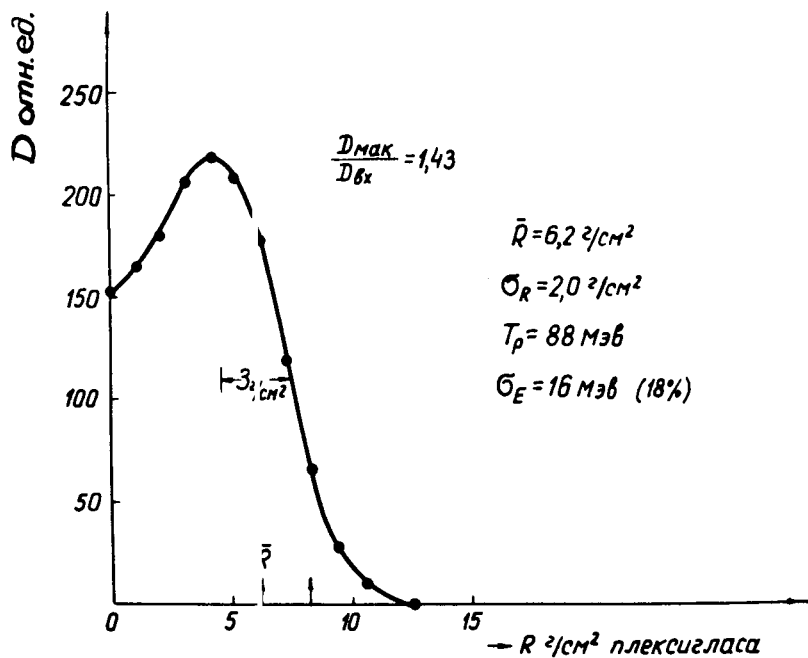


Рис.11. Брэгговская кривая заторможенного протонного пучка при энергии протонов 88 МэВ, измеренная на выходе фокусирующего канала при оптимальных значениях его параметров.

шее устройство для получения высокоинтенсивных пучков отрицательных π -мезонов. Один из возможных вариантов расположения π -мезонной медико-биологической лаборатории вместе с фокусирующим устройством схематически показан на рис. 12 пунктиром.

Вторым действующим терапевтическим протонным пучком является пучок Института теоретической и экспериментальной физики (Москва), полученный Л.Л.Гольдиным, В.С.Хорошковым и др. в мае 1967 г. ^{/10/}. На рис. 13 (а и б) приведена схема расположения оборудования на пучке. Импульсные магнитные поля выбрасывают пучок из камеры ускорителя в вакуумный тракт. После фокусировки и поворота пучок направляется в процедурное помещение. Его интенсивность при энергии $E_p \leq 200$ Мэв составляет $6 \cdot 10^{10}$ протонов/импульс. На рис.14 приведена фотография, иллюстрирующая расположение оборудования в этом помещении. Положение больного в подвижном кресле выверяется с помощью оптического центриатора и рентгеновской установки с электронно-оптическим преобразователем.

Особенностью протонного пучка ИТЭФ является возможность регулирования энергии протонов путем выбора момента времени, на котором обрывается их ускорение в протонном синхротроне и пучок выводится наружу. Тормозящие фильтры оказываются при этом ненужными. Такой способ работы позволяет получать более высокие отношение глубинной дозы к поверхностной, достигающее 4-5. Терапевтическая доза (200 рад) может быть получена в течение долей минуты, так что пропускная способность ускорителя практически определяется временем, необходимым для укладки и юстировки больного.

Конфигурация пучка ИТЭФ хорошо видна на рис. 15. Для фотографирования было использовано естественное свечение флюоресцирующего материала на пути протонного пучка. Пучок имеет резко очерченные границы и не поражает тканей, лежащих за очагом поражения.

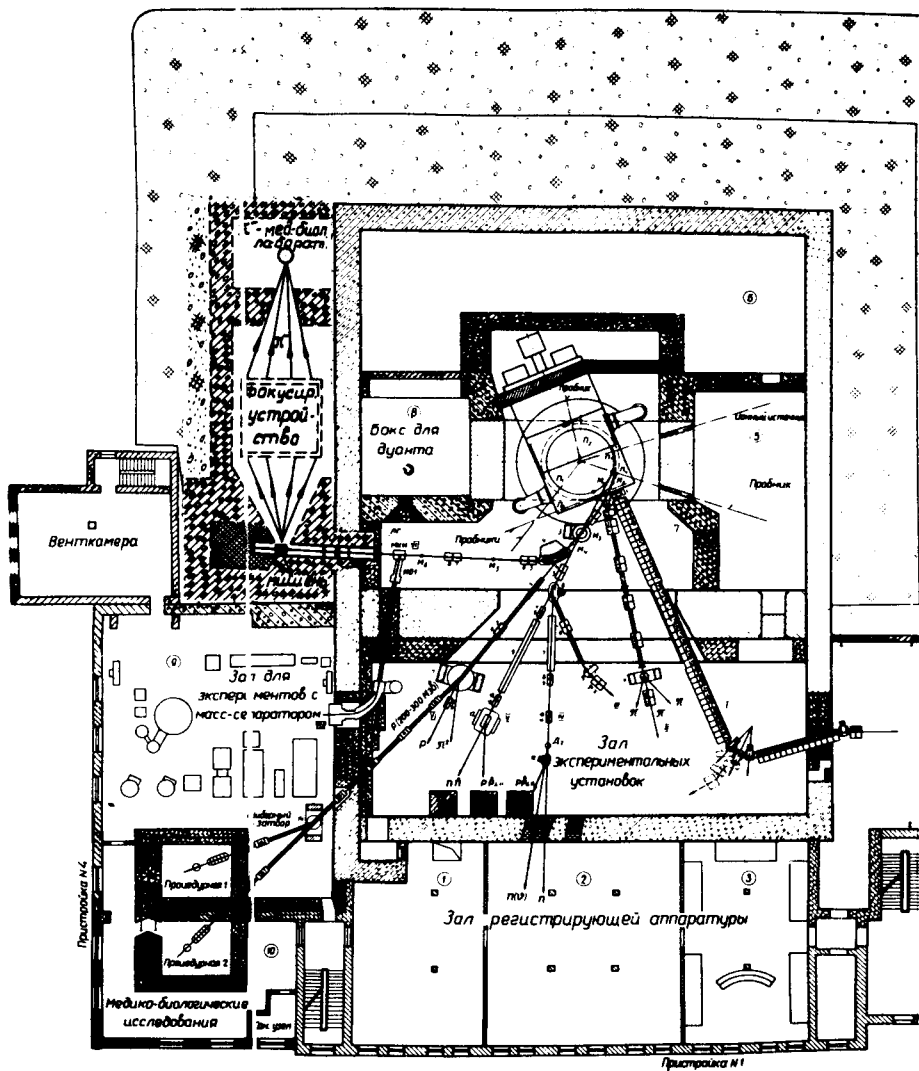


Рис.12. Предполагаемая схема вывода пучков и план экспериментальных залов после реконструкции синхротрона ЛЯП ОИЯИ в сильноточный фазотрон (установка "Ф").

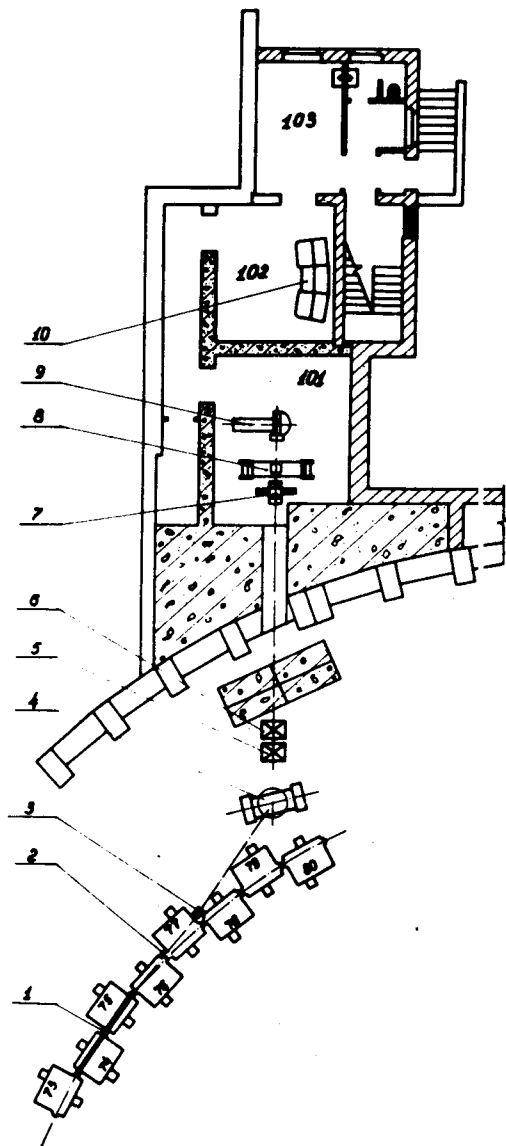


Рис.13а. Общая схема вывода терапевтического пучка в ЦТЭФ. 1 - разрядная петля; 2,3,4 - отклоняющие магниты; 5,6 - линзы МЛ-14; 7 - юстировочный стол с оборудованием для формирования и измерения пучка; 8 - ротационное кресло; 9 - рентгеновский аппарат; 10 - пульт управления пучком; 101 - процедурная; 102 - пультовая; 103 - подготовительная.

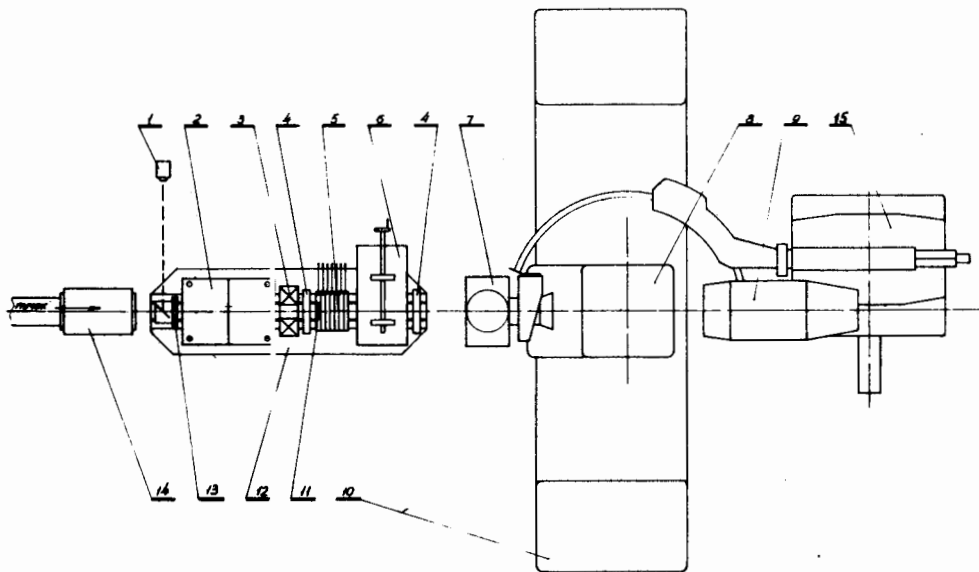


Рис.136. Схема размещения оборудования в процедурном помещении.

1 - оптический центратор; 2 - коллиматор; 3 - индукционный датчик; 4 - ионизационные камеры; 5 - наборный фильтр-поглотитель; 6 - предметный столик; 7 - рентгеновская трубка "Сиремобилия"; 8 - ротационное кресло; 9 - ЭОП "Сиремобилия"; 10 - стойки платформ и кресла; 11 - гнездо установки колб с биологическими культурами; 12 - юстировочный стол; 13 - гребенчатый фильтр; 14 - последняя камера вакуумпровода; 15 - корпус "Сиремобилия".



Рис.14. Фотография процедурного помещения.

Терапевтический протонный пучок ИТЭФ только что вступил в строй. Облучение на нем прошел пока (апрель 1969 г.) всего один больной, но фронт работ будет быстро расширяться.

Опыт вывода клинических протонных пучков в Дубне и в Москве показывает, что использование существующих ускорителей для медицинских целей вполне возможно и оправдано. Вкладывая несколько сот тысяч рублей в усовершенствование ускорителей, можно получить пучки, пригодные как для исследовательских, так и для лечебных целей. Особо широкие возможности в этом отношении имеет ускоритель ИТЭФ. Уже сейчас его пропускная способность ограничивается временем подготовки больного. Если будут выделены соответствующие средства, то можно будет увеличить число кабин до 6 и создать кабины специального назначения — общетерапевтические, гинекологические, нейтрохирургические и т.д. В этом случае количество сеансов облучения больных может быть доведено до нескольких десятков в сутки. При условии осуществления указанного перспективного развития терапевтических пучков в ОИЯИ и ИТЭФ нужды в них московских онкологических учреждений в определенной мере будут удовлетворены.

Третьим физическим институтом, в котором можно будет проводить лечение злокачественных опухолей методами протонной терапии, является филиал Физико-технического института, расположенный близ Ленинграда (Гатчина), где в 1968 г. вступил в строй фазотрон на энергию протонов 1000 Мэв. В настоящее время там ведется подготовка к таким работам.

Мы считаем, что при сооружении для ядерно-физических исследований любого нового советского протонного ускорителя на энергию выше 75–100 Мэв следует сразу предусматривать в проекте возможность его клинического использования для радиационной терапии.

Ядерно-физические институты в Дубне, Москве (ИТЭФ) и Гатчине явятся не только центрами, где будет проводиться лечение больных раком, но и хорошей школой для подготовки врачей-онкологов и физиков, работающих в области лучевой терапии рака с помощью тяжелых частиц высоких энергий.

4. Ускорители тяжелых частиц, специально предназначенные для медицинских целей

Остановимся теперь кратко на вопросе об ускорителях, предназначенных специально для медицинских целей.

Как показывают элементарные расчеты, для лучевой терапии с помощью протонов достаточно иметь ускорители импульсного действия на энергии до 200 Мэв (с возможностью плавного понижения энергии до 50 Мэв) и частотой повторения импульсов 1-10 в сек^{х/}. Необходимые интенсивности пучков порядка $(1 + 5) \cdot 10^{11}$ прот/сек оказываются в несколько десятков раз меньше, чем интенсивности на ускорителях, применяемых в настоящее время для ядерно-физических исследований. Это последнее обстоятельство очень существенно, так как позволяет резко снизить затраты на радиационную защиту ускорителя и упрощает профилактические и ремонтные работы. Сами ускорители могут быть сделаны при этом достаточно компактными. В результате стоимость сооружения таких ускорителей будет существенно ниже стоимости аналогичных установок, используемых ядерными лабораториями.

^{х/} Мы не рассматриваем пока вопрос о широком применении для лучевой терапии дейтронов или альфа-частиц, так как для получения этих частиц с пробегами в ткани, равными пробегу протонов, потребуются значительно более дорогостоящие ускорители. Укажем, однако, что после некоторого дооборудования ускорителя в Гатчине, там можно будет получить пучки дейтронов и альфа-частиц с энергиями и интенсивностями, достаточными для использования в целях лучевой терапии.

Очевидно, что строительство ускорителей для медицинских целей может быть оправдано, если оно осуществляется в крупных лечебных центрах, обслуживающих территорию с населением, составляющим не менее чем несколько миллионов или десятков миллионов человек. Ускорители должны иметь не менее 10 кабин для облучения больных с тем, чтобы пучок можно было бы поочередно направлять в любую из них.

Согласно предварительным оценкам, общие расходы по сооружению (на основе известных в настоящее время принципов) ускорителя для медицинских целей на указанные энергии и ток, снабженного 10 кабинками с нужным оборудованием коммутации и разводки пучков, составят не более нескольких миллионов рублей. Если учесть далее тот прогресс, который уже ясно обозначился в последние годы в технике получения сильных магнитных и электрических полей на основе использования сверхпроводимости а также возможное успешное развитие новых методов ускорения частиц, то с большой определенностью можно предсказать, что при наличии соответствующих решений и поддержки в недалеком будущем онкологические институты нашей страны могут быть оснащены малогабаритными и относительно недорогими ускорителями тяжелых частиц высоких энергий. Нам представляется важным, чтобы при сооружении таких ускорителей предусматривалось также создание или существенное развитие в соответствующих институтах медико-биологических лабораторий достаточно широкого профиля, оснащенных современной аппаратурой. В особенности целесообразно при этом обеспечить благоприятные условия для проведения в этих лабораториях научных исследований в области клеточной и молекулярной радиобиологии с использованием ускоренных тяжелых частиц.



Рис.15. Фотография свечения оргстекла в протонном пучке.

З а к л ю ч е н и е

В заключении можно сказать, что терапия злокачественных опухолей с помощью тяжелых частиц высоких энергий является прогрессивным началом в медицине, обещающим ей новый большой успех. Ускоренное развитие ионно-корпускулярной терапии и преимущественное использование ее наряду с применяемой в настоящее время электронно-фотонной терапией представляют собой назревшую задачу. Широкий фронт для экспериментально-клинических и исследовательских работ открывают протонные ускорители высоких энергий, работающие в ядерно-физических институтах нашей страны. Сооружение для ряда онкологических институтов серии специальных медицинских ускорителей и нужной аппаратуры не связано с преодолением серьезных технических трудностей, не требует чрезмерных капитальных затрат и может быть осуществлено в сжатые сроки.

Для ускорения решения этой важной задачи необходимо объединить усилия Министерства здравоохранения СССР, АМН СССР, АН СССР и Госкомитета по использованию атомной энергии и получить поддержку со стороны Госкомитета по науке и технике.

Широкое внедрение в практику лечения рака нового мощного метода - лучевой терапии с помощью тяжелых заряженных частиц высоких энергий явится дальнейшим крупным шагом на пути использования достижений ядерной физики на благо человека.

Авторы выражают глубокую признательность академику АМН СССР Н.Н. Блохину, проф. А.И. Рудерману, М.И. Вайнбергу, О.В. Савченко, В.И. Комарову, В.С. Хоронкову, М.Ф. Ломанову за плодотворные дискуссии.

Л и т е р а т у р а

1. R.R.Wilson. Radiology, 17, 487 (1946).
2. L.Rosen. Possibility and Advantages of Using Negative Pions in Radiotherapy (preprint Los Alamos, 1968).
3. P.H.Fawler. Proc.Phys.Soc., 85, 1051 (1965).
4. C.A.Tobias, H.P.Anger, J.H.Lawrence. Am. J.Roertgenol. 67, 1 (1952).
5. B.Larsson. The British J. of Radiology, 34, 143 (1967).
6. K.N.Kiellberg, W.H.Preston. Exerpta Med.Int.Cong Series. No. 36 (1961).
7. В.П. Джелепов, В.И. Комаров, О.В. Савченко. Препринт ОИЯИ, 16-3491, Дубна, 1967; Мед. радиология, №4, 54 (1969).
8. А.А. Глазов, Ю.Н. Денисов, В.П. Джелепов, В.П. Дмитриевский, Б.И. Замолодчиков, Н.Л. Заплатин, В.В. Кольга, М.М. Комочков, А.А. Кропин, Л.И. Ланидус, А.И. Мухин, В.С. Роганов. Препринт ОИЯИ, 9-3951, Дубна, 1968.
9. В.П. Джелепов, В.П. Дмитриевский, Б.И. Замолодчиков, В.В. Кольга. УФН, 85, вып. 4, 651 (1965).
10. В.С. Хорошков, А.В. Бархударян, Л.З. Барабаш, Л.Л. Гольдин, М.Ф. Ломанов, К.К. Оносовский, Л.К. Пляшкевич. Мед. радиология, №4, 58 (1969).

Рукопись поступила в издательский отдел
26 июня 1969 года.