

8883

СООБЩЕНИЯ
ОБЪЕДИНЕННОГО
ИНСТИТУТА
ЯДЕРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ
ДУБНА



СЗ45П

A-135

18/VIII-75
Д - 8883

3021/2-75

В.М.Абазов, В.П.Джелепов, Е.С.Кузьмин,
А.Г.Молоканов, Г.П.Решетников, О.В.Савченко,
В.А.Трофимов, Е.П.Череватенко, Б.В.Астрахан,
А.А.Вайнсон, М.Ш.Вайнберг, Г.В.Макарова,
А.И.Рудерман, Н.Л.Шмакова, С.П.Ярмоненко

ПОЛУЧЕНИЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕДИЦИНСКИХ
ПРОТОННОГО И ПИ-МЕЗОННОГО ПУЧКОВ
В ЛАБОРАТОРИИ ЯДЕРНЫХ ПРОБЛЕМ ОИЯИ
И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ РАБОТ

1975

Абазов В.М., Джелепов В.П., Кузьмин Е.С., Молоканов А.Г., D - 8883
Решетников Г.П., Савченко О.В. и др.

Получение и использование медицинских протонного и мезонного пучков Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ и перспективы дальнейших работ

В работе дается описание медицинского протонного пучка синхротрона на 680 МэВ Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ и результаты его использования в лучевой терапии онкологических больных. Приводятся сведения о методе получения и основных характеристиках пи-мезонного пучка высокой интенсивности, созданного на ускорителе для проведения медико-биологических и физических исследований. Даются предварительные результаты радиобиологических экспериментов на этом пучке. Рассматриваются перспективы использования протонов и пи-мезонов высокой энергии в медицине после завершения реконструкции синхротрона в сильноточный фазотрон.

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ.

Сообщение Объединенного института ядерных исследований
Дубна 1975

Abazov V.M., Dzhelepov V.P., Kuzmin E.S.,
Molokanov A.G., Reshetnikov G.P.,
Savchenko O.V., Cherevatenko E.P. et al.

D - 8883

Production and Application of Medical Proton
and Pion Beams at the Laboratory of Nuclear
Problems, JINR, and the Perspectives of
Further Investigations

See the Summary on the reverse side of the title-page.

Communication of the Joint Institute for Nuclear Research
Dubna 1975

Д - 8883

В.М.Абазов, В.П.Джелепов, Е.С.Кузьмин,
А.Г.Молоканов, Г.П.Решетников, О.В.Савченко,
В.А.Трофимов, Е.П.Череватенко, Б.В.Астрахан,*
А.А.Вайнсон,* М.Ш.Вайнберг,* Г.В.Макарова,*
А.И.Рудерман,* Н.Л.Шмакова,* С.П.Ярмоненко*

ПОЛУЧЕНИЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕДИЦИНСКИХ
ПРОТОННОГО И ПИ-МЕЗОННОГО ПУЧКОВ
В ЛАБОРАТОРИИ ЯДЕРНЫХ ПРОБЛЕМ ОИЯИ
И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ РАБОТ

* Институт экспериментальной и клинической
онкологии АМН СССР, Москва.

S u m m a r y

The medical proton beam of the 680 MeV synchrocyclotron of the Laboratory of Nuclear Problems, JINR, has been described. The results of its application for treating cancer patients have been presented. The method of producing a high energy pion beam from the 680 MeV accelerator aimed at bio-medical research and physical investigations has been presented. The basic properties of the beam have been reported. The preliminary results of radiobiological experiments performed by using this beam are presented. The perspectives for further application of high energy proton and pion beams for medical purposes after the synchrocyclotron conversion to a high current phasotron and the organization of a three procedure room complex for treating cancer patients have been considered.

§1. Медицинский протонный пучок Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ и результаты его использования в лучевой терапии онкологических больных

В настоящее время хорошо известны те преимущества, которые могут быть получены при использовании тяжелых заряженных частиц высокой энергии в лучевой терапии и радионейтрохирургии. Впервые на это было указано Вильсоном еще в 1946 году ^{/1/}. Применение протонов в медицине является сейчас наиболее реальным. Опыт показывает, что при очень скромных капиталовложениях можно получить терапевтические протонные пучки практически от любого из действующих ускорителей на энергии выше 100 МэВ.

Тобайес и Лоуренс ^{/2/} первыми использовали для радиобиологических исследований в 1952 году пучки протонов, дейтронов и альфа-частиц от синхроциклотрона в Беркли. Подобные работы на протонах с энергией

190 МэВ начали проводиться в Швеции с 1956 года Ларсоном^{/3/}. Клинические исследования по применению протонов высоких энергий в лучевой терапии ведутся Кильбергом^{/4/} с 1959 года в Гарвардском университете США на синхроциклотроне с энергией 160 МэВ. Основным направлением этих исследований было успешное использование узких пучков тяжелых заряженных частиц для целей радионейрохирургии.

Первый в Советском Союзе медицинский протонный пучок был создан на синхроциклотроне 680 МэВ в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ /Дубна/ в 1967 г.^{/5/}. Главной целью намеченной программы работ по протонной терапии было использование широких протонных пучков для облучения глубоко расположенных опухолей больших размеров.

В конце 1965 г. и в начале 1966 г. в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ были проведены предварительные эксперименты^{/6/} по выяснению возможности получения протонных пучков с энергией от 100 до 200 МэВ путем торможения в подходящем веществе выведенного из ускорителя протонного пучка с энергией 670 МэВ. Результаты этих экспериментов оказались обнадеживающими, и в дальнейшем с целью создания наиболее благоприятных условий для проведения в Лаборатории ядерных проблем медико-биологических исследований было предложено^{/7/} вывести заторможенный пучок протонов в изолированное экспериментально-клиническое помещение, расположенное за надежной бетонной защитой, а для увеличения интенсивности протонного пучка в месте расположения облучаемого объекта на пути транспортировки пучка установить фокусирующий канал из ряда магнитных квадрупольных линз совместно с вакуумопроводом.

В настоящее время общая схема получения, формирования и транспортировки протонного пучка с энергией от 100 до 200 МэВ выглядит следующим образом /рис. 1/. Выведенный из вакуумной камеры ускорителя протонный

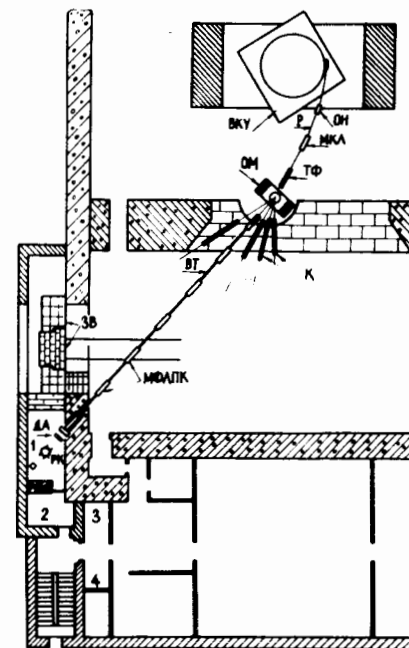


Рис. 1. Общая схема формирования терапевтического протонного пучка и расположение клинического помещения в здании синхроциклотрона Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ. ВКУ - вакуумная камера ускорителя; ОН - отклоняющие насадки; Р - выведенный протонный пучок с энергией 680 МэВ; МКЛ - магнитная квадрупольная 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" - пультовая; "3" - комната медицинского контроля пациентов.

пучок с энергией 680 МэВ фокусируется парой магнитных квадрупольных линз на тормозящий фильтр из жидкого парафина или воды толщиной около 1,5 м. Заторможенные протоны с помощью отклоняющего магнита очищаются от примесей посторонних частиц, а затем транспортируются на расстоянии около 30 м в клиническое помещение. Для получения необходимой интенсивности протонного пучка в процедурном помещении на всем пути транспортировки пучка установлены семь магнитных квадрупольных линз с апертурой 12 см, а для исключения рассеяния протонного пучка в воздухе смонтирован вакуумопровод с полной длиной 26 м, откачиваемый до давления ниже 1 мм Hg.

Полная интенсивность заторможенного протонного пучка с энергией 185 МэВ на выходе фокусирующего канала при оптимальном значении тока возбуждения в магнитных линзах примерно в 10 раз больше, чем при выключенных магнитных линзах, а плотность потока протонов возрастает при этих условиях примерно в 40-50 раз. Диаметр заторможенного пучка протонов в фокальной плоскости последней линзы составляет 4-5 см, а угловая расходимость приближается к $\pm 1^\circ$.

Абсолютная величина полной интенсивности и плотности потока была измерена несколькими методами, результаты которых совпали в пределах $10\%^{5/}$. При энергии протонов 185 МэВ полная интенсивность и максимальная плотность потока составляют, соответственно, около 10^9 сек^{-1} и $5 \cdot 10^7 \text{ см}^{-2} \text{ сек}^{-1}$. Временная структура выведенного протонного пучка $^{8/}$ характеризуется наличием сгустков частиц, имеющих длительность 160 мксек и следующих друг за другом через каждые 8 мсек. Каждый такой сгусток в свою очередь разбивается на микросгустки длительностью около $1,5 \cdot 10^{-8} \text{ сек}$ и расстоянием между последовательными микросгустками $7,1 \cdot 10^{-8} \text{ сек}$. Временная структура пучка заторможенных протонов не претерпевает сколько-нибудь существенных изменений. Такой пучок при облучении больных и биологических объектов можно считать практически непрерывным во времени и это определяет такую существенную особенность медицинского протонного пучка Лаборатории ядер-

ных проблем ОИЯИ, как возможность управления параметрами пучка на основе методов обратной связи.

Экспериментально-клиническое помещение состоит из нескольких комнат: процедурной, площадью 18 м^2 , предназначенной для размещения пациента во время облучения и необходимого дозиметрического оборудования; пультовой, площадью в 10 м^2 , и комнаты для медицинского контроля за больными. Для обеспечения радиационной безопасности обслуживающего персонала пультовая комната отделена от процедурной бетонной защитой толщиной около 1 м, а проход между этими комнатами во время сеанса облучения перекрывается подвижной защитой из бетонных блоков толщиной около 60 см. Суммарная доза по нейтронам и гамма-квантам в пультовой комнате во время облучения больного меняется в разных точках от 0,3 до 2,2 мбэр/час, т.е. нигде не превышает предельно допустимого уровня. Помещения нижнего этажа, расположенные под процедурной и пультовой комнатами, имеют аналогичную планировку и оснащены рентгеновским оборудованием для сравнительного изучения радиобиологического воздействия гамма-квантов и протонов.

В процедурной и пультовой комнатах размещено дозиметрическое, юстировочное и вспомогательное оборудование, предназначенное для контроля за ходом облучения больных и биологических объектов на медицинском протонном пучке $^{9/}$ /рис. 2/. Для измерения абсолютной и относительной интенсивностей протонного пучка используется цилиндр Фарадея и плоскопараллельные ионизационные камеры. Распределение дозы в тканезквивалентных фантомах определяется с помощью подвижных малогабаритных кремниевых детекторов. В ряде случаев доза в опухоли измеряется непосредственно кремниевыми дозиметрами, введенными в полость человеческого тела $^{10/}$. Эти детекторы позволяют точно навести пик Брэгга на очаг поражения. Включение и отключение ускорителя и отпуск заданной дозы производится автоматически из пультовой комнаты. Поперечное сечение пучка подбирается в соответствии с формой опухоли и регулируется при помощи специального коллиматора, составленного из набора подвижных пластин. Больной во время

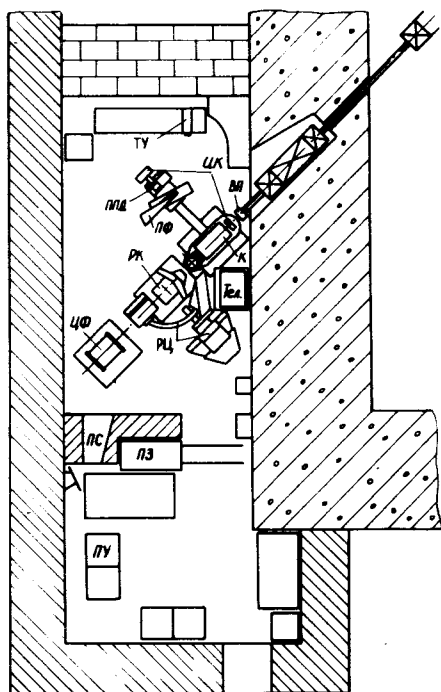


Рис. 2. Общая схема расположения дозиметрической, юстировочной и вспомогательной аппаратуры в клиническом помещении здания синхроциклотрона Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ, ВП - вакуумопровод; К - коллиматор; ИК - ионизационная камера; ПФ - подвижный фантом из плексигласа; РК - ротационное кресло; ЦФ - цилиндр Фарадея; ПС - перископическая система наблюдения за облучаемым объектом; ПЗ - подвижная бетонная защита; РЦ - рентгеновский центратор с телевизионной установкой /тел./; ТУ - телевизионная установка для наблюдения за больным; ПУ - пульт управления.

облучения фиксируется в кресле, которое может перемещаться в горизонтальной и вертикальной плоскостях и автоматически поворачиваться в пределах выбранного углового интервала вокруг вертикальной оси. Юстировка больного на оси протонного пучка осуществляется с помощью оптических центраторов, лучей лазера и рентгеновского аппарата с электроннооптическим усилителем яркости изображения. Наблюдение за больным во время сеанса облучения производится с помощью замкнутой телевизионной установки и зеркальной перископической системы.

Облучение больных проводится как в статическом режиме, когда заданная доза дается с одного или нескольких полей, так и в режиме ротации, когда пациент во время облучения вращается вокруг вертикальной оси, проходящей через центр опухоли. Последний метод - метод непрерывного ротационного облучения протонами глубоко расположенных опухолей с автоматическим удерживанием при этом пика Брэгга в пределах очага поражения - разработан и применен на медицинском протонном пучке Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ впервые в мировой практике /10/.

На пути к глубоко расположенной опухоли тяжелые заряженные частицы должны пересечь "слоеный пирог" из различных по плотности и конфигурации тканей. При этом правильное расположение дозного максимума внутри объекта облучения требует трудоемких вычислений, которые к тому же дают малую точность. Кроме того, известные методы протонной терапии не позволяют применять подвижное облучение, так как для этого необходимо непрерывно учитывать и компенсировать изменения гетерогенности, толщины отдельных тканей и глубины залегания опухоли при каждом малом изменении положения объекта облучения.

Основная идея нового метода облучения заключается в том, чтобы под контролем дозиметрического датчика, введенного внутрь объекта облучения, заставить пик Брэгга челночнообразно качаться в пределах патологического очага, непрерывно "прострачивая" опухоль от границы до границы.

Принципиальная схема челночно-ротационного облучения изображена на рис. 3. На пути сформированного коллиматором /1/ потока параллельных моноэнергетических заряженных частиц /2/ помещен плоскопараллельный водный поглотитель /3/, дистанционно управляемый при помощи привода /4/.

Внутри объекта облучения /5/, в центр опухоли /6/, /например, в просвет пищевода/, введен миниатюрный полупроводниковый дозиметрический датчик /7/. Во время облучения толщину поглотителя /3/ непрерывно и с равной скоростью то увеличивают, то уменьшают, заставляя пик Брэгга перемещаться внутри объекта облучения вдоль оси пучка. За счет обратной связи между сигналом датчика /7/ и приводом /4/, можно заставить пик Брэгга непрерывно качаться в границах опухоли /6/ или автоматически непрерывно совмещать заданную точку кривой Брэгга с местом расположения датчика /7/.

Метод позволяет применять как статическую, так и ротационную технику облучения - вращая объект облучения /5/ "под лучом" так, чтобы датчик /7/ все время совпадал с осью ротации.

Автоматическая регулировка положения дозного максимума позволяет полностью избавиться от внесения поправок на гетерогенность тканей и изменение глубины залегания опухоли в теле пациента.

Мгновенные толщины поглотителя /3/ для каждого малого угла поворота объекта облучения /5/ записываются во время первого сеанса облучения на произвольном носителе информации /8/ и воспроизводятся синфазно с поворотом объекта /5/ при серии последующих сеансов фракционированного облучения. В этом случае положение объекта облучения на ротационном стенде при последующих сеансах облучения должно строго соответствовать положению во время режима записи.

Получение кривых Брэгга и дозных распределений в тканезквивалентных средах проводится с помощью ионизационных камер и полупроводниковых дозиметров на фантомах из плексигласа или с водяным наполнением, тормозная способность которых для высокоэнергетичных протонов всего на 3% отличается от таковой для мягкой ткани. Электромеханическая конструкция пере-

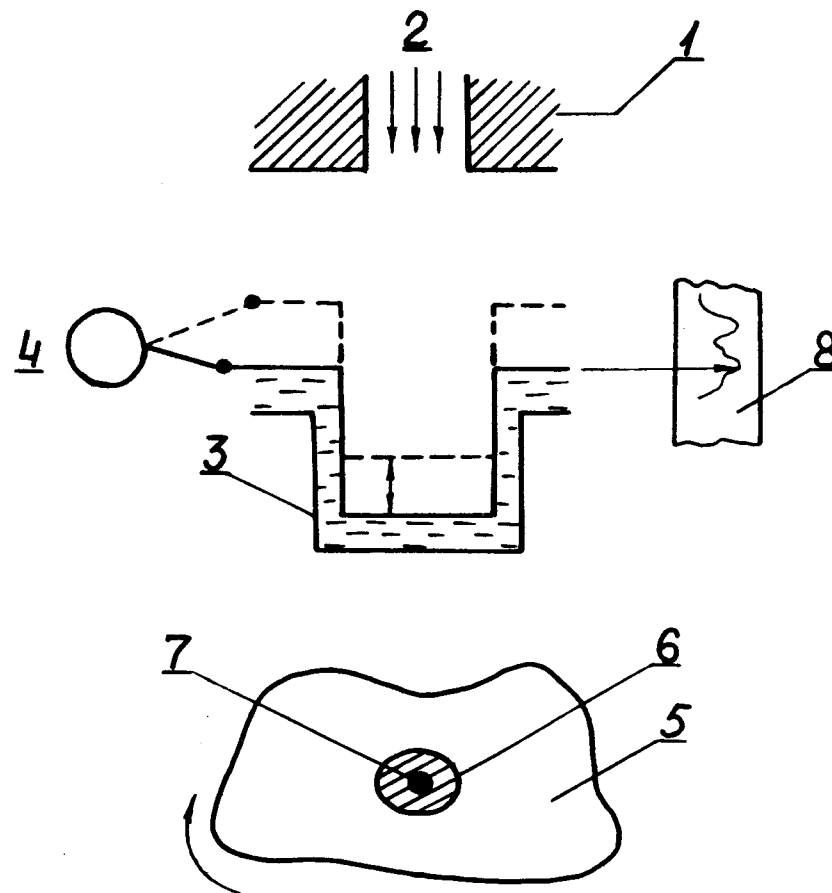


Рис. 3. Принципиальная схема челночно-ротационного метода облучения. 1 - коллиматор; 2 - пучок протонов; 3 - плоско-параллельный водный поглотитель; 4 - электропривод; 5 - объект облучения; 6 - опухоль; 7 - внутриполостной дозиметр; 8 - кривая гетерогенности в носителе информации.

мещения датчика в водяном фантоме позволяет осуществлять как сканирующее движение, так и независимые перемещения датчика-дозиметра по трем взаимно-перпендикулярным направлениям. Обработка дозиметрической информации и построение изодозных карт для гомогенной среды производится автоматически на связи с ЭВМ "Минск-22" /10/.

Результаты дозиметрических измерений показали, что при оптимальном режиме питания линз фокусирующего канала мощность дозы в брэгговском максимуме составляет около 300 рад/мин при энергии протонов 185 МэВ и около 120 рад/мин при энергии протонов 90 МэВ. Отношение дозы в пике Брэгга к входной дозе при энергии протонов 185 МэВ составляет в выбранном методе формирования пучка всего 1,6 и обусловлено большой энергетической дисперсией заторможенного пучка, накапливаемой в процессе замедления первичных протонов. Глубинные дозные распределения заторможенного пучка протонов измерялись с помощью ионизационных, полупроводниковых и тканезквивалентных детекторов и, с учетом поправки на ход с жесткостью и тканезквивалентность, обнаруживают хорошее согласие в пределах нескольких процентов, как для относительной зависимости, так и абсолютной величины поглощенной дозы /11/. Дозное поле высокоэнергетичных протонов почти целиком определяется ионизационными потерями первичных протонов пучка. Вклад вторичных частиц в дозное распределение, измеренный полупроводниковым спектрометром, в согласии с существующими теоретическими оценками /12/, составляет около 10% от полной дозы протонного пучка.

Первоначально построение дозных топографо-анатомических карт для различных условий облучения производилось ручным способом /13/. В настоящее время разработана программа расчета изодозных карт на ЭВМ БЭСМ-6 в плоскости среза тела больного для различных вариантов многопольного и ротационного облучений. Программа суммирует дозные поля для заданных направлений протонного пучка с учетом кривизны поверхности тела и его гетерогенности.

Экспериментальные проверки точности построения дозных распределений на поперечных срезах тела человека, выполненная на гетерогенных тканезквивалентных фантомах, показала, что карты изодоз для однопольного и многопольного облучений имеют погрешность не более 10-15% /10,13,14/.

Медицинский протонный пучок ЛЯП ОИЯИ имеет постоянное строго фиксированное горизонтальное направление. Рабочее время на пучке выделяется два раза в неделю. Эти два обстоятельства определили схему облучения больных в положении сидя и планирование облучения по типу крупного фракционирования /13/. На основе полученных параметров медицинского протонного пучка были выбраны основные направления клинических исследований - облучение широкими протонными пучками таких опухолей, как рак гортани, саркома костей, рак пищевода и рак легкого /10,13/.

Проведению клинических исследований предшествовали радиобиологические эксперименты по определению относительной биологической эффективности /ОБЭ/ протонов в различных участках кривой Брэгга по отношению к 180 кВ рентгеновскому излучению. На медицинском протонном пучке с энергией 180 МэВ была изучена ОБЭ в зависимости от линейной потери энергии /ЛПЭ/ протонов в диапазоне 0,7 - 2,3 кэВ/мк в отношении хромосомных аббераций и возникновения пикнозов в клетках костного мозга мышей и опухолей /лимфосаркома Плисса/.

По критерию дегенерации нормальных и опухолевых клеток ОБЭ протонов в указанном диапазоне ЛПЭ не различается. По критерию хромосомных перестроек в клетках костного мозга ОБЭ протонов в пике и на спаде кривой Брэгга по отношению к таковой на входе равна 1,3 /15/. Было также показано, что ОБЭ протонов в пике Брэгга по отношению к 180 кВ-ному рентгеновскому излучению по степени подавления посттравматической регенерации печени составляет 0,8 /16/. Такое слабое изменение ОБЭ во всей области кривой Брэгга объясняется большой энергетической дисперсией заторможенного пучка протонов и, как следствие этого, размазанностью пика Брэгга.

С декабря 1967 г. по 31 июля 1974 г. на медицинском протонном пучке ЛЯП ОИЯИ проведена лучевая терапия 84 больным злокачественными опухолями различных локализаций. За 4-12 недель суммарная доза на очаг доходила до 4000-75000 рад при разовых дозах 600-400 рад. Сеансы облучения обычно следовали 2 раза в неделю.

Недостаток имевшихся данных о клиническом применении широких пучков тяжелых заряженных частиц для прямого облучения злокачественных опухолей, а также отсутствие собственного опыта заставили начать с облучения протонами поверхностно расположенных опухолей, таких, как меланома кожи туловища с метастазами или без метастазов в регионарные зоны, рецидив меланомы кожи, метастазы рака в лимфатические узлы подмышечной области, солитарная ретикулосаркома в области шеи. При протонной терапии 8 таких пациентов не наблюдалось общих реактивных явлений, не менялся состав крови. На полях облучения развивался сухой или очаговый влажный эпидермит, заканчивавшийся в течение 1-3 недель после окончания облучения. Через 3-4 месяца на коже оставалась слабая пигментация и дисхромия. Реактивные явления со стороны опухоли и нормальных тканей были адекватны поглощенной дозе излучения.

По поводу меланомы /I-III стадии/ и ее метастазов у 4-х больных протонную терапию применяли предоперационно. В результате облучения опухоль уменьшилась в 1,5-2,5 раза. Гистологическое исследование тканей, удаленных через 3,5-6 недель после облучения подтвердило выраженное лучевое повреждение опухоли. Заживление операционной раны, как правило, проходило первичным натяжением.

После облучения протонами метастазов рака в лимфатические узлы /у 2 больных/, была достигнута резорбция опухоли.

Выраженный противоопухолевый эффект получен также при протонной терапии опухолей опорного аппарата у двух больных, имевших рецидив синовиальной саркомы и остеогенную саркому.

Накопленный опыт позволил перейти к протонной терапии рака гортани, пищевода и легкого.

При протонной терапии первых 10 больных, облучавшихся по поводу рака гортани, применяли суммарные очаговые дозы 5500-7500 рад, при разовых очаговых дозах 500-600 рад. Облучение вели 2 раза в неделю или 3 раза в 2 недели, в основном с 2-х боковых полей, размером 6x8 - 8x10 см. У всех этих больных /большинство которых имели рак гортани III стадии/ опухоль исчезла, узлы на шее перестали пальпироваться. Было достигнуто непосредственное излечение. В дальнейшем рецидивы опухоли не возникали. Однако через 3-6 месяцев после облучения у пациентов появились лучевые перихондриты, которые потребовали дополнительного лечения. Без рецидива или метастазов более 5 лет наблюдаются трое больных.

Кроме того, еще четверо больных, имевших рак гортани III стадии, получили протонную терапию предоперационно /суммарная очаговая доза 2800 - 4400 рад, ритм облучения - по 400 рад 2 раза в неделю/. Местные реактивные явления были умеренными. Общих реактивных явлений не было. Все эти пациенты наблюдаются без рецидива или метастазов около 3-х лет.

Протонная терапия рака пищевода III-IV стадии проводилась 33 больным. Пищевод облучали полями 5x10 - 5x7 см, расположенными в 2-3 этажа вдоль длинника пищевода. Совмещение пика Брэгга с опухолью на каждом этаже облучения проводили под контролем миниатюрного полупроводникового детектора, который вводился в просвет пищевода. Использовали как методику статического облучения /каждый этаж пищевода облучали с 3-х направлений/ так и челночно-ротационную методику, при которой точная локализация пика Брэгга выполнялась специальной автоматической установкой /"Протон"/. Сеансы облучения следовали 2 раза в неделю. Разовая очаговая доза 400 рад, суммарная очаговая доза колебалась между 4650 и 6200 рад.

Местные и общие реактивные явления при протонной терапии были менее выражены, чем при гамма-терапии рака пищевода. При динамическом наблюдении не отмечались лучевые повреждения или заметные склеротические изменения покровных тканей или тканей внутрен-

них органов. Не было пульмонитов или бронхитов. Лишь у одной больной /суммарная доза 6200 рад/ через 7 месяцев после протонной терапии возникли трофические изменения в пищеводе и больная погибла при явлениях медиастинита.

Из 28 больных, получивших полный курс протонной терапии по поводу рака пищевода III–IV стадии, значительное сокращение размеров опухоли наблюдалось во всех случаях. 73% больных жили не менее полугода.

По поводу солитарных злокачественных опухолей легкого протонная терапия проведена 14 пациентам. Из них 10 имели периферический рак легкого без клинически определяемых метастазов в регионарные зоны, и четверо лечены по поводу метастазов рака в легкое при излеченном первичном очаге другой локализации. Диаметр опухоли в легком не превышал 5,5 см; облучение, как правило, вели с прямых полей /переднего и заднего/, причем диаметр поля на 2 см превышал видимые размеры опухоли.

Девяти больным, имевшим периферический рак легкого, облучение протонами проведено в качестве первого этапа комбинированного лечения. После суммарной очаговой дозы 2700–3300 рад /ритм облучения - 400 рад 2 раза в неделю/ размеры опухоли у них уменьшились в 1,5–2 раза. Заметное уменьшение опухоли наступило и у остальных больных, получивших очаговую дозу 3900–5200 рад.

Все больные перенесли облучение хорошо. Выраженные местные и общие реактивные явления не наблюдались. У шести оперированных больных хирургическое вмешательство /лобэктомия/ проходило без технических трудностей, связанных с облучением. Операционная рана, как правило, заживала первичным натяжением.

Таким образом, клинический опыт, накопленный на медицинском протонном пучке Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ, показал несомненную целесообразность и преимущества применения протонов высоких энергий в лучевой терапии онкологических больных.

§2. Медицинский пи-мезонный пучок Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ

В последние годы по физике пи-мезонных взаимодействий с веществом получен большой экспериментальный материал, показывающий, что наиболее эффективными частицами для лучевой терапии злокачественных образований, по-видимому, будут отрицательные пи-мезоны с энергиями от 25 до 100 МэВ^{17,18/}.

К сожалению, до настоящего времени использовать отрицательные пи-мезоны в терапии раковых заболеваний не представлялось возможным, так как для получения в опухоли дозы в 150 бэр необходимо остановить примерно 10^8 пи-мезонов в каждом кубическом сантиметре опухоли^{17/}.

Пучки пи-минус-мезонов, достаточные по интенсивности для клинического использования в лучевой терапии онкологических больных, намечается получить на строящихся мезонных фабриках в Лос-Аламосе /США/^{19/}, Ванкувере /Канада/^{20/} и Цюрихе /Швейцария/^{18/}. Следует отметить, что на всех этих мезонных фабриках для получения терапевтических пи-мезонных пучков предполагается использование "обычной" оптики параксиальных пучков на основе квадрупольных линз и отклоняющих магнитов с аксептансом по телесному углу около 10^{-2} стер.

Между тем в лучевой терапии для уменьшения облучения здоровых тканей часто используется многополюсное облучение очага поражения, а также секторная или круговая ротация пациента. Поэтому применение сильносходящихся /конвергентных/ пучков заряженных частиц, и в частности, пи-минус-мезонов, привело бы к значительному улучшению отношения поражения в опухоли к поражению окружающих здоровых тканей, где оно нежелательно, и наиболее полно соответствовало бы основной цели лучевой терапии. Это обстоятельство наталкивает на мысль о возможности использования, вместо традиционных для физики частиц высоких энергий каналов частиц из квадрупольных линз, широкоугольных фокусирующих систем с существенно непараксиальными тра-

екториями, вплоть до 40° - 80° , что приведет к увеличению аксептанса по телесному углу примерно на два порядка /до 1 сфер./.

В работе ^{/21/} были рассмотрены два возможных метода широкоугольной фокусировки применительно к получению конвергентных пучков пи-мезонов. Одной из таких фокусирующих систем является тороидальная магнитная линза типа "Апельсин", предложенная в 1950 г. О.Кофозд-Хансенем и др. ^{/22/}, а также в безжелезном варианте - В.В.Владимирским и др. в 1956 г. ^{/23/}. Другой тип широкоугольных фокусирующих систем - это соленоидальные линзы с однородным или неоднородным аксиально-симметричными магнитными полями. Наиболее совершенные спектрометры такого типа с неоднородным полем были построены для бета-спектроскопии Слэтисом и Зигбаном ^{/24/}. В этих спектрометрах достигнута разрешающая способность в 4% при светосиле 8% от 4π или около одногостерадиана. Сравнительное физико-техническое сопоставление этих методов, произведенное в работе ^{/21/}, показало, что хотя соленоидальные линзы с неоднородным полем являются более трудоемкими в отношении расчета, однако они существенно проще в осуществлении. Изготовление больших катушек возбуждения обычной круглой формы является задачей значительно менее сложной, чем изготовление катушек возбуждения сложного профиля для тороидальных линз. Кроме того, наличие больших рассеянных магнитных полей вне зазоров тороидальных линз оказывает сильное влияние на траектории движения частиц и приводит к появлению значительных aberrаций изображения источника. Поэтому в ЛЯП ОИЯИ при разработке широкоугольной фокусирующей системы был сделан выбор в пользу соленоидальных линз с неоднородным аксиально-симметричным магнитным полем.

В 1973 году появилось предложение использовать для фокусировки пи-мезонов магнитную тороидальную линзу сверхпроводящего типа ^{/25/}. Однако сведений о реализации этого проекта пока не имеется.

В Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ был осуществлен вариант широкоугольной соленоидальной пи-мезон-

ной линзы с неоднородным аксиально-симметричным магнитным полем ^{/26/}, состоящей из набора имеющихся в распоряжении готовых катушек возбуждения от магнита-соленоида типа МС-4. Схематически чертеж этой линзы показан на рис. 4 /сечение А-А/. Линза собирается из горизонтально расположенных катушек возбуждения с использованием готового, расширенного по краям, верхнего и нижнего железного ярма от магнита-соленоида МС-4 и окружается боковым ярмом для замыкания магнитного потока. Промежуточное ярмо, расположенное между третьей и четвертой катушками, создает провал поля в середине линзы и резко увеличивает магнитное поле в области мишени и фокуса. Такое распределение приводит к увеличению примерно в два раза телесного угла захвата, по сравнению с однородным полем с той же самой апертурой и интегралом поля $\int H_z dz$, а также к существенному /1,5-2 раза/ уменьшению сферических и хроматических aberrаций. На основании расчетов была выбрана форма центрального защитного сердечника из латуни, предотвращающего прямое попадание в область фокуса заряженных и нейтральных частиц, образующихся в мишени, и угловая зависимость поворота винтовых диафрагм или лопастей, размещенных на этом сердечнике и предназначенных для разделения положительно и отрицательно заряженных частиц. Вакуумная камера, закрытая сверху и снизу алюминиевыми диафрагмами, позволяет избежать рассеяния пи-мезонов в воздухе. Такая соленоидальная линза фокусирует пучок пи-мезонов вертикально вниз в зазор между 5 и 6 катушками, и пациент в этом случае будет находиться в наиболее благоприятном для облучения горизонтальном положении на специальном манипуляторном столе. Расчетные максимальные углы расходимости и сходимости пучка составляют 50° и 40° , соответственно, телесный угол захвата около 0,44 сфер и коэффициент пропускания разделительных винтовых лопастей примерно 70%.

Некоторые основные параметры соленоидальной линзы приведены в табл. 1.

Таблица 1

Основные параметры соленоидальной линзы

1. Высота	4,2 м
2. Длина	2,7 м
3. Ширина	1,8 м
4. Вес линзы	86 Т
5. Число витков	2500
6. Максимальный ток возбуждения	900 А
7. Апертура	450 мм
8. Длина центрального защитного сердечника с винтовыми лопастями	1,3 м
9. Интеграл осевой составляющей магнитного поля	$2,35 \cdot 10^6$ эрс.см
10. Потребляемая мощность	820 кВт

Расположение соленоидальной линзы в здании синхроциклотрона Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ и система транспортировки выведенного протонного пучка к мезонной мишени показаны на рис. 4. Поворотфокусирующий протонный канал состоит из трех отклоняющих магнитов /ОМ-1, СП-37 и СП-10-2/ и пяти квадрупольных линз /дублетов типа МЛ-3/ с апертурой 80, 120, 120, 120 и 100 мм, соответственно. Основное отклонение протонного пучка осуществляется магнитами СП-37 на угол 30° и СП-10-2 на угол 10° . Кроме того, само магнитное поле соленоидальной линзы по направлению выбрано так, что отклоняет протонный пучок на угол 20° , обеспечивая нормальное падение пучка на двухметровую бетонную защитную стену здания синхроциклотрона. Для гашения протонного пучка после прохождения мезонной мишени сооружена дополнительная защита из железа и бетонных блоков общей толщиной 7,5 м. Железные плиты общей толщиной 1,5 м обеспечивают основное ослабление потока быстрых нейтронов. Бетонные блоки вместе с бетонными стенами здания синхроциклотрона уменьшают наружный нейтронный фон до уровня допустимой нормы. На первом этаже здания

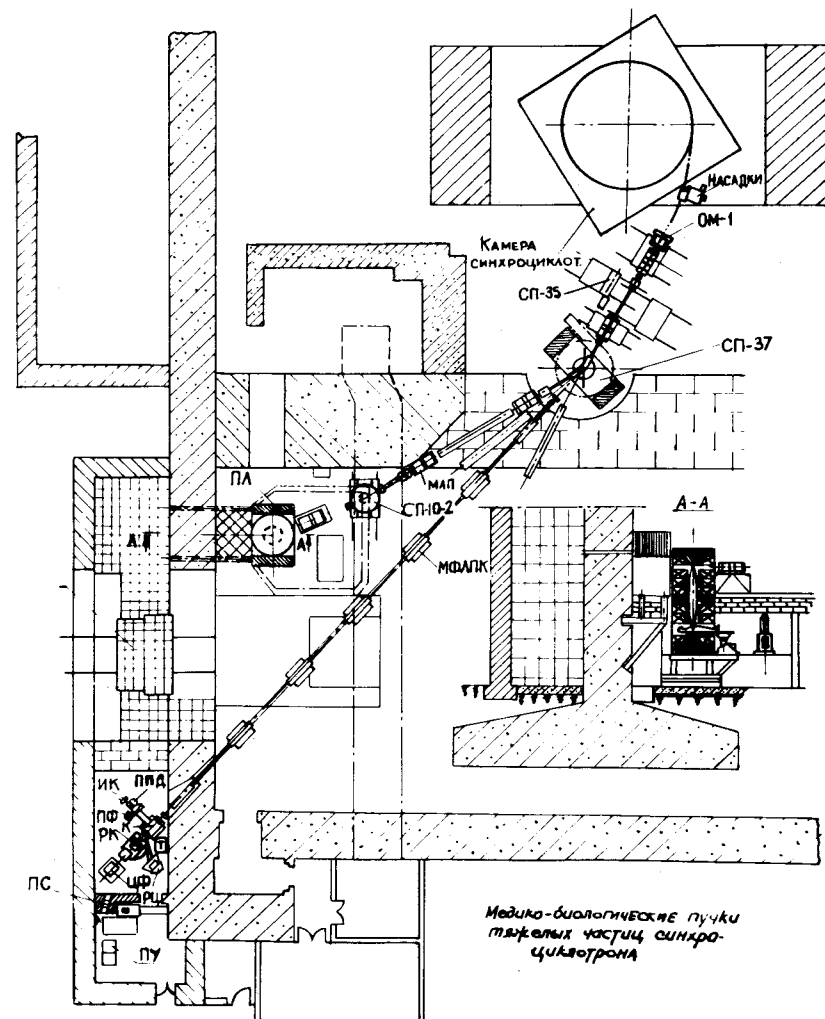


Рис. 4. Общая схема формирования медицинского пимезонного пучка в здании синхроциклотрона Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ. ОМ-1, СП-37, СП-10-2 - отклоняющие магниты; МЛП - магнитные квадрупольные линзы первичного протонного пучка; ПЛ - пимезонная линза; /сечение по А-А показывает вертикальный разрез пимезонной широкоугольной магнитной линзы и процедурного помещения/.

синхроциклотрона сооружено процедурное помещение общей площадью около 10 м^2 . Локальная защита, размещенная наверху процедурного помещения, предохраняет его от рассеянного фона протонного пучка. Мезонная мишень диаметром 10 см располагается на вертикальной оси линзы в узком зазоре между первой и второй катушками. Поглощение нейтронного фона, возникающего в мишени, обеспечивается массивными элементами самой линзы. Протекающая в медных трубках во время работы линзы вода создает наиболее выгодную для ослабления потока нейтронов медно-водную композицию.

В настоящее время выведенный пучок из синхроциклотрона ЛЯП ОИЯИ имеет интенсивность на выходе вакуумной камеры около $1,5-2 \cdot 10^{12}$ протонов/сек. Последовательный выбор оптимальных значений токов во всех элементах поворотно-фокусирующего тракта при наличии в нем вакуума позволяет довести до мезонной мишени из меди поток протонов $1,0-1,5 \cdot 10^{12} \text{ сек}^{-1}$. В этих условиях для пи-минус-мезонов с энергией около 30 МэВ были получены следующие параметры пучка: полная интенсивность $1,0-1,5 \cdot 10^7 \text{ сек}^{-1}$, плотность потока $1,0-1,5 \cdot 10^5 \text{ см}^{-2} \text{ сек}^{-1}$, плотность остановок $5-7 \cdot 10^4 \text{ з}^{-1} \text{ сек}^{-1}$ в воде. Для пучка пи-плюс-мезонов эти параметры в 3,5-4 раза выше. Мощность дозы в пике Брэгга для пучка отрицательных пи-мезонов составляет около 3,5 - 5 рад/мин.

Глубинные дозовые распределения разделенных и смешанных пучков пи-плюс- и пи-минус-мезонов для различных мишеней показаны на рис. 5. Степень разделения пучков пи-минус- и пи-плюс-мезонов - 98%, примесь мю-минус-мезонов в пучке пи-минус-мезонов - около 12%. Дозовый вклад нейтронов составляет не выше 10% от полной дозы пучка пи-минус-мезонов в пике Брэгга.

Полученные в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ с помощью предложенного метода широкоугольной фокусировки интенсивности и плотности остановок пи-мезонных пучков значительно /на один-два порядка/ превышают аналогичные параметры существующих пучков как на синхроциклотроне ЛЯП, так и на других ускорителях такого же типа в СССР и за рубежом. Это открывает новые возможности для проведения медико-биологических

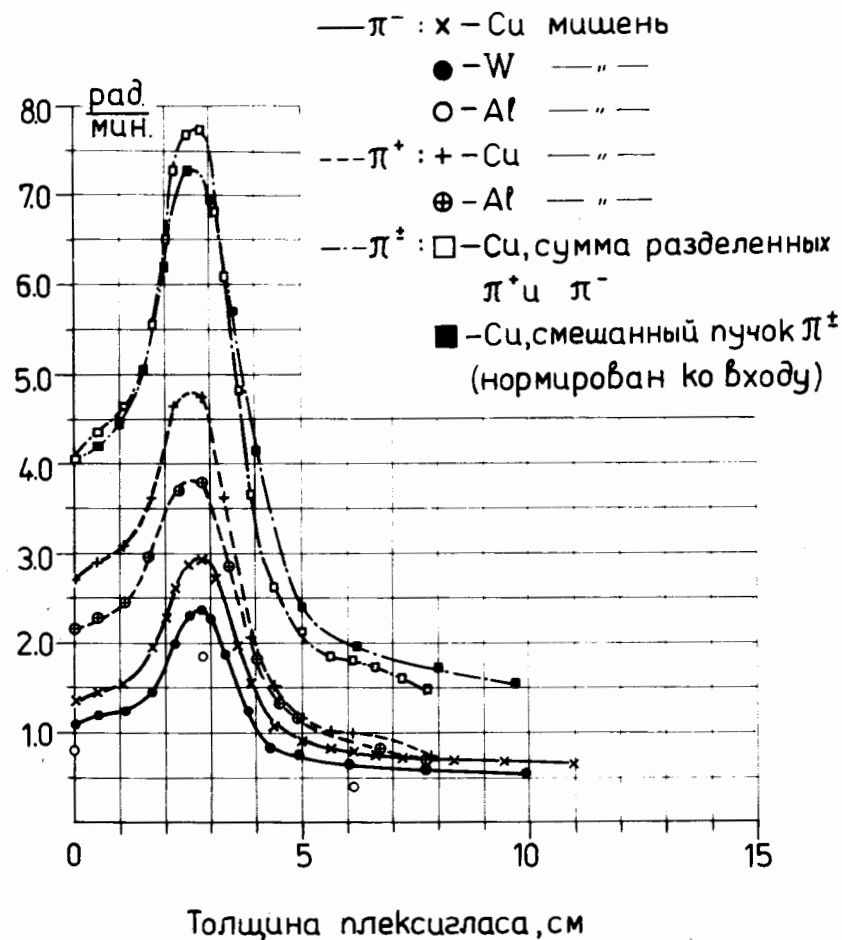


Рис. 5. Глубинные дозовые распределения разделенных и смешанных пучков пи-плюс- и пи-минус-мезонов для различных мишеней.

и клинических исследований. В настоящее время на этом пучке проводятся исследования ОБЭ и кислородного эффекта по выживаемости клеток HeLa в культуре ткани и по количеству клеток с хромосомными перестройками в костном мозгу мышей. В качестве стандартного вида излучения использовались γ -лучи ^{137}Cs /27/. По предварительным данным, ОБЭ пи-минус-мезонов в пике Брэгга по этим двум критериям составляет 1,7 а величина кислородного отношения близка к 1,8.

Кроме того, полученные пучки отрицательных и положительных пи-мезонов представляют несомненный интерес для проведения физических исследований, где важны высокая интенсивность и большая плотность остановок пи-мезонов. К настоящему времени на этом пучке уже выполнен цикл экспериментов по определению множественности нейтронов, возникающих при захвате отрицательных пи-мезонов тяжелыми ядрами и по изучению эффекта образования высокоспиновых ядерных изомеров /28,29/.

§3. Перспективы использования протонов и пи-мезонов высокой энергии в медицине после завершения реконструкции синхроциклотрона Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ в сильноточный фазотрон /установка "Ф"/

Работы по терапии тяжелыми заряженными частицами в ОИЯИ имеют достаточно хорошие перспективы в связи с осуществляемой в настоящее время реконструкцией синхроциклотрона в сильноточный фазотрон /30/, рассчитанной на увеличение внутреннего тока протонов до 50 мкА /вместо существующих 2,3 мкА/ и на увеличение интенсивности выведенного пучка примерно в 100 раз.

На рис. 6 показаны различные пучки /включая терапевтические/, которые будут созданы после реконструкции ускорителя. Значительно расширятся площади помещений, выделяемых для медико-биологических исследований. Количество процедурных помещений для про-

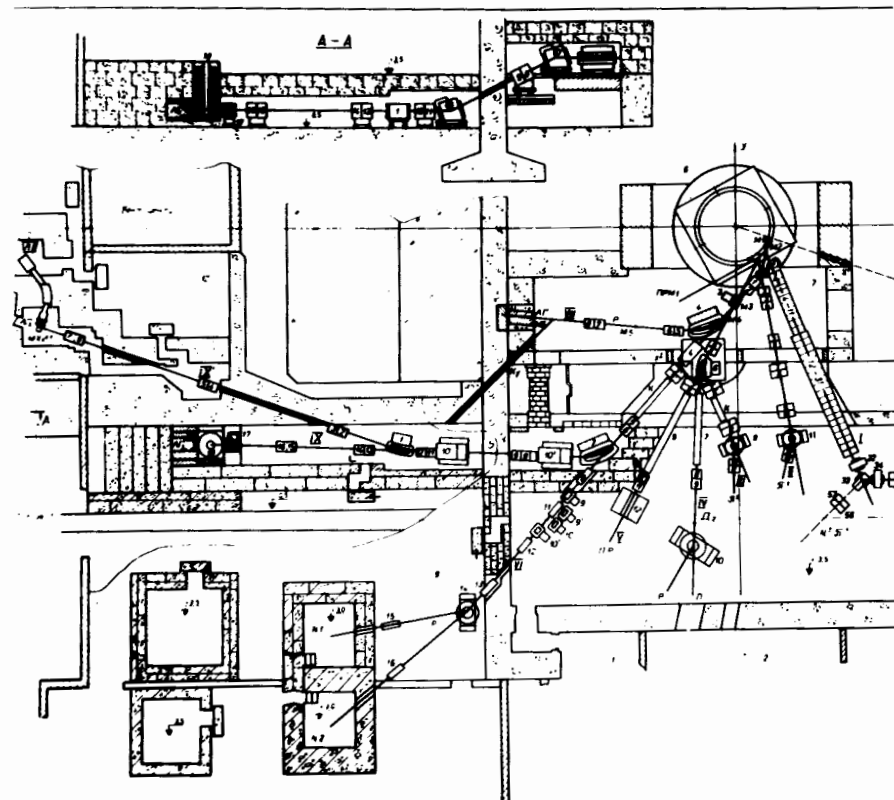


Рис. 6. Предполагаемый вариант схемы пучков, включая протонный и мезонный терапевтические пучки, после реконструкции синхроциклотрона Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ в сильноточный фазотрон. На протонном терапевтическом канале показана ахроматическая система из четырех прямоугольных магнитов /элементы 9, 9', 10, 10' канала VI /, с помощью которых будет получаться заданное распределение протонного пучка по импульсам. Вверху на разрезе А-А отдельно показана схема транспортировки первичного протонного пучка и получения терапевтического пи-минус-мезонного пучка с помощью широкоугольной магнитной линзы.

тонной терапии увеличится вдвое. Предусматривается возможность переключения протонного пучка из одной кабины в другую. Подготовка больного к облучению в одном из процедурных помещений может производиться во время облучения другого больного в соседней кабине. Это приведет к заметному повышению эффективности использования времени работы ускорителя, отводимого для облучения больных. Существенное увеличение интенсивности выведенного протонного пучка позволит с помощью сравнительно простой ионной оптики /ахроматическая система четырех прямоугольных магнитов/ получать заданное энергетическое распределение пучка, необходимое для равномерного облучения всего объема опухоли, или образовать достаточно узкий, монохроматический пучок для последовательного сканирования различных участков опухоли сложной формы. В одной из кабин намечается использование устройств на основе принципов протонографии для ранней диагностики злокачественных образований.

На базе сильноточного фазотрона ОИЯИ предполагается также создать клинический пучок отрицательных пи-мезонов. Схема его получения показана на рис. 6 /А-А/. Выведенный пучок протонов опускается с помощью поворотных магнитов на уровень первого этажа и по жесткофокусирующему магнитному каналу, расположенному в бетонном туннеле, транспортируется к широкоугольной мезонной линзе соленоидального типа с неоднородным аксиально-симметричным полем^{/26/}. Такая линза при тщательно подобранном распределении магнитного поля на оси обеспечивает телесный угол захвата 0,5 стер при минимальных сферических и хроматических абберациях. Если удастся довести до мезонной мишени протонный пучок интенсивностью около 20 мкА, то в фокусе такой мезонной линзы /в месте расположения очага поражения/ можно ожидать поток отрицательных пи-мезонов интенсивностью до 10^9 сек⁻¹. При диаметре фокуса 10 см это обеспечит скорость накопления дозы нескольких сот рад в минуту, что является вполне достаточным не только для проведения широкого круга радиобиологических экспериментов, но и для клинических облучений значительных контингентов онкологических

больных. В выбранном варианте магнитная линза фокусирует мезоны вертикально вверх на уровень пола второго этажа.

Это представляется удобным с точки зрения установки сверху различного юстировочного, дозиметрического и другого вспомогательного оборудования, а также для облучения больного в наиболее удобном положении - лежа.

При показанной на рис. 6 планировке пучков от сильноточного фазотрона создается возможность одновременной работы на ускорителе как физикам экспериментаторам, так и медикам. Такая возможность возникает тогда, когда на начальном участке вывода протонного пучка помещается достаточно тонкая мишень, вторичные частицы из которой используются в физических экспериментах, а прошедший через мишень протонный пучок может использоваться в медико-биологических исследованиях либо в протонном, либо в пи-мезонном варианте.

Медико-биологический комплекс на базе сильноточного фазотрона ОИЯИ позволит значительно расширить и интенсифицировать ранее начатые исследования по изучению возможности применения протонов и мезонов высокой энергии в медицине и получить необходимый практический опыт для широкого использования новых видов радиации в лучевой терапии онкологических больных.

Литература

1. R.R.Wilson. *Radiology* 47, 487 (1946).
2. C.A.Tobias, H.P.Anger and J.H.Lowrence. *Am. J. Roentgenol.* 67, 1 (1952).
3. B.Larson. *The British J. of Radiology*, 34, 143 (1961).
4. R.N.Kiellberg, and W.H.Preston. *Exerpta med. Int. Cong. Series No. 36* (1961).
5. В.П.Джеленов, В.И.Комаров, О.В.Савченко. *Препринт ОИЯИ*, 16-3491, Дубна, 1967. *Мед.радиология* 4, 54, /1969/.
6. И.М.Василевский, В.И.Комаров, О.В.Савченко. *Сообщение ОИЯИ*, Б1-2749, Дубна, 1966.
7. О.В.Савченко. *Сообщение ОИЯИ*, Б1-2748, Дубна, 1966.
8. В.Г.Зинов, С.В.Медведь, Е.Б.Озеров. *Препринт ОИЯИ*, Р-2657, Дубна, 1966.

9. Б.В.Астрахан, В.Ф.Борейко, Б.Б.Бугарчев, М.Ш.Вайнберг, Ю.М.Валуев, А.И.Калинин, Б.С.Краснобородов, О.В.Савченко, В.П.Стекольников, Б.Н.Шарапов. Препринт ОИЯИ, 16-4507, Дубна, 1969; Мед. радиология, № 7, стр. 55 /1970/.
10. Медицинский протонный пучок ЛЯП ОИЯИ. II, под редакцией В.П.Джелепова и А.И.Рудермана. Сообщение ОИЯИ 7287, Дубна, 1973.
11. Б.Б.Бугарчев, М.Ш.Вайнберг, И.М.Дмитриевский, Ю.В.Семенов, О.В.Савченко, В.П.Стекольников, В.В.Фролов, Б.Н.Шарапов. "Вопросы дозиметрии и защиты от излучений". Под редакцией Л.Р.Кимеля. Вып. 10, М., Атомиздат, 1969, стр. 30.
12. C.D.Zerby and W.E.Kinney. Nucl.Instr. and Meth., 36, 125 (1965).
13. Медицинский протонный пучок ЛЯП ОИЯИ, под редакцией А.И.Рудермана и М.Ш.Вайнберга. Сообщение ОИЯИ, P-5646, Дубна, 1971.
14. М.Ш.Вайнберг, И.М.Дмитриевский, В.К.Лапшин, Ю.В.Семенов, В.В.Фролов, Б.Н.Шарапов. "Вопросы дозиметрии и защиты от излучений". Под редакцией Л.Р.Кимеля, вып. 11, М., Атомиздат, 1970, стр. 55.
15. Н.Л.Шмакова, С.П.Ярмоненко. Мед. радиология № 7, 8 /1971/.
16. С.П.Ярмоненко, Н.Л.Шмакова, Т.А.Фадеева и др. Мед. радиология № 3, 47 /1974/.
17. P.H.Fowler. Proc.Phys., 85, 1051 (1965).
18. L.Rosen. Nucl.Appl., 5, 379 (1968).
19. W.H.Langhan, D.E.Groce, K.H.Harper. Los Alamos Sci. Lab. preprint LA-4490-P (1970).
20. Radiotherapy to TRIUMF. Nucl. Eng. Intern., 15,966 (1970).
21. О.В.Савченко. ОИЯИ, Б1-13-6255, Дубна, 1971.
22. P.Kofoed-Hansen, J.Lindhard and O.B.Nielsen. Det. Kgl. Danske Vidensk. Sels. Kab. Math-Fys.Medd., 25, No. 16 (1950).
23. В.В.Владимирский, Е.К.Тарасов, Ю.В.Требуховский. ПТЭ, № 1, 13 /1956/.
24. H.Slatis, K.Siegbahn. Ark. F.Fysik, 1, 339 (1949).
25. B.Boyd, H.A.Schwettman and J.Simpson. Nucl. Instr. and Meth., 111, 315 (1973).
26. В.М.Абазов, В.П.Джелепов, Е.С.Кузьмин, А.Г.Молоканов, О.В.Савченко, Г.П.Решетников, Е.П.Черевашенко. Сообщение ОИЯИ, P13-8079, Дубна, 1974.
27. С.П.Ярмоненко, Н.Л.Шмакова, А.А.Вайнсон, Т.А.Фадеева, В.В.Мещерякова, Г.В.Булашова. Мед. радиология № 2, 70, 1975.

28. В.С.Бущев, Я.Вандлик, Ц.Вылов, Ж.Ганзориг, Л.Гумнерова, Н.Г.Зайцева, С.М.Поликанов, О.В.Савченко, Д.Чулэм. Препринт ОИЯИ, P6-8541, Дубна, 1975.
29. V.S.Butsev, D.Chultem, J.Ganzoring, Yu.K.Gavrilov, S.M.Polikanov. Preprint JINR E6-8535, Dubna, 1975.
30. 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.Кропкин, Л.И.Лапидус, А.И.Мухин, В.С.Роганов. Препринт ОИЯИ, 9-3951, Дубна, 1968.

Рукопись поступила в издательский отдел
4 июня 1975 года.