

P9-2007-85

О. В. Савченко

40 ЛЕТ ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ
НА СИНХРОЦИКЛОТРОНЕ И ФАЗОТРОНЕ
ЛАБОРАТОРИИ ЯДЕРНЫХ ПРОБЛЕМ
ОБЪЕДИНЕННОГО ИНСТИТУТА
ЯДЕРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Направлено в журнал «Медицинская физика»

В обзоре описывается 40-летний период развития протонной терапии сначала на синхроциклотроне, а затем, после реконструкции ускорителя, на фазотроне Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ. Отмечается, что еще до реконструкции синхроциклотрона в ЛЯП ОИЯИ были созданы первый в России медицинский пучок протонов, а также интенсивные пучки отрицательных π -мезонов и нейтронов высоких энергий, на которых были проведены медико-биологические исследования и получены первоначальные клинические результаты по лечению онкологических больных на пучках протонов. Подробно описывается многокабинный медико-технический комплекс для лучевой терапии на пучках фазотрона ОИЯИ, созданный в ЛЯП во время реконструкции синхроциклотрона. Приводятся первые клинические результаты по лечению онкологических больных на протонных пучках этого комплекса. Подчеркивается, что после создания в Дубне при МСЧ-9 специализированного радиологического стационара на 20 коек, а также разработки и применения впервые в России методики трехмерной конформной протонной терапии стало возможным существенно увеличить число пациентов, прошедших курс протонной терапии в медико-техническом комплексе Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ. Кратко рассмотрены перспективы дальнейшего развития медико-технического комплекса ЛЯП ОИЯИ и, в частности, возможность замены фазотрона ОИЯИ на специализированный медицинский ускоритель, целиком предназначенный для протонной терапии онкологических больных.

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем им. В. П. Дзелепова ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна, 2007

A survey of 40-year period of developing proton therapy first at synchrocyclotron and then, after reconstruction of the accelerator, at the JINR LNP phasotron is given. It is marked that the first medical proton beam in the Soviet Union (now CIS) and also intense negative π -meson and high energy neutron beams were produced even before reconstruction of JINR LNP synchrocyclotron. By using such beams the radiobiological experiments were carried out and clinical results of the initial research of treating cancer patients were obtained on proton beams. A many-room Medico-Technical Complex of radiation therapy with JINR phasotron beams, produced during reconstruction of the JINR LNP synchrocyclotron, is described in detail. The first clinical results of treating cancer patients with proton beams at this complex are given. It is emphasized that construction in Dubna, as part of medical department number 9, of a 20-bed specialized radiological hospital and also development and use of the first in Russia three-dimensional conformal proton therapy procedure made it possible to increase essentially a number of patients treated with proton beams at Medico-Technical Complex, JINR LNP. The prospects of the further development of JINR LNP Medico-Technical Complex and, in particular, the replacement of the JINR LNP phasotron by a specialized medical accelerator, in full dedicated to proton therapy cancer patients, are considered briefly.

The investigation has been performed at the Dzhelepov Laboratory of Nuclear Problems, JINR.

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna, 2007

ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

Пучки тяжелых заряженных частиц высоких энергий, таких как протоны, дейтроны, альфа-частицы и легкие ионы, а также отрицательные π -мезоны, позволяют наилучшим образом приблизиться к достижению этой цели путем радикального улучшения глубинного дозного распределения. Это связано с тем, что в отличие от электронно-фотонного излучения пучки тяжелых заряженных частиц гораздо слабее рассеиваются в ткани по мере проникновения в глубь тела; они имеют хорошо определенный пробег, линейные передачи энергии (ЛПЭ) таких частиц возрастают с глубиной проникновения, образуя в конце пробега так называемый пик Брэгга, благодаря которому доза излучения, поглощенная в глубинном очаге, может быть в несколько раз больше, чем на поверхности тела, даже при облучении с одного направления. Кроме того, существенно (в 2–3 раза) снижается интегральная лучевая нагрузка на окружающие опухоль здоровые ткани (см. рис. 1) [1].

Следует отметить, что дозные поля более тяжелых релятивистских ядер, таких как неон или аргон, формируются в заметной мере за счет вторич-

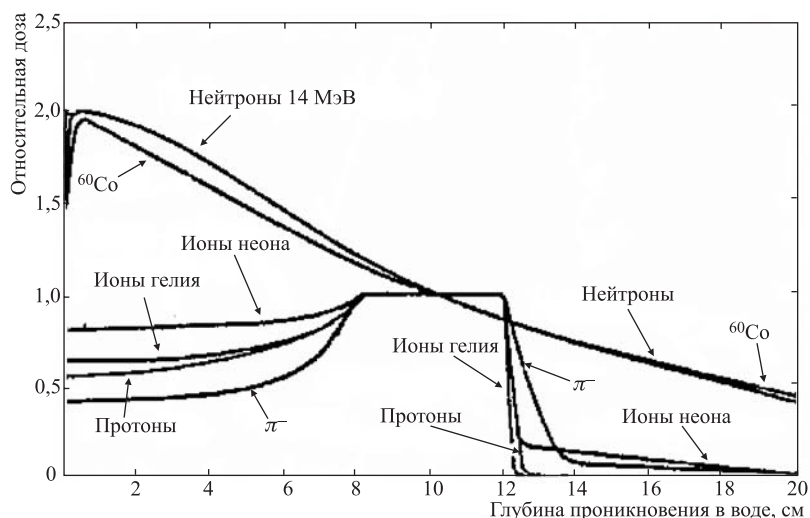


Рис. 1. Глубинные дозные распределения пучков тяжелых заряженных частиц, гамма-лучей ^{60}Co и пучка нейтронов с энергией 14 МэВ [1]. Энергетические спектры пучков заряженных частиц подобраны так, чтобы образовать однородное дозное распределение на глубине от 8 до 12 см в воде

ных частиц, возникающих в процессах фрагментации тяжелых ионов, и это приводит к образованию нежелательного дозового вклада за пиком Брэгга.

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

Идея использования тяжелых заряженных частиц в лучевой терапии была высказана Р. Вильсоном еще в 1946 г. [2], однако ее осуществление стало возможным только после появления ускорителей тяжелых заряженных частиц, рассчитанных на энергии в сотни МэВ.

Тобиаш и Лоуренс [3] первыми в 1952 г. использовали пучки протонов, дейтронов и альфа-частиц от синхроциклотрона в Беркли (США) для медико-биологических исследований. Подобные работы на пучках протонов с энергией 187 МэВ начали проводиться в Швеции с 1956 г. Ларсоном [4]. Клинические исследования по применению протонов высоких энергий в лучевой терапии велись Кильбергом с 1959 г. в Гарвардском университете (США) на синхроциклотроне с энергией 160 МэВ [5].

В настоящее время в мире насчитывается около 40 центров, использующих или использующих в лучевой терапии пучки тяжелых заряженных частиц [6].

Мировой клинический опыт на пучках тяжелых заряженных частиц насчитывает около 50 тыс. пациентов [6], однако до середины 1990-х гг. максимальный опыт и наилучшие результаты были сосредоточены в основном в двух сравнительно узких областях — офтальмоонкологии и облучении внутричерепных мишеней. Так, в 1991 г. из всех облученных протонами больных 66 % облучались по поводу опухолей глаза и у 17 % больных облучались внутричерепные мишени [7].

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

Первый в Советском Союзе (ныне СНГ) протонный пучок с необходимыми для лучевой терапии параметрами, большим комплексом аппаратуры и экспериментально-клиническими помещениями был создан в 1967 г. по предложению В.П. Джелелова в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ (Дубна) на синхроциклотроне с энергией 680 МэВ [8]. Все работы на этом пучке проводились совместно сотрудниками Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР (ныне Онкологический научный центр Российской АМН) и группой физиков Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ.

Второй медицинский протонный пучок был получен в 1968 г. на протонном синхротроне Института теоретической и экспериментальной физики (ИТЭФ, Москва) [9].

Третий медицинский протонный пучок начал функционировать в 1975 г. на синхроциклотроне с энергией 1 ГэВ в Ленинградском институте ядерной физики (ЛИЯФ, Гатчина) [10].

1. ПЕРВОНАЧАЛЬНЫЙ (ДО РЕКОНСТРУКЦИИ УСКОРИТЕЛЯ) ПЕРИОД АДРОННОЙ ТЕРАПИИ НА СИНХРОЦИКЛОТРОНЕ ЛАБОРАТОРИИ ЯДЕРНЫХ ПРОБЛЕМ ОИЯИ

1.1. Медицинский протонный пучок Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ. В конце 1965 и в начале 1966 г. в Лаборатории ядерных проблем

ОИЯИ были проведены предварительные эксперименты [11] 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 [12] 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.

Общая схема получения, формирования и транспортировки протонного пучка с энергией от 100 до 200 МэВ представлена на рис. 2, где использованы следующие обозначения: 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; ОМ-1, СП-37, СП-10-2 — отклоняющие магниты; МЛП — магнитные квадрупольные линзы первичного протонного пучка; ПЛ — π -мезонная линза; сечение по А-А показывает вертикальный разрез π -мезонной широкоугольной магнитной линзы и процедурного помещения; М — нейтронная мишень; К — коллиматор № 7; ВФ — водяной фантом. Выведенный из вакуумной камеры ускорителя протонный пучок с энергией 670 МэВ фокусировался парой магнитных квадрупольных линз на тормозящий фильтр из жидкого парафина или воды толщиной около 1,5 м. Заторможенные протоны с помощью отклоняющего магнита очищались от примесей посторонних частиц, а затем транспортировались на расстояние около 30 м в клиническое помещение. Для получения необходимой интенсивности протонного пучка в процедурном помещении на всем пути транспортировки пучка были 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 Нг.

Экспериментально-клиническое помещение состояло из нескольких комнат: процедурной, площадью 18 м², предназначенной для размещения пациента во время облучения и необходимого дозиметрического оборудования; пультовой, площадью 10 м², и комнаты для медицинского контроля за больными. Помещения нижнего этажа, расположенные под процедурной и пуль-

товой комнатами, имели аналогичную планировку и были оснащены рентгеновским оборудованием для сравнительного изучения радиобиологического воздействия гамма-квантов и протонов.

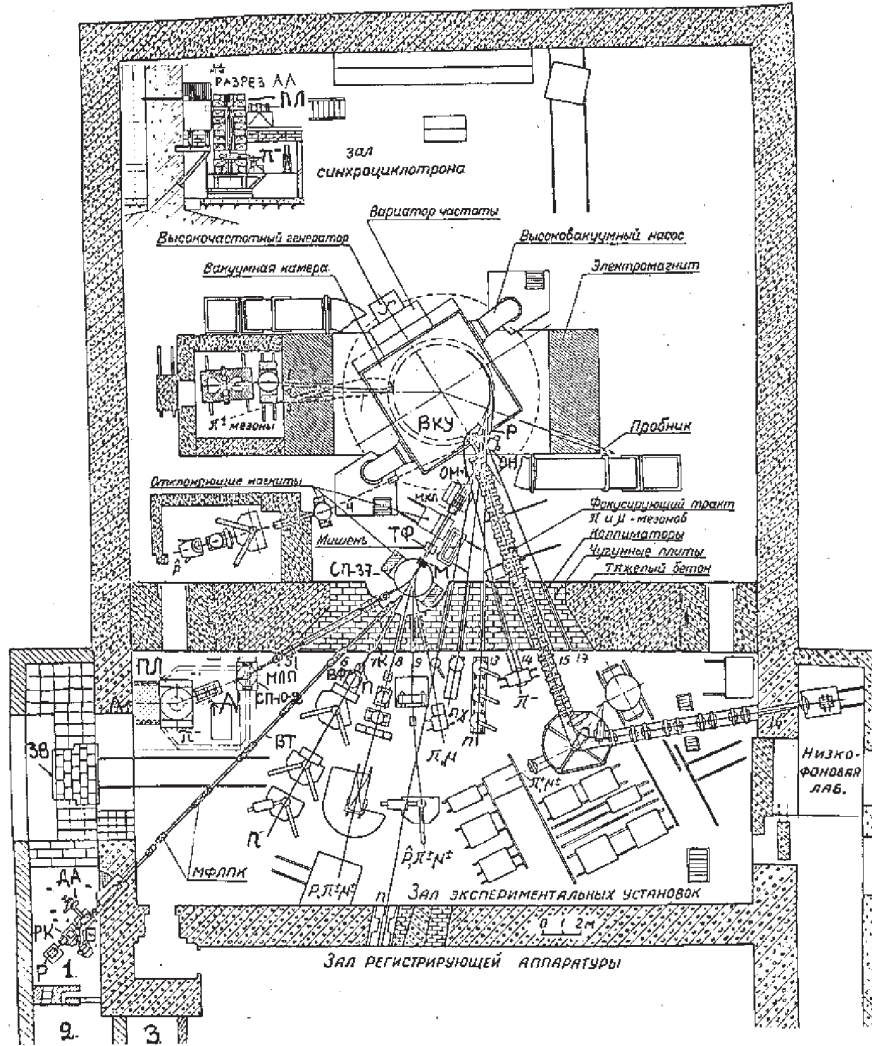


Рис. 2. Общая схема формирования протонного, π -мезонного и нейтронного медицинских пучков в здании фазотрона Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ до его реконструкции (обозначения в тексте)

В процедурной и пультовой комнатах было размещено дозиметрическое, юстировочное и вспомогательное оборудование, предназначенное для контроля за ходом облучения больных и биологических объектов на медицинском протонном пучке [14] (рис. 2). Для измерения абсолютной и относительной интенсивностей протонного пучка использовался цилиндр Фарадея и плоскопараллельные ионизационные камеры. Распределение дозы в тканеэквивалентных фантомах определялось с помощью подвижных малогабаритных кремниевых детекторов. В ряде случаев доза в опухоли измерялась непосредственно кремниевыми дозиметрами, введенными в полость человеческого тела [15]. Эти детекторы позволяют точно навести пик Брэгга на очаг поражения. Включение и отключение ускорителя и отпуск заданной дозы производилось автоматически из пультовой комнаты. Поперечное сечение пучка подбиралось в соответствии с формой опухоли и регулировалось при помощи специального коллиматора, составленного из набора подвижных пластин.

Абсолютная величина полной интенсивности и плотности потока была измерена несколькими методами, результаты которых совпали в пределах 10 % [8]. При энергии протонов 185 МэВ полная интенсивность и максимальная плотность потока составляли, соответственно, около 10^9 с^{-1} и $5 \cdot 10^7 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$. Временная структура выведенного протонного пучка [13] характеризовалась наличием сгустков частиц, имевших длительность 160 мкс и следовавших друг за другом через каждые 8 мс.

Результаты дозиметрических измерений показали, что при оптимальном режиме питания линз фокусирующего канала мощность дозы в брэгговском максимуме составляла 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 составляло в выбранном методе формирования пучка всего 1,6 и было обусловлено большой энергетической дисперсией заторможенного пучка, накапливаемой в процессе замедления первичных протонов.

Больной во время облучения фиксировался в кресле, которое могло перемещаться в горизонтальной и вертикальной плоскостях и автоматически поворачиваться в пределах выбранного углового интервала вокруг вертикальной оси. Юстировка больного на оси протонного пучка осуществлялась с помощью оптических центраторов, лучей лазера и рентгеновского аппарата с электронно-оптическим усилителем яркости изображения. Наблюдение за больным во время сеанса облучения производилось с помощью замкнутой телевизионной установки и зеркальной перископической системы.

Облучение больных проводилось 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 совместно с ОНЦ РАМН и ЦКБ РАМН и применен на медицинском протонном пучке Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ впервые в мировой практике [15]. Схема метода показана на рис. 3.

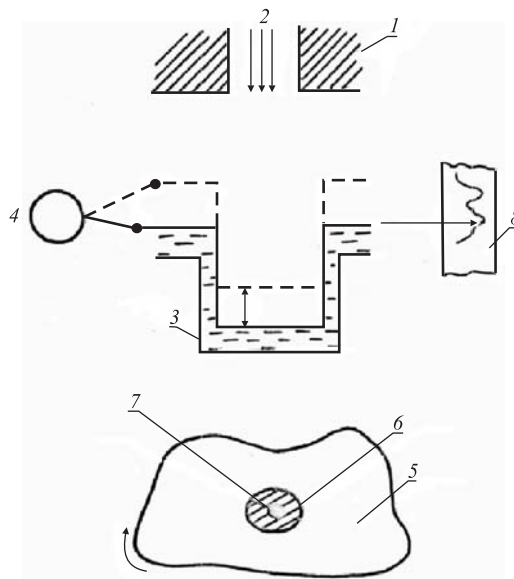


Рис. 3. Принципиальная схема непрерывного ротационного метода облучения: 1 — коллиматор; 2 — пучок протонов; 3 — плоскопараллельный водный поглотитель; 4 — электропривод; 5 — объект облучения; 6 — опухоль; 7 — внутрисполостной дозиметр; 8 — кривая гетерогенности в носителе информации

1.2. Результаты клинических исследований на медицинском протонном пучке ЛЯП ОИЯИ. Медицинский протонный пучок ЛЯП ОИЯИ имел постоянное строго фиксированное горизонтальное направление. Рабочее время на пучке выделялось два раза в неделю. Эти два обстоятельства определили схему облучения больных в положении сидя и планирование облучения по типу крупного фракционирования [16]. 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 [15, 16].

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 [17, 18].

Клиническое облучение онкологических больных протонами впервые в СССР было начато на медицинском протонном пучке ЛЯП ОИЯИ в 1968 г.

С 1968 по 1974 г. на этом медицинском протонном пучке была проведена лучевая терапия 84 больным со злокачественными опухолями различных локализаций [19, 20]. За 4–12 недель суммарная доза на очаг доводилась до 4000–7500 рад при разовых дозах 400–600 рад. Сеансы облучения обычно следовали два раза в неделю, так что общее количество лучевых сеансов составило за это время около одной тысячи. 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 восьми 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 оставались 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 четырех больных протонную терапию применяли предоперационно. В результате облучения опухоль уменьшилась в 1,5–3,5 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 двух больных) была достигнута резорбция опухоли.

Выраженный противоопухолевый эффект получен также при протонной терапии опухолей опорно-двигательного 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 десяти больных, облучавшихся по поводу рака гортани, применяли суммарные очаговые дозы 5500–7500 рад при разовых очаговых дозах 500–600 рад. Облучение вели два раза в неделю или три раза в две недели в основном с двух боковых полей, размером $6 \times 8 - 8 \times 10$ см. У всех этих больных (большинство которых имели рак горла 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 пяти лет наблюдалось 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 два раза в неделю). Местные реактивные явления были умеренными. Общих реактивных явлений не было. Все эти пациенты наблюдались без рецидива или метастазов около трех лет.

Протонная терапия рака пищевода III–IV стадии была проведена 33 больным. Пищевод облучали полями $5 \times 10 - 5 \times 7$ см, расположенными в 2–3 этажа вдоль длинника пищевода. Совмещение пика Брэгга с опухолью на каждом этаже облучения проводилось под контролем миниатюрного полупроводникового детектора, который вводился в просвет пищевода. Использовали как методику статического облучения (каждый этаж пищевода облучали с трех направлений), так и челночно-ротационную методику, при которой точная локализация пика Брэгга выполнялась специальной автоматической установкой «Протон». Сеансы облучения следовали два 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 внутренних органов. Не было пневмонитов или бронхитов. Лишь у одной больной (суммарная доза 6200 рад) через семь 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 была 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, велось с прямых полей (переднего и заднего), причем диаметр поля на 2 см превышал видимые размеры опухоли.

Девяти больным, имевшим периферический рак легкого, облучение протонами было проведено в качестве первого этапа комбинированного лечения. После суммарной очаговой дозы 2700–3300 рад (ритм облучения 40 рад два 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.

1.3. π -мезонный пучок высокой интенсивности для медико-биологических исследований на синхротронном ускорителе ЛЯП ОИЯИ. До начала 1970-х гг. по физике π -мезонных взаимодействий с веществом был получен большой экспериментальный материал, показывающий, что наиболее эффективными частицами для лучевой терапии злокачественных образований, по-видимому, могут оказаться отрицательные π -мезоны с энергиями от 25 до 100 МэВ [21, 22].

К сожалению, в то время использовать отрицательные π -мезоны в терапии раковых заболеваний не представлялось возможным, так как для получения в опухоли дозы в 150 бэр необходимо остановить примерно 10^8 π -мезонов в каждом кубическом сантиметре опухоли [21].

Пучки π^- -мезонов, достаточные по интенсивности для клинического использования в лучевой терапии онкологических больных, намечалось получить на строящихся мезонных фабриках в Лос-Аламосе (США) [23], Ванкувере (Канада) [24] и Цюрихе (Швейцария) [22].

Следует отметить, что на всех этих мезонных фабриках для получения терапевтических π -мезонных пучков предполагалось использование «обычной» оптики параксиальных пучков на основе квадрупольных линз и отклоняющих магнитов с аксептансом по телесному углу около 10^{-2} ср.

Между тем в лучевой терапии для уменьшения облучения здоровых тканей часто использовалось многополюсное облучение очага поражения, а также секторная или круговая ротация пациента. Поэтому применение сильносходящихся (конвергентных) пучков заряженных частиц и, в частности, π^- -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 навело на мысль о возможности использования вместо традиционных для физики частиц высоких энергий каналов частиц из квадрупольных линз широкоугольных фокусирующих систем с существенно непараксиальными траекториями, вплоть до $40-80^\circ$, что привело бы к увеличению аксептанса по телесному углу примерно на два порядка (до 1 ср).

В работе [25] были рассмотрены два возможных метода широкоугольной фокусировки применительно к получению конвергентных пучков π -мезонов.

Одной из таких фокусирующих систем являлась тороидальная магнитная линза типа «Апельсин», предложенная в 1950 г. О. Кофээд-Хансенем и др. [26], а также в безжелезном варианте В.В. Владимирским и др. в 1956 г. [27]. 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 [28]. В этих спектрометрах достигнута разрешающая способность в 4 % при светосиле 8 % от 4π или около одного стерадиана. Сравнительное физико-техническое сопоставление этих методов, произведенное в работе [25], показало, что хотя соленоидальные линзы с неоднородным полем являются более трудоемкими в отношении расчета, однако они существенно проще в осуществлении.

Поэтому в ЛЯП ОИЯИ при разработке широкоугольной фокусирующей системы был сделан выбор в пользу соленоидальных линз с неоднородным аксиально-симметричным магнитным полем.

В 1973 г. появилось предложение использовать для фокусировки π -мезонов магнитную тороидальную линзу сверхпроводящего типа [29]. Однако сведений о реализации этого проекта до 1974 г. не имелось.

В Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ в 1974 г. был осуществлен вариант широкоугольной соленоидальной π -мезонной линзы с неоднородным аксиально-симметричным магнитным полем [30], состоящей из набора имевшихся в распоряжении готовых катушек возбуждения от магнита-соленоида типа МС-4. Схематически чертеж этой линзы показан на рис. 2 (сечение А-А). Линза собиралась из горизонтально расположенных катушек возбуждения с использованием готовых, расширенных по краям, верхнего и нижнего железных ярм от магнита-соленоида МС-4 и окружалась боковым ярмом для замыкания магнитного потока. Промежуточное ярмо, расположенное между третьей и четвертой катушками, создавало провал поля в середине линзы и резко увеличивало магнитное поле в области мишени и фокуса. Такое распределение привело 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, предотвращавшего 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, позволяла избежать рассеяния π -мезонов в воздухе. Такая соленоидальная линза фокусировала пучок π -мезонов вертикально вниз и в зазор между пятой и шестой катушками, и

пациент в этом случае должен был находиться в наиболее благоприятном для облучения горизонтальном положении на специальном манипуляторном столе. Расчетные максимальные углы расходимости и сходимости пучка составляли 50 и 40° соответственно, телесный угол захвата около 0,44 и коэффициент пропускания разделительных винтовых лопастей примерно 70 %.

Мезонные мишени диаметром 10 см из Al, Cu, W располагались на вертикальной оси линзы в узком зазоре между первой и второй катушками. Поглощение нейтронного фона, возникавшего в мишени, обеспечивалось массивными элементами самой линзы. Протекавшая в медных трубках во время работы линзы вода создавала наиболее выгодную для ослабления потока нейтронов медно-водную композицию.

В 1974 г. выведенный пучок протонов из синхроциклотрона ЛЯП ОИЯИ имел интенсивность на выходе вакуумной камеры около $1,5 - 2 \cdot 10^{12} \text{ с}^{-1}$. Последовательный выбор оптимальных значений токов во всех элементах поворотного-фокусирующего тракта при наличии в нем вакуума позволил довести до мезонной мишени из меди поток протонов $1,0 - 1,5 \cdot 10^{12} \text{ с}^{-1}$. В этих условиях для π^- -мезонов с энергией около 30 МэВ были получены следующие параметры пучка: полная интенсивность $1,0 - 1,5 \cdot 10^7 \text{ с}^{-1}$, плотность потока $1,0 - 1,5 \cdot 10^5 \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$, плотность остановок $5 \cdot 7 \cdot 10^4 \text{ г}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ в воде. Для пучка π^+ -мезонов эти параметры были в 3,5–4 раза выше. Мощность дозы в пике Брэгга для пучка отрицательных π -мезонов составляла около 3,5–5 рад/мин.

Степень разделения пучков π^- - и π^+ -мезонов 98 %, примесь μ^- -мезонов в пучке π^- -мезонов около 12 %. Дозовый вклад нейтронов составлял не более 10 % от полной дозы пучка π^- -мезонов в пике Брэгга.

Полученные в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ с помощью предложенного метода широкоугольной фокусировки интенсивности и плотности остановок π -мезонных пучков значительно (на один-два порядка) превышали аналогичные параметры существующих пучков как на синхроциклотроне ЛЯП, так и на других ускорителях такого же типа в нашей стране и за рубежом. Это открыло новые возможности для проведения медико-биологических и клинических исследований. До начала реконструкции ускорителя на этом пучке проводились 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 [31].

По полученным данным, ОБЭ π^- -мезонов в пике Брэгга по этим двум критериям составляло 1,7, а величина кислородного отношения была близка к 1,8.

Кроме того, полученные пучки отрицательных и положительных π -мезонов представляли несомненный интерес для проведения физических исследований, где важны высокая интенсивность и большая плотность остановок

π -мезонов. На этом пучке был выполнен цикл экспериментов по определению множественности нейтронов, возникающих при захвате отрицательных π -мезонов тяжелыми ядрами, и по изучению эффекта образования высокоспиновых ядерных изомеров [32, 33].

1.4. Измерение дозиметрических и радиобиологических параметров нейтронного пучка от внешней мишени синхроциклотрона ЛЯП ОИЯИ. В конце 1960-х – начале 1970-х гг. клинические исследования с помощью нейтронов проводились в ряде стран (Англия [34], США [35, 36], ГДР [37]). Применение нейтронов в лучевой терапии было обусловлено главным образом их более низким кислородным отношением (КО) по сравнению с электронами и γ -квантами, имеющими $КО \approx 2,7$. Для нейтронов низких энергий КО плавно возрастает с увеличением энергии, достигая максимального значения 1,6–1,8 в области энергии 6–30 МэВ, и затем постоянно уменьшается до 1,1 при энергии нейтронного пучка, полученного при бомбардировке Be + Al-мишени протонами с энергией 100 МэВ [38]. Такое значительное уменьшение КО могло бы сделать пучки нейтронов высоких энергий более эффективными при лечении больших резистентных опухолей по сравнению с протонами.

Однако для нейтронных пучков с энергиями в сотни МэВ данные по физическим и радиобиологическим параметрам были далеко не полными.

Так, имелись глубинные распределения доз, измеренные в 1967 г. в ЛЯП ОИЯИ [39] и ЦЕРН [40] для пучков нейтронов, полученных от внутренних мишеней ускорителей. Однако из-за недостаточной мощности дозы (5–7 рад/ч) измерить величину КО для этих пучков не представлялось возможным.

Для получения такой информации на синхроциклотроне ЛЯП ОИЯИ был опробован способ получения высокоэнергетического нейтронного пучка от внешней мишени ускорителя [41]. Схема получения нейтронного пучка показана на рис. 2. Выведенный из камеры ускорителя пучок протонов с энергией 660 МэВ и интенсивностью 0,15 мкА ($\sim 10^{12} \text{ с}^{-1}$) фокусировался на толстую бериллиевую мишень. Нейтроны, вылетающие под углом 0° , очищались от примеси заряженных частиц в поле магнита СП-37, проходили стальной коллиматор № 7 длиной 3,6 м и диаметром 10 см в защитной стене и попадали в водный фантом с размерами $50 \times 50 \times 70$ см, расположенный на расстоянии 5,7 м от мишени. Оптимальная толщина бериллиевой мишени, определенная в непосредственных измерениях зависимости мощности дозы нейтронного пучка от толщины мишени, оказалась равной 36 см.

Проведенные дозиметрические измерения показали, что изодозное распределение в воде высокоэнергетического нейтронного пучка характеризуется рядом благоприятных для терапии геометрических факторов. Это наличие максимума на глубине 5–20 см, значение дозы в котором примерно в два раза превышает входную дозу, что резко снижает лучевую нагрузку на поверхность

тела; слабая расходимость пучка с глубиной проникновения; достаточно равномерное распределение дозы по сечению пучка и крутой спад по краям пучка. Мощность дозы, измеренная в максимуме дозного распределения, составила для полученного пучка около 60 рад/ч, что обеспечило возможность проведения серии радиобиологических экспериментов по определению КО.

Величины КО на глубине 1 и 13 см составили соответственно $(1,0 \pm 0,1)$ и $(1,3 \pm 0,06)$, а на глубине 36 см КО не превышало 1,5. Для гамма-излучения ^{137}Cs при мощности дозы 4,4 рад/мин величина КО равнялась $2,7 \pm 0,1$ [41, Вайнсон А. А. и др.]. ОБЭ нейтронного пучка по сравнению с γ -лучами при мощности дозы 42 рад/мин на тех же глубинах фантома составила соответственно 1,3, 1,2 и 1,0.

Полученные впервые радиобиологические оценки нейтронов с энергией в несколько сотен МэВ позволяют сделать заключение, что такие пучки нейтронов самостоятельно или в комбинации с протонами могут оказаться весьма перспективными для повышения эффективности лучевого лечения больших резистентных опухолей по сравнению с терапией, использующей каждый из этих видов излучения в отдельности.

2. ПЕРИОД РЕКОНСТРУКЦИИ СИНХРОЦИКЛОТРОНА И СОЗДАНИЯ МНОГОКАБИННОГО МЕДИКО-ТЕХНИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА ЛАБОРАТОРИИ ЯДЕРНЫХ ПРОБЛЕМ ОИЯИ

В 1968 г. был разработан проект реконструкции синхроциклотрона Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ в фазотрон с пространственной вариацией магнитного поля (установка «Ф»). Проектом предусматривалось увеличение внутреннего тока протонов от 2,3 до 50 мкА и рост интенсивности выведенного протонного пучка в 100–200 раз [42].

Первоначальный период адронной терапии продолжался до 1974 г., когда началась реконструкция ускорителя, закончившаяся в 1984 г.

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

Проведение этих исследований было запланировано в многокабинном медико-техническом комплексе, сооружение которого велось параллельно реконструкции ускорителя и в основном было закончено в конце 1985 г. [43].

Предполагалось, что на этом комплексе можно будет обеспечить лечение онкологических больных пучками протонов, отрицательных π -мезонов и нейтронов высокой энергии, обладающих существенно лучшими параметрами по сравнению с параметрами до реконструкции синхроциклотрона благодаря

запроектированному увеличению (примерно на два порядка) интенсивности выведенного из ускорителя пучка протонов. Предусматривалась разработка и применение нового оборудования и аппаратуры для лучевой терапии, диагностики и дозиметрических измерений, а также осуществление оригинальных методов лучевого лечения онкологических больных.

2.1. Многокабинный медико-технический комплекс Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ. Для выполнения намеченной программы работ в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ к концу 1985 г. было завершено создание многокабинного медико-технического комплекса [43, 44], который в настоящее время включает в себя пять протонных каналов медицинского назначения для облучения опухолей различной локализации широкими и узкими протонными пучками в диапазоне энергии от 70 до 660 МэВ; медицинский π -мезонный канал для лучевой терапии интенсивными пучками отрицательных π -мезонов с энергиями от 30 до 80 МэВ; канал нейтронов медицинского назначения (средняя энергия нейтронов в пучке около 350 МэВ) для облучения больших, радиорезистентных опухолей; терапевтическую гамма-установку для использования в качестве резервного источника излучения, а также для проведения дистанционной гамма-терапии при сочетанных методах облучения. Общий вид многокабинного медико-технического комплекса и схема разводки пучков фазотрона показаны на рис. 4, 5.

Для формирования широких (диаметром 3–6 см) протонных пучков с энергиями 100, 130 и 200 МэВ и их разводки в кабины № 1 и 2 используется канал VIII [45, 47]. Этот канал позволяет также формировать в кабине № 1 диагностический (диаметром около 3 мм) протонный пучок с энергией 660 МэВ для протонной томографии [48, 49]. Канал XI предназначен для формирования в кабине № 3 узкого (диаметром 5–20 мм) протонного пучка с энергией 660 МэВ [50]. Для получения медицинского π -мезонного пучка выведенные из ускорителя протоны транспортируются по каналу IX к широкоугольной магнитной линзе, которая фокусирует образовавшиеся в мишени отрицательные π -мезоны вертикально вверх, в кабину № 4 [51, 54]. Канал X служит для формирования терапевтического нейтронного пучка в кабине № 5 [55, 56], а также широкого протонного пучка с диаметром поля облучения до 21 см. С помощью канала VI формируется узкий пучок в диапазоне энергий от 70 до 100 МэВ.

2.2. Оборудование и аппаратура для лучевой терапии и диагностики.

Как уже отмечалось во введении, пучки тяжелых заряженных частиц по сравнению с гамма-квантами и электронами имеют существенно лучшее дозное распределение, которое допускает гибкое регулирование в соответствии с теми или иными клиническими требованиями или критериями. Для того чтобы в полной мере использовать это важное преимущество пучков тяжелых заряженных частиц в широкой клинической практике, необходима разработка универсальных методов формирования дозных полей и аппаратуры

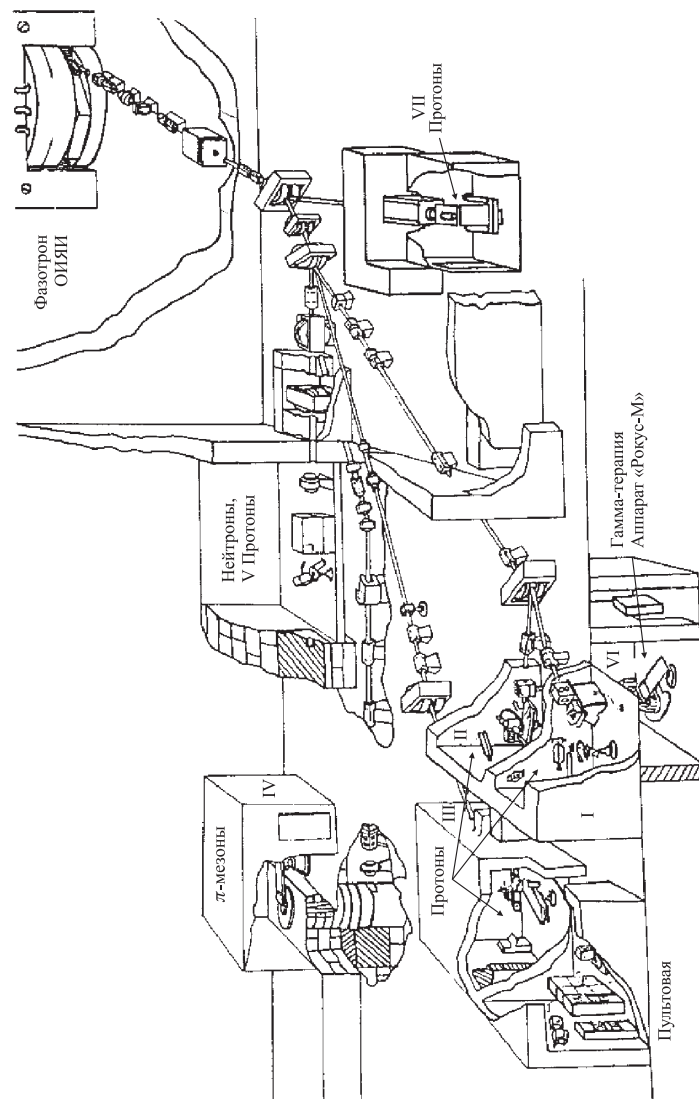


Рис. 4. Общий вид многокабинного комплекса для адронной терапии на фазотроне ОИЯИ после завершения его реконструкции

для их измерений, методов точного определения положения опухоли внутри тела пациента, а также адекватных методов контроля за совмещением дозного

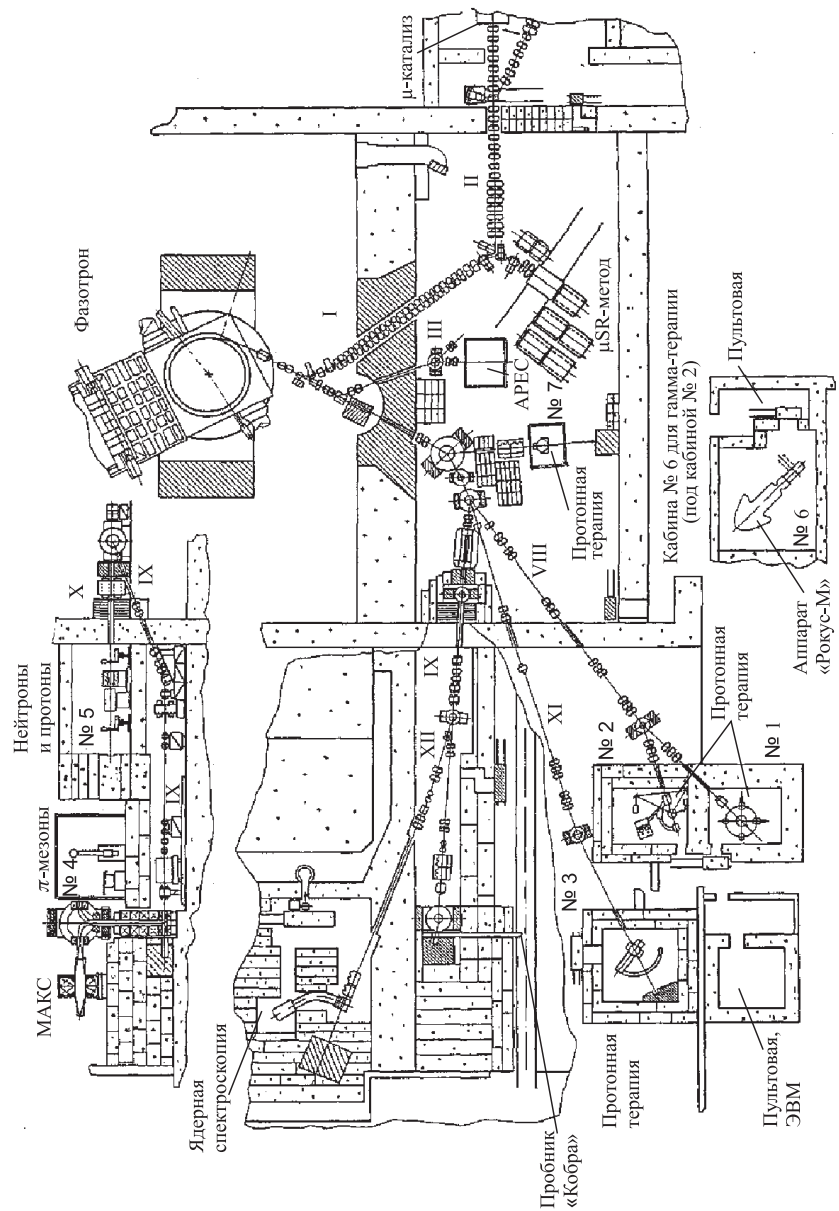


Рис. 5. Схема разводки пучков фазотрона ОИЯИ после завершения его реконструкции (пояснения в тексте)

максимума с опухолью. В Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ осуществлен ряд разработок, обеспечивающих выполнение этих требований.

Моноэнергетические пучки тяжелых заряженных частиц сравнительно редко используются в клинической практике из-за того, что размер подлежащего поражению очага обычно заметно превосходит ширину пика Брэгга. Чтобы увеличить ширину участка с максимальной дозой, облучение проводят немонахроматическим пучком со специально подобранным спектром, что эквивалентно наложению нескольких кривых Брэгга с разной глубиной расположения пика (рис. 6) [57].

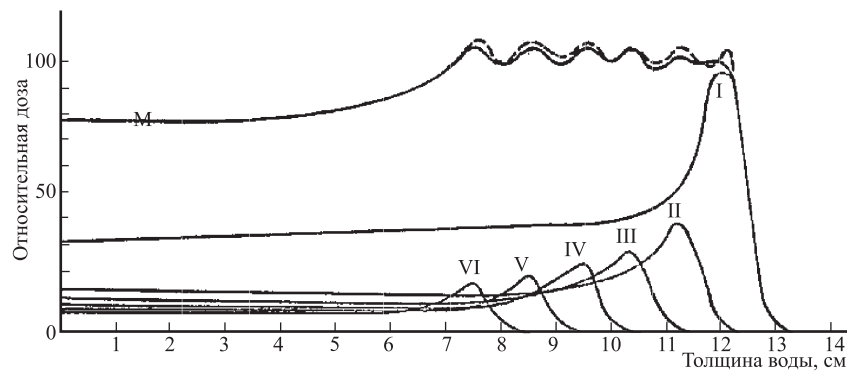


Рис. 6. Принцип формирования глубинного дозного распределения с широким максимумом и крутым задним фронтом. Энергия и интенсивность отдельных моноэнергетических пучков протонов подбирается так, чтобы при смешивании получить модифицированную кривую Брэгга с шириной дозного максимума около 5 см [57]

Для немонахроматических пучков тяжелых заряженных частиц, получающихся путем торможения выведенного из ускорителя первичного пучка или образующихся в результате взаимодействия первичного пучка с мишенью, необходимое дозное распределение можно сформировать с помощью ионной оптики. В одном из этих методов, предложенном и апробированном в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ, из широкого энергетического спектра частиц с помощью автоматизированной коллиматорной системы выделяется только та часть, которая необходима для образования модифицированной кривой Брэгга с плоской вершиной и крутым задним фронтом (рис. 7) [47].

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

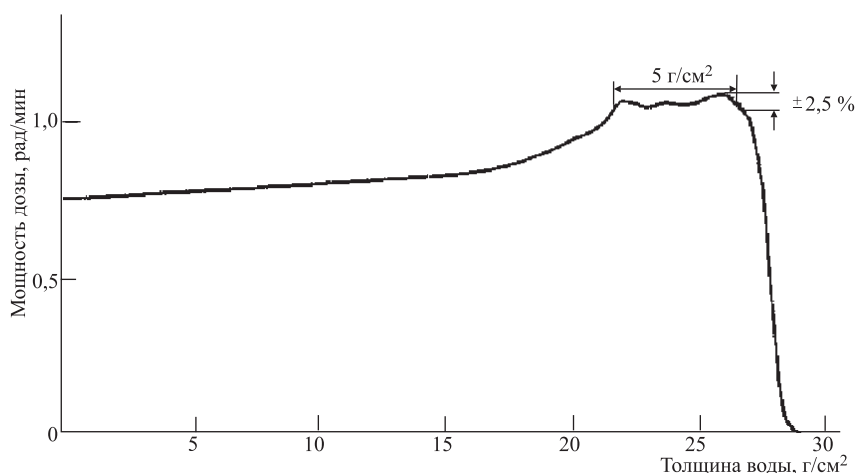


Рис. 7. Модифицированная кривая Брэгга с плоской вершиной

Обычные методы топической рентгенодиагностики не позволяют получить точности, необходимые для терапии тяжелыми заряженными частицами. Важным шагом в этом направлении явилось применение методов компьютерной рентгеновской томографии. В Лаборатории ядерных проблем разработан вариант простого рентгеновского компьютерного томографа для получения топометрической информации в таком положении тела пациента, при котором проводится данный сеанс лучевой терапии [58]. На рис. 8 показано полученное на этой установке, восстановленное томографическое изображение грудной клетки пациента с дозными полями, создаваемыми протонным пучком при ротационном облучении.

При использовании методов протонной компьютерной томографии все гетерогенности и изменения толщины тканей для любого направления пучка тяжелых заряженных частиц могут быть точно определены в единицах пробега самих этих частиц, минуя сложные вычисления, как в случае рентгеновских томограмм, или путем их калибровки по протонным томограммам, и на этой основе составлена индивидуальная программа для многопольного, ротационного или сканирующего облучения пациента на пучке таких частиц. Вариант такой установки создан в Лаборатории ядерных проблем [48, 49]. На рис. 9 показано полученное с помощью этой установки томографическое изображение фантома грудной клетки человека.

Точное совмещение в процессе облучения сформированного дозного распределения с опухолевым объемом является очень сложной и до конца не решенной задачей. Первый шаг в этом направлении был сделан в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ совместно с ОНЦ РАМН и ЦКБ РАМН [19, 20].

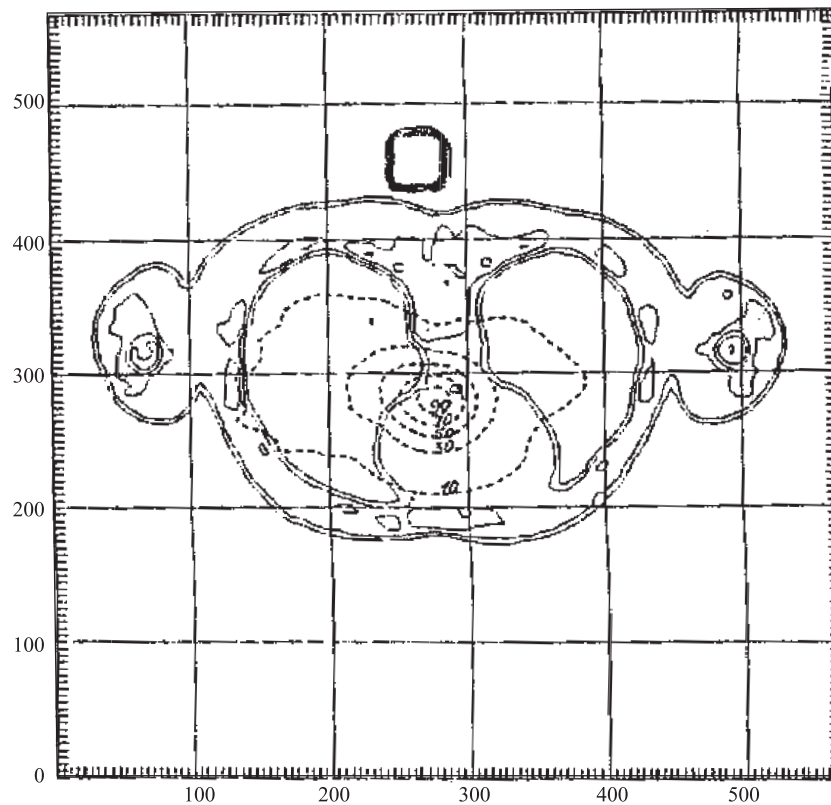


Рис. 8. Рентгеновская томограмма грудной клетки пациента с дозными полями, создаваемыми протонным пучком с энергией 200 МэВ, при ротационном облучении опухоли пищевода

При облучении опухолей пищевода в просвет пищевода вводился миниатюрный полупроводниковый датчик, сигнал с которого использовался в системе обратной связи для автоматического регулирования энергии протонного пучка и компенсации всех изменений гетерогенности глубины залегания опухоли при каждом малом изменении положения объекта облучения во время его вращения.

Точность совмещения дозного максимума с опухолью в процессе облучения зависит также и от ряда клинических факторов и прежде всего от того, с какой точностью задается подлежащий облучению максимальный объем, состоящий из самой опухоли и окружающих тканей, облучаемых для со-

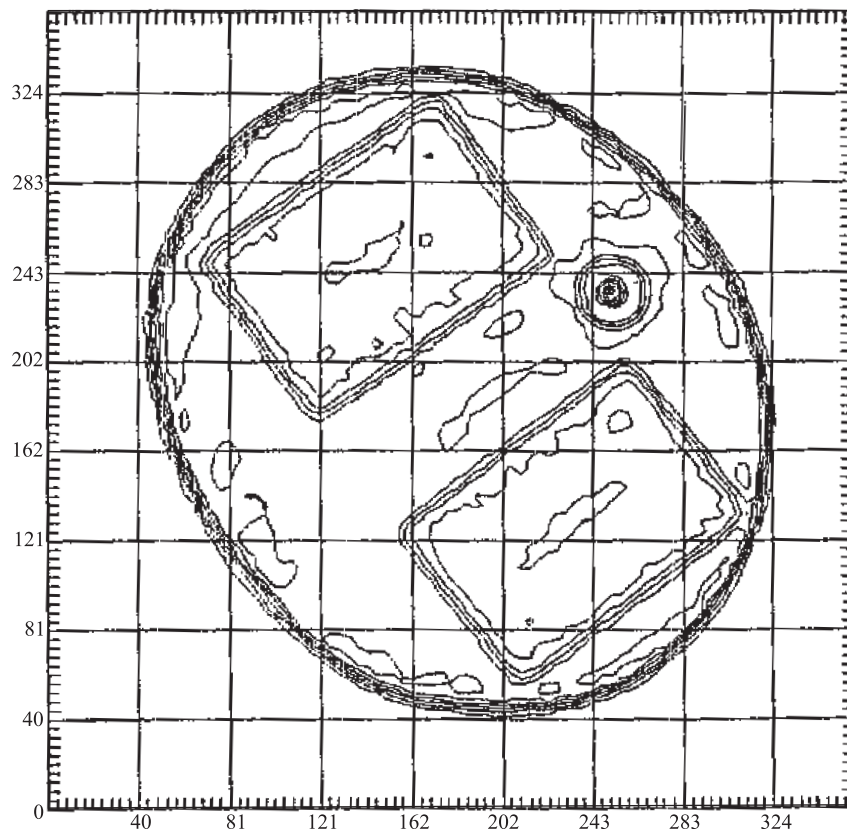


Рис. 9. Реконструированное изображение фантома грудной клетки человека, полученное с помощью протонного компьютерного томографа

здания запаса, необходимого для поражения всех злокачественных клеток. Помимо этого следует учитывать такие факторы, как неопределенность при позиционировании пациента на пучке от сеанса к сеансу, степень его неподвижности во время облучения, изменения формы и положения внутренних органов и т. д. Решение всех этих задач требует накопления и обобщения клинических данных, разработки методов жесткой фиксации пациентов, создания прецизионных систем рентгеновской и оптической центрации пациента, обеспечивающих контроль за его положением в процессе позиционирования и облучения, а также систем для верификации самого облучения.

В Лаборатории ядерных проблем совместно с ОНЦ РАМН и ЦКБ РАМН разработана установка «Мезон» для сканирующего ротационного облучения

глубоко расположенных опухолей, в которой учтены многие из этих требований. Общий вид установки «Мезон» показан на рис. 10 [59].

В этих же целях в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ завершено создание первого отечественного полномасштабного позитронного эмиссионного томографа (ПЭТ), состоящего из 512 композиционных сцинтилляторов и 256 фотоумножителей [60]. Основной особенностью созданного ПЭТ является применение композиционных сцинтилляторов, сочетающих малое время высвечивания (около 3 нс) и достаточно высокую эффективность регистрации аннигиляционных γ -квантов ($\sim 45\%$) при временном разрешении 1,7 нс. Каждый такой сцинтиллятор набран из 160 чередующихся слоев пластического сцинтиллятора и свинцовой фольги толщиной 150 и 30 мкм соответственно.

Проведены первые тестовые испытания и измерены некоторые характеристики этого томографа с использованием позитронных излучателей. На рис. 11 представлена в виде изоуровней концентрации изотопа ^{22}Na томо-

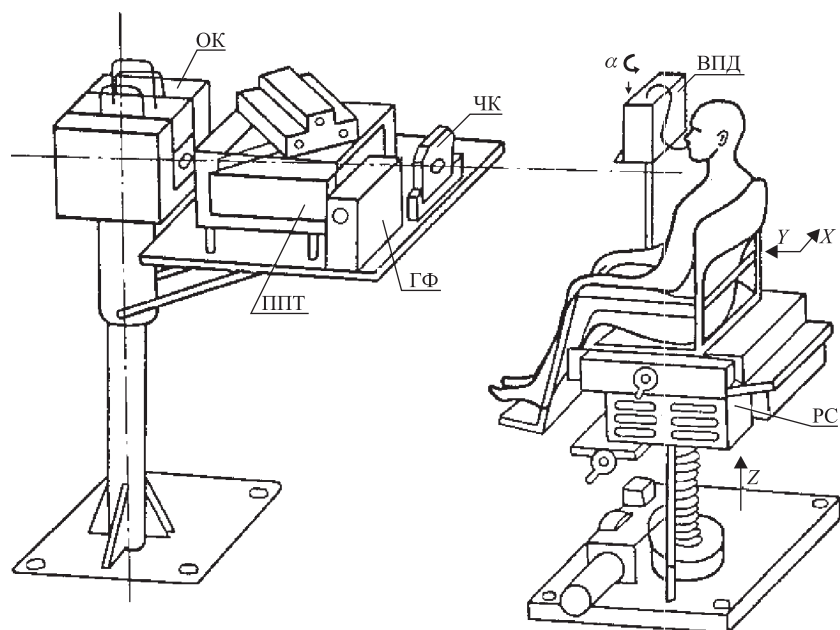


Рис. 10. Установка «Мезон» для сканирующего ротационного облучения глубоко расположенных опухолей: ОК — основной коллиматор; ЧК — чистовой коллиматор; ППТ — поглотитель переменной толщины; ГФ — гребенчатый фильтр; РС — ротационный стенд; ВПД — внутриполостной полупроводниковый детектор; X, Y, Z, α — координаты положения ротационного стенда

грамма плексигласового фантома, полученная на созданном ПЭТ. Для пространственного разрешения томографа достигнуто значение 4,0 мм (полная ширина на полувысоте) в плоскости кольца и 10,5 мм по оси томографа. Эти параметры не уступали большинству выпускаемых в то время за рубежом коммерческих ПЭТ. Вместе с тем применение композиционных сцинтилляторов и ряда других разработок позволило в десятки раз сократить стоимость томографа по сравнению с зарубежными коммерческими ПЭТ. Созданный ПЭТ можно будет использовать в научно-исследовательских и диагностических целях, а также для верификации облучения онкологических больных, проходящих курс лучевого лечения на медицинских пучках фазотрона ОИЯИ.

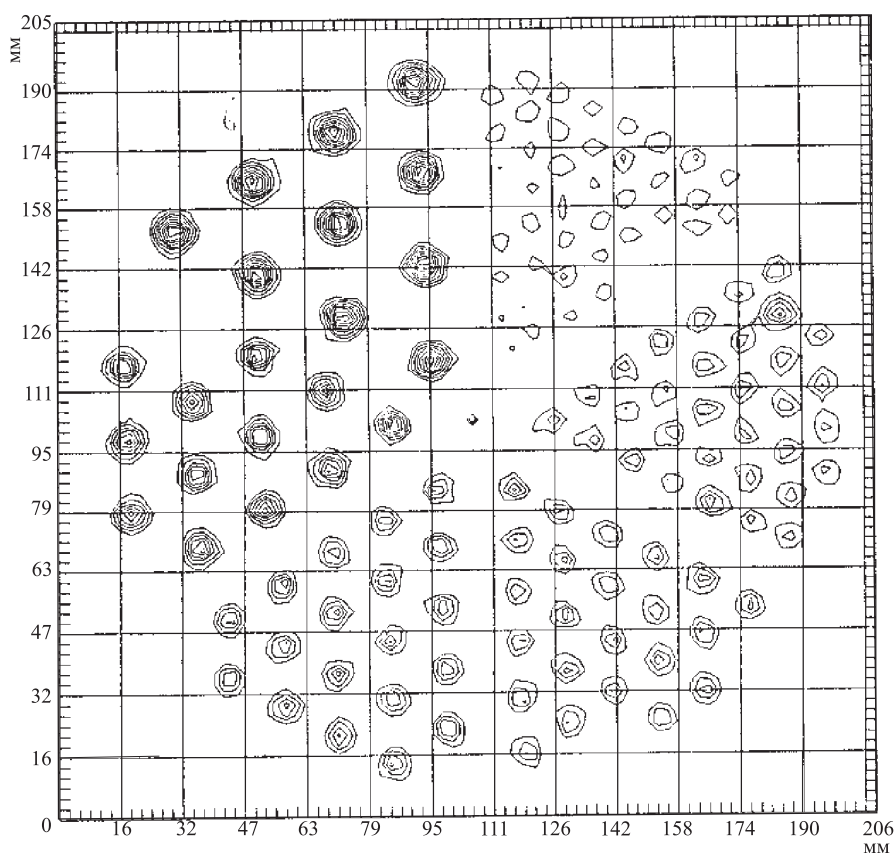


Рис. 11. Томограмма плексигласового фантома в виде уровней концентрации изотопа ^{22}Na , полученная с помощью позитронного эмиссионного томографа. Круглые отверстия в фантоме имеют диаметр 2,5; 3,0; 4,0; 5,0 и 6 мм соответственно по направлению часовой стрелки

2.3. Физико-дозиметрические измерения. Для получения физико-дозиметрической информации о медицинских пучках и для настройки каналов частиц была разработана, изготовлена и смонтирована детектирующая аппаратура, в основном работающая в автоматическом режиме на связи с ЭВМ и включающая в себя ионизационные камеры для мониторинга первичных и вторичных пучков [61]; калориметры для абсолютной калибровки первичного протонного пучка [8, 62]; ионизационные камеры для измерения профиля протонного пучка; неподвижные и подвижные линейки из полупроводниковых элементов для детальных измерений поперечного распределения пучков заряженных частиц [63]; изодозограф для определения пространственного распределения пучков заряженных частиц в воздухе и водной среде [64]; магнитные индукционные датчики для мониторинга протонного пучка в вакууме [65]; вакуумные профилометры и оптические индикаторы для наблюдения за формой и положением пучка в вакууме; сцинтилляционные и полупроводниковые счетчики для измерения состава пучков и др.

С помощью этой аппаратуры были выполнены измерения параметров выведенного протонного пучка фазотрона ОИЯИ [55, 62] и получены все необходимые физико-дозиметрические характеристики медицинских пучков. Основные результаты проведенных измерений показаны на рис. 12–14 и обобщены в табл. 1.

Абсолютная точность дозиметрических измерений составила $\pm 5\%$ для протонных пучков и $\pm 2\%$ для γ -установки «Рокус-М» [66–70].

2.4. Процедурные кабины. Клинико-физический комплекс Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ имел семь процедурных кабин, которые были оснащены специализированным оборудованием для проведения медико-биологических и клинических исследований. Четыре кабины (№ 1–3 и 7) предназначены для протонной терапии, кабина № 4 — для терапии отрицательными π -мезонами, кабина № 5 — для нейтронной терапии и терапии протонными пучками с большими полями облучения. В кабине № 6 размещена терапевтическая γ -установка «Рокус-М».

Кабина № 1 была оснащена оригинальной физической и медицинской аппаратурой, работающей на связи с ЭВМ. Аппаратура позволяла проводить облучение больших, глубоко расположенных опухолей сложной формы, таких как злокачественные опухоли пищевода, легкого и области шеи [59].

Для кабины № 1 специально были разработаны новые варианты горизонтального рентгеновского компьютерного томографа [58] и протонного компьютерного томографа [48, 49]. Обе эти установки совмещены со стендом, на котором размещают больного во время облучения протонами. Это давало возможность выполнять диагностические компьютерные томограммы и облучать пациента протонами в одном и том же положении, что позволяло планировать и осуществлять облучение с высокой точностью.

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

Номер канала	Энергия транспортируемых протонов, МэВ	Номер кабин	Вид частиц в кабине и их энергия	Интенсивность частиц в кабине, c^{-1}	Диаметр пучков в кабине, см	Мощность дозы в месте расположения облучаемого объекта, рад/мин	Примечание
VIII	200	1	Протоны, 200 МэВ	$5 \cdot 10^8$	2–6	10–200	200-МэВ протоны получают торможением в углеродном замедлителе
VIII	100	1	Протоны, 100 МэВ	10^8	2–6	30–120	100-МэВ протоны
VIII	660	1	Протоны, 660 МэВ	10^6	0,3	6,0	Для диагностических целей
VIII	130	2	Протоны, 130 МэВ	$2 \cdot 10^8$	3–6	25–100	130-МэВ протоны получают торможением в углеродном замедлителе
XI	660	3	Протоны, 660 МэВ	$5 \cdot 10^7$	0,5–2	600	Для внутричерепных облучений
IX	660	4	π^- -мезоны, 30–80 МэВ	$(1 \div 2) \cdot 10^7$	2–10	4 ÷ 6	π^- -мезоны получают на мишени из вольфрама толщиной 5 см
X	660	5	Нейтроны со средней энергией 350 МэВ	$(3 \div 5) \cdot 10^8$	5–15	2,5 ÷ 9	Нейтроны получают на бериллиевой мишени толщиной 36 см
X	250	5	Протоны, 250 МэВ	До $5 \cdot 10^9$	До 21	До 2000	250 МэВ протоны получают торможением в углеродном замедлителе
VI	70–100	7	Протоны, 70–100 МэВ	$(1 \div 3) \cdot 10^8$	0,5–2	До 3000	Протоны с энергией 70–100 МэВ получают торможением в углеродном замедлителе

Облучение проводили оригинальным методом ротационного трехмерного сканирования с использованием пика Брэгга (дозного максимума в конце пробега протонного пучка) [19,20]. Пациента фиксировали в кресле ротационного стенда в положении сидя и медленно вращали под горизонтальным протонным пучком. Компьютеризированная система отслеживала угол поворота ротационного стенда и автоматически регулировала энергию пучка (т. е. величину пробега частиц) так, чтобы на каждом направлении облучения пик Брэгга (дозный максимум) автоматически совмещался с опухолью. Это позволяло максимально сосредоточить дозу облучения в опухоли и ослабить радиационную нагрузку на близлежащие нормальные ткани.

Программу такого облучения компьютер рассчитывал по рентгеновским компьютерным томограммам данного больного, выполненным на том же го-

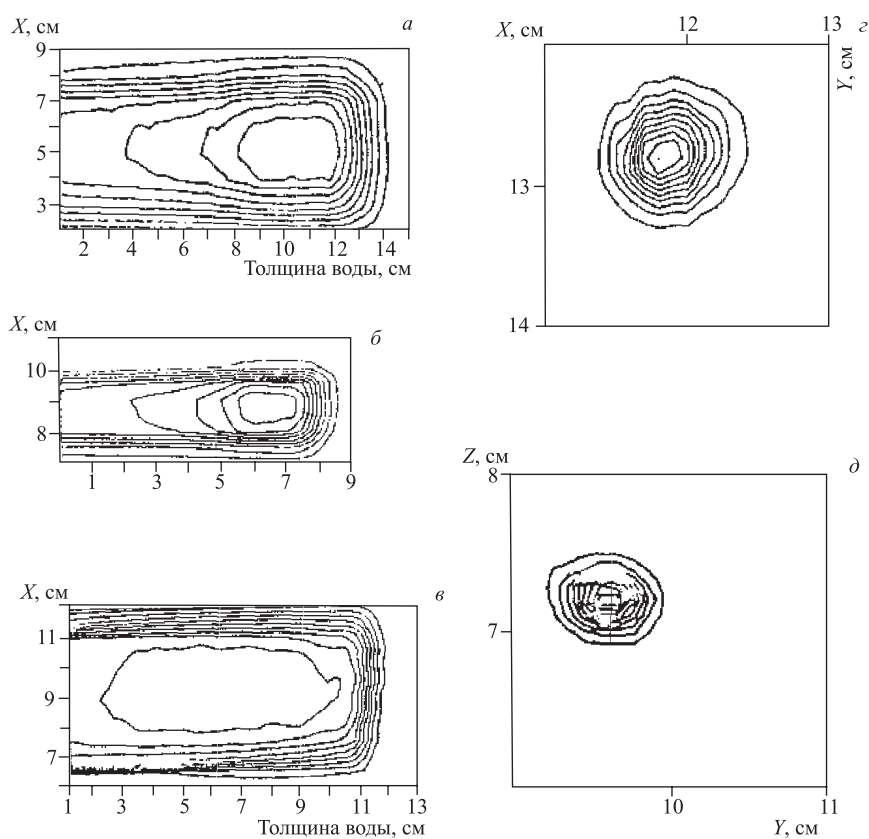


Рис. 12. Примеры изодозных распределений протонных пучков с энергиями 200, 100 и 130 МэВ (а-в) и поперечных изоуровней узких протонных пучков (г, д), полученных с помощью изодозографа с миниатюрным кремниевым детектором

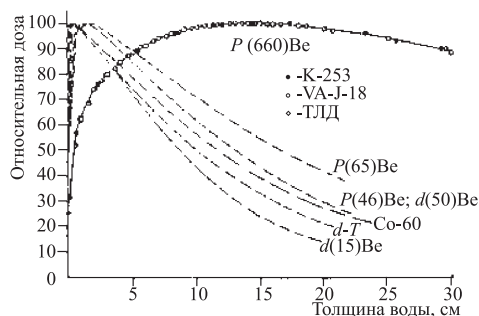


Рис. 13. Глубинное дозное распределение нейтронного пучка, получаемого при соударении протонов с энергией 660 МэВ с бериллиевой мишенью толщиной 36 см (сплошная кривая; точки разного вида на ней соответствуют показаниям различных детекторов). Штриховые кривые — данные других работ для меньших энергий нейтронов

ризонгальном уровне, непосредственно перед клиническим протонным облучением, когда больной уже фиксирован в положении облучения (рис. 15). Ротационное облучение вели послойно, дискретно перемещая кресло с больным вдоль оси ротации. Методика дает высокую точность облучения, позволяет обойтись без введения контрольных внутриполостных дозиметрических датчиков и не требует воспроизводимости позы больного в течение ряда сеансов фракционированного облучения.

Процедурная кабина № 2 предназначалась для облучения онкогинекологических больных широкими протонными пучками по разработанной в ИТЭФ методике. Глубинное дозное распределение формировали с помощью гребенчатого фильтра. Региональные лимфатические узлы дополнительно облучали на γ -установке в процедурной кабине № 6.

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

Кабина № 4 оснащена оборудованием для облучения пациентов в положении лежа. Сюда выведен вертикальный пучок отрицательных π -мезонов. После завершения радиобиологических экспериментов на этом пучке предполагалось проведение клинических исследований по облучению злокачественных опухолей носоглотки, полости рта, щитовидной и слюнной желез и др.

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

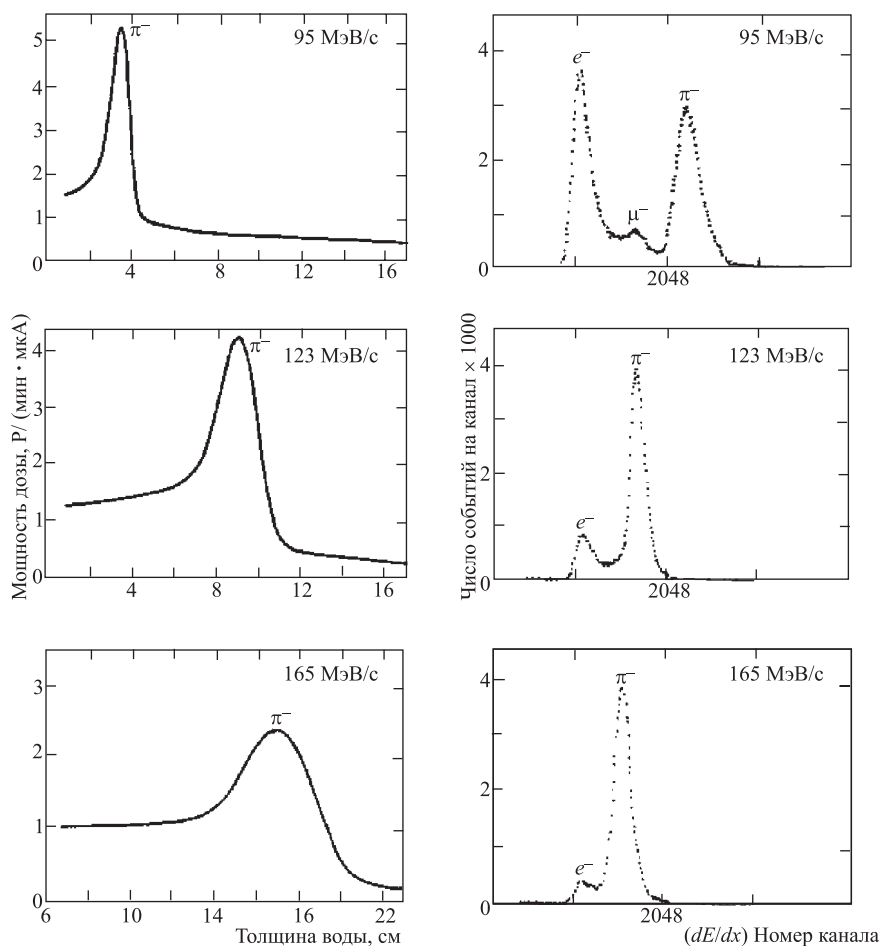


Рис. 14. Примеры глубинных изодозных распределений и состава мезонных пучков различных энергий, полученных с помощью изодозографа и сцинтилляционных счетчиков

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

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

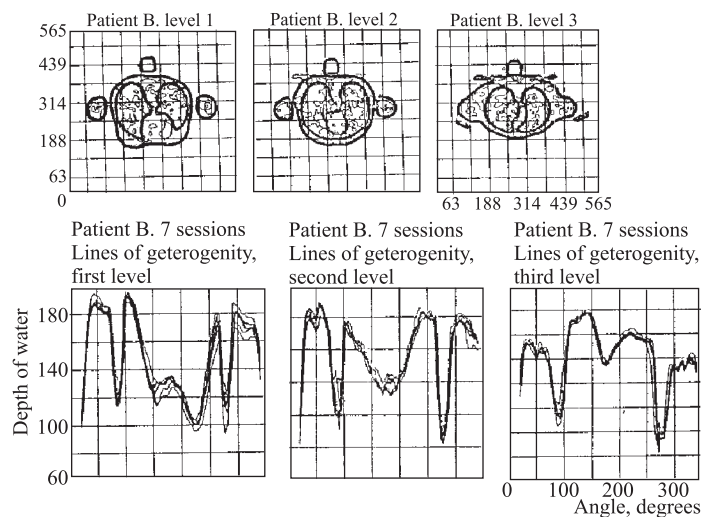


Рис. 15. Томографические изображения пациента на трех уровнях грудной клетки (верхний ряд) и программа облучения (линии гетерогенности, нижний ряд), рассчитанная по этим томограммам для каждого сеанса фракционированного облучения пациента

Методика одновременного облучения протонами напоминает ротационно-сканирующее облучение, однако здесь оригинальная аппаратура позволяет вести облучение одновременно (т. е. одновременно) 14 узкими горизонтальными, независимыми друг от друга протонными пучками. Горизонтальные слои, каждый из которых облучает своим узким пучком, стыкуют по вертикали так, что полная максимальная высота облучаемой мишени составляет 21 см [71].

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

К началу 1987 г. была проведена отладка всех каналов пучков и получены все необходимые физико-дозиметрические характеристики медицинских пучков. В 1987–1989 гг. выполнены радиобиологические эксперименты на пучках протонов и нейтронов высоких энергий и начаты клинические облучения больных (совместно с ОНЦ РАМН) на протонных пучках с использованием разработанных методик формирования дозных полей, ротационно-сканирующего облучения глубоко залегающих опухолей, а также новых способов реконструктивной рентгеновской томографии, новизна которых закреплена авторскими свидетельствами [72–74]. К концу 1995 г. полное число онкологических больных, прошедших курс фракционированного лучевого лечения на медицинских пучках реконструированного фазотрона, составило 39 человек.

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

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

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

С декабря 1987 г. на медицинском протонном пучке ЛЯП ОИЯИ по разработанной в ИТЭФ методике было проведено протонно- γ -лучевое лечение 34 больных по поводу рака шейки матки.

Из них 6 больных получили предоперационное облучение, 25 — радикальное протонно- γ -облучение в самостоятельном варианте и 3 — паллиативное лучевое лечение.

Результаты комбинированного протонно- γ -лучевого лечения рака шейки матки представлены в табл. 2 [75]. Непосредственно излечены 100 % больных. Из 34 больных 18 наблюдаются свыше 3 и 5 лет. Живы без рецидива или метастазов 83 % больных при трех- и пятилетнем наблюдении. Умерли трое больных через два года после облучения по причинам рецидива радиорезистентной опухоли, метастаза в верхнюю треть влагалища (вне зоны облучения), интеркуррентного заболевания (инсульта).

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

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

После опробования метода ротационного сканирующего облучения на фантомах [76] началось клиническое использование этого метода для лечения

Таблица 2. Результаты протонно- γ -облучения рака шейки матки (ОНЦ и ЛЯП ОИЯИ)

Стадия	Число больных	Непосредственно излечены	Живы без рецидива или метастазов более		Умерли от		
			3 лет	5 лет	рецидива	метастазов	интеркуррентного заболевания
IV	11	11	10	5	—	1*	—
IIA,B	4	4	3	—	1	—	—
IIIB	3	3	2	—	—	—	1**
Всего:	18	100 %	15/18(83 %)	5/6 (83 %)	1	1*	1**
*Через 2 года после облучения — от метастаза в верхнюю треть влагалища (вне зоны облучения).							
**Через 2 года после облучения — от инсульта.							

больных раком пищевода. До апреля 1994 г. 5 пациентов с раком пищевода были облучены с применением горизонтального рентгеновского компьютерного томографа для получения томографических изображений грудной клетки пациента на трех уровнях облучения [95]. Такие томограммы снимались в течение всего курса фракционированного лучевого лечения каждого пациента и позволяли тем самым учитывать все особенности укладки пациента. Метод сканирующего ротационного облучения на протонном пучке был применен в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ впервые в мировой практике.

3. ОРГАНИЗАЦИЯ РАДИОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА И ПЕРИОД РАЗРАБОТКИ И ПРОВЕДЕНИЯ ТРЕХМЕРНОЙ КОНФОРМНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Созданный в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ медико-технический комплекс может обеспечить несколько тысяч сеансов облучения больных в год или полный курс лучевого лечения около 350 пациентов в год. К сожалению, после завершения реконструкции ускорителя на медицинских пучках фазотрона ОИЯИ в 1987–1995 гг. лечилось небольшое количество больных.

Такое положение дел было обусловлено несколькими неблагоприятными обстоятельствами. Первое из них связано с отсутствием в Дубне специализированного радиологического стационара с необходимым коечным фондом и соответствующим числом врачей-радиологов. Это не давало возможности

получать адекватную отдачу от значительных средств, вложенных как в научную разработку проблемы, так и в сооружение самого медико-технического комплекса.

Вторая причина была вызвана тем, что рутинная интенсивность выведенного пучка протонов после завершения всех пусконаладочных работ оказалась на реконструированном ускорителе на порядок меньше проектной величины (2,5 вместо 25 мкА) [77, 42], что полностью исключило проведение клинических исследований на медицинских пучках отрицательных π -мезонов и нейтронов высоких энергий и ограничило адронную терапию в медико-техническом комплексе ЛЯП ОИЯИ только пучками протонов.

В 1990 г. в целях преодоления существующих ограничений интенсивности протонного пучка, связанных с центральной областью ускорителя, было предложено дополнить фазотрон системой внешней инжекции, осуществляемой путем перезарядки H^- в H^+ в два этапа.

Сначала H^- перезарядается в H^0 на газовой мишени вне магнитного поля фазотрона, а затем H^0 перезарядается в H^+ на тонкой фольге, установленной на радиусе 30–50 см [78, 79].

Последующие детальные расчеты, выполненные после 1997 г. [80–82], подтвердили такую возможность увеличения внутреннего и выведенного пучка фазотрона в несколько раз, однако из-за финансовых ограничений в ОИЯИ это предложение до настоящего времени остается нереализованным.

Третья причина была связана с общим ухудшением экономической ситуации в России в девяностых годах и, как следствие, с уменьшением объемов финансирования в ОИЯИ, что сократило общее время работы фазотрона до нескольких сотен часов в год, резко ограничив тем самым продолжительность сеансов протонной терапии.

Новый этап развития протонной терапии в ОИЯИ наступил в декабре 1999 г., когда в МСЧ-9 было открыто специализированное радиологическое отделение на 20 коек. С 2000 г. в медико-техническом комплексе ЛЯП ОИЯИ проводятся клинические исследования и регулярные сеансы по лечению больных с новообразованиями полости рта, верхних дыхательных путей, головного мозга, спинного мозга, позвоночника и некоторых других локализаций [83].

Научное руководство этими работами осуществляет Медицинский радиологический научный центр РАМН (г. Обнинск).

Бурный прогресс за последние десятилетия в области медицинской диагностики и компьютеринга привел к созданию нового направления в радиологии — трехмерного компьютерного планирования и проведения облучения, при котором максимум формируемого дозного распределения наиболее точно соответствует форме мишени. При этом доза резко падает за границами мишени, что позволяет проводить облучение ранее не доступных для лучевой терапии локализаций. Данная методика получила название конформной терапии [84].

В медико-техническом комплексе ЛЯП ОИЯИ для первой процедурной кабины комплекса впервые в России была разработана и в настоящее время применяется в сеансах терапии техника трехмерного конформного облучения глубоко залегающих опухолей протонным пучком [85].

Основные методические и технологические этапы предлучевой подготовки и проведения облучения сводятся к следующему перечню:

- иммобилизация области, подлежащей облучению;
- проведение рентгеновского и магниторезонансного томографического исследований и введение срезов компьютерного томографа (КТ) в программу планирования;
- трехмерное компьютерное планирование облучения;
- изготовление индивидуальных устройств формирования пучка — фигурных коллиматоров и компенсирующих болюсов;
- ежедневное измерение параметров протонного пучка;
- реализация и верификация плана облучения.

Как уже отмечалось, пучки тяжелых заряженных частиц благодаря наличию четко локализованного пробега и малому боковому рассеянию позволяют формировать дозные поля с малыми боковыми градиентами, что дает возможность облучать новообразования, непосредственно прилегающие к критическим радиочувствительным структурам и органам тела пациента. Однако чтобы в полной мере использовать эти преимущества, необходимо предварительно провести тщательное планирование облучения. Для этого прежде всего нужно получить информацию о трехмерном распределении плотности тканей пациента в месте расположения мишени. Это возможно сделать с помощью рентгеновского компьютерного томографа.

Основным требованием также является полное соответствие положения облучаемой области при диагностике и в каждом из последующих сеансов фракционированного облучения пациента. В случае мишеней, локализованных в области головы или шеи, для их надежной фиксации при томографии и в терапевтическом кресле для каждого пациента изготавливается индивидуальная иммобилизирующая маска из перфорированного термопластика.

Томографические исследования проводятся на спиральном рентгеновском томографе в положении пациента лежа с фиксирующей маской. Обычно измеряется до ста срезов с шагом 2 мм. Информация в цифровом виде затем вводится в трехмерную компьютерную систему планирования облучения. Для уточнения границ распространения новообразования дополнительно проводится магнитно-резонансная томография, ангиография и др.

При проведении протонной терапии в первой процедурной кабине медико-технического комплекса ЛЯП ОИЯИ пациент фиксируется в специальном терапевтическом кресле в положении сидя. Поэтому если мишень расположена в области грудной клетки, то использовать томограммы, измеренные на диагностическом КТ, нельзя из-за значительного несоответствия

положения внутренних органов пациента при диагностике и облучении. Для решения этой проблемы используется разработанный и изготовленный вариант рентгеновского компьютерного томографа для топометрии, совмещенный с терапевтическим креслом [58]. Его особенность состоит в том, что рентгеновский излучатель и блок детекторов неподвижно установлены на стенках процедурного помещения, а пациент, зафиксированный именно в том положении, в котором он будет в дальнейшем облучаться, вращается в кресле со скоростью 1 об./мин. После завершения полного оборота кресло с пациентом перемещается на заданную величину и измерения повторяются.

Конформная лучевая терапия невозможна без компьютерного моделирования облучения. В результате сотрудничества с первым в мире госпитальным центром протонной терапии в г. Лома-Линда (США), разработанная в этом центре трехмерная компьютерная система планирования протонного облучения TRN была адаптирована к оборудованию и протонным пучкам фазотрона ЛЯП ОИЯИ. После серии дозиметрических экспериментов, верифицирующих алгоритм расчета дозы, система используется в клинической практике.

Трехмерный массив топометрической информации, полученный при компьютерной томографии, в цифровом виде вводится в систему планирования облучения. На каждом аксиальном срезе врач-радиолог очерчивает границы мишени облучения и критических структур, например, ствол мозга, зрительный нерв и др. Кроме того, задается количество полей облучения и их направления. По этим данным система планирования генерирует трехмерные модели очерченных структур.

С помощью имеющейся в программе функции «beam's-eye-view» (вид со стороны пучка) и цифровых реконструированных рентгенограмм для каждого направления облучения определяется и очерчивается протонный пучок необходимой формы в поперечном сечении, который при реальном облучении формируется с помощью индивидуального коллиматора из сплава Вуда.

Для придания конформности дозному распределению протонного пучка по глубине формы мишени рассчитываются и затем изготавливаются так называемые болюсы — замедлители сложной формы, учитывающие гетерогенную структуру тканей и органов пациента, расположенных на пути пучка (рис. 16).

При сложении всех одиночных пучков, приходящих с разных направлений, рассчитывается суммарное пространственное дозное распределение (рис. 17). Сечения трехмерных структур облучаемой области и дозного распределения могут быть визуализированы в трех взаимно ортогональных проекциях: аксиальной, сагитальной, коронарной.

Этап подготовки к облучению заканчивается изготовлением в мастерских медико-технического комплекса ЛЯП ОИЯИ рассчитанных по программе планирования индивидуальных фигурных коллиматоров и болюсов, для чего разработаны и изготовлены все необходимые технологические устройства и приспособления.

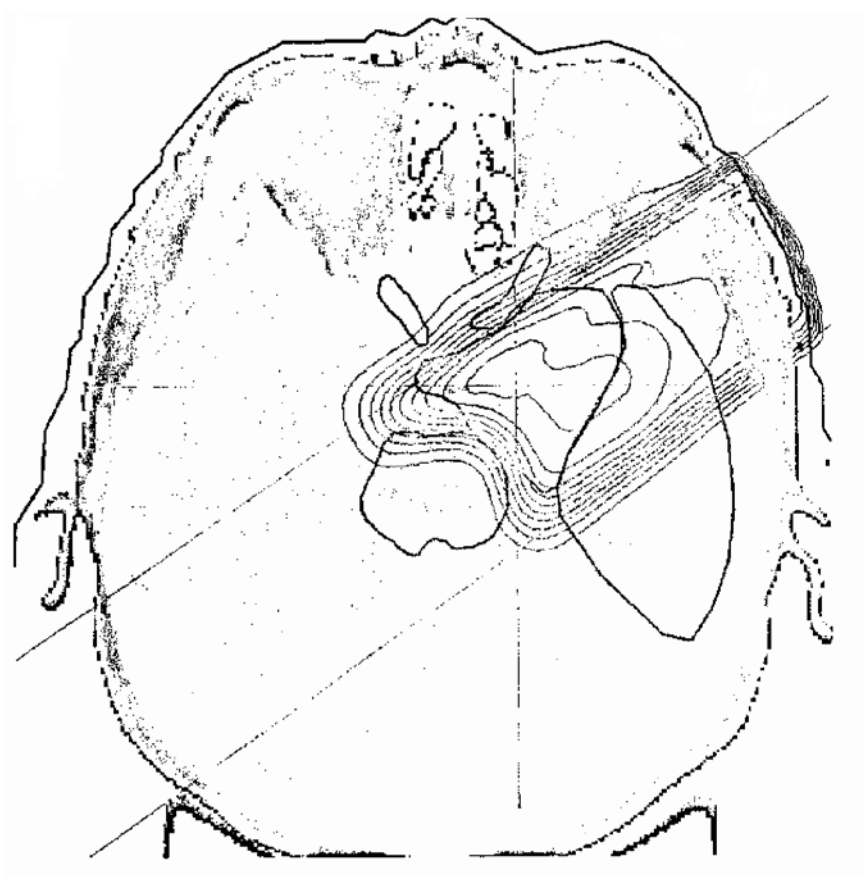


Рис. 16. Глубинное дозное распределение одиночного протонного пучка, полученное с применением болюсов

Само протонное облучение проводится, как правило, фракционированно — ежедневно, за исключением выходных дней, в течение трех недель (так называемый ускорительный цикл). Каждый день перед началом сеанса облучения в процедурную выводится терапевтический протонный пучок и проводится тщательная его дозиметрия. Измеряются профиль пучка, его глубинно-дозное распределение, мощность дозы. Затем эти параметры контролируются непосредственно во время облучения пациентов.

Созданное устройство — замедлитель переменной толщины, а также разработанное к нему программное обеспечение позволили существенно упро-

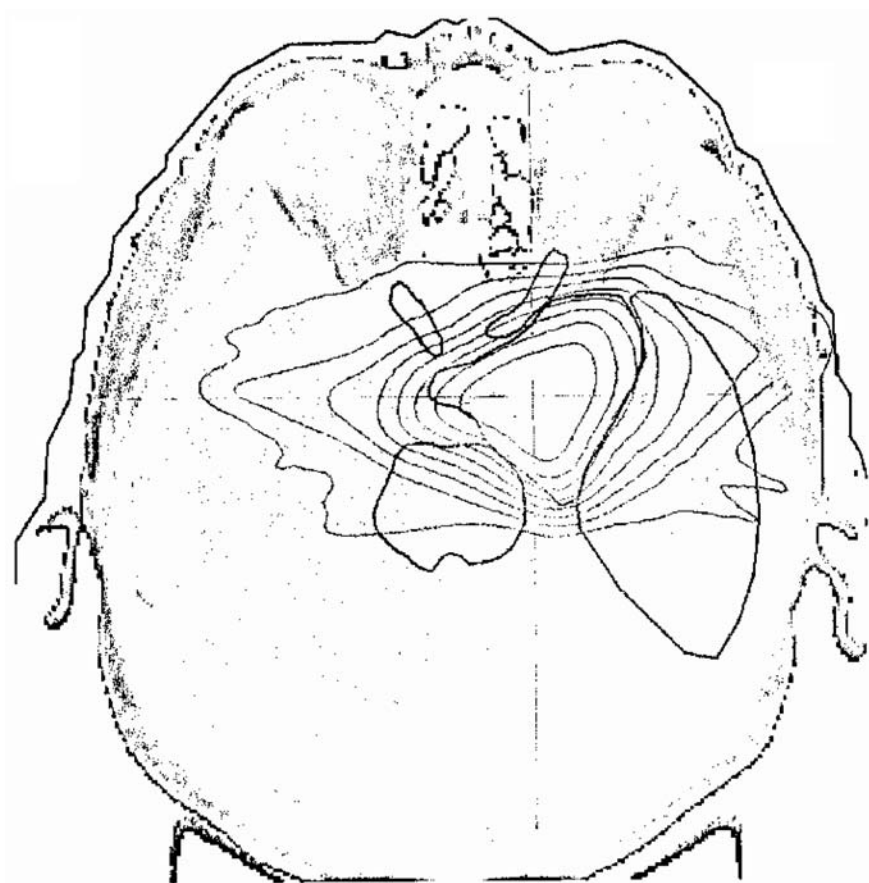


Рис. 17. Результат расчета суммарного дозного поля, конформного облучаемой мишени, при сложении четырех одиночных пучков

стить ежедневную процедуру измерения глубинно-дозного распределения и тем самым ускорить процесс предлучевой подготовки пациента [86].

Для каждого направления облучения непосредственно перед облучением изготавливается рентгеновский снимок пациента с помощью рентгеновской трубки, установленной за пациентом на оси пучка. Кроме того, одновременно снимок экспонируется протонным пучком низкой интенсивности. В результате на снимке отчетливо видно положение протонного пучка относительно анатомических структур черепа. Если это положение не совпадает с точностью 1 мм с тем, которое было рассчитано по программе планирова-

ния, производится коррекция кресла относительно пучка. Сразу после этого проводится терапевтическое облучение протонным пучком.

Для обеспечения гарантии качества протонной лучевой терапии, проводимой в медико-техническом комплексе ЛЯП ОИЯИ, была разработана и создана система контроля профилей и пробега протонного пучка, функционирующая в реальном масштабе времени [87].

Для измерения горизонтального и вертикального профилей пучка в процедурной кабине была разработана и изготовлена многопроволочная ионизационная камера. Камера включает два анодных и три катодных электрода. Каждый анодный электрод состоит из 30 проволочек диаметром 0,1 мм, натянутых с шагом 3 мм.

Для контроля пробега пучка задействованы четыре промышленных диода типа 2Д212А, предназначенных для использования в радиотехнике. Система установлена перед первым коллиматором в периферической зоне пучка и не вносит искажение в его используемую часть.

Выходные сигналы с камеры и диодов оцифровываются специально разработанным блоком, связанным с персональным компьютером. В блоке использован так называемый ТЕРА-чип, представляющий собой 64-канальный 16-битный преобразователь «ток–частота».

Система в течение года проработала в сеансах протонной терапии и продемонстрировала свою надежность и чувствительность к параметрам протонного пучка. Точность определения асимметрии профиля пучка составляет 2 %, а изменения пробега — 0,2 мм воды.

Для расширения методов сравнительной дозиметрии в работе [94] исследовалась возможность использования радиохромных пленок в дозиметрии протонного пучка в водном фантоме. Такие радиохромные пленки могут оказаться крайне удобным детектором для проведения измерений дозных полей, где требуется высокое пространственное разрешение.

Новый этап развития протонной терапии в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ, начавшийся в 1999 г., уже сейчас позволяет сделать следующие выводы [83].

- Ранние результаты клинически и рентгенологически подтвердили, что разработанная техника трехмерного протонного облучения обеспечивает точное подведение дозы к планируемому патологическому объему.
- За шестилетний период до апреля 2005 г. на пучках фазотрона ЛЯП ОИЯИ пролечено 318 больных с опухолевыми заболеваниями различных локализаций.
- Протонная лучевая терапия на пучках фазотрона дает возможность конформно облучать артериовенозные мальформации головного мозга любого размера.
- Разработанные методики показали свою хорошую переносимость.

- Непосредственная эффективность лечения с использованием протонов и ближайшие результаты достаточно высоки.
- Поздних местных лучевых повреждений ни в одном случае не зарегистрировано.
- Конформная терапия — перспективный путь дальнейшего повышения эффективности лучевого лечения злокачественных и доброкачественных новообразований.

4. ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ МЕДИКО-ТЕХНИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА ЛЯП ОИЯИ

9 апреля 2005 г. на фазотроне ОИЯИ произошел пожар, который уничтожил часть оборудования трактов пучков в лаборатории № 4 первого корпуса Лаборатории ядерных проблем, в том числе кабину № 7 для терапии опухолей глаза, а также все кабельные коммуникации, проходящие через лабораторию № 4 ко всем системам фазотрона и трактов пучков, расположенных как в самой лаборатории № 4 и в зале фазотрона, так и в пристройке № 4, где располагается все основное оборудование медико-технического комплекса ЛЯП ОИЯИ. Восстановительные работы продолжались около 20 месяцев до начала 2007 г., когда фазотрон и канал № 8 для протонной терапии были полностью восстановлены и отлажены, и с января до апреля 2007 г. в медико-техническом комплексе ЛЯП ОИЯИ были проведены два полных цикла облучения пациентов, на которых было пролечено 34 больных с опухолями различных локализаций [96].

В настоящее время фазотрон работает только на проведение клинических исследований по протонной терапии онкологических больных, и в ближайшие несколько лет он останется в ОИЯИ единственным источником протонного излучения для применения в медицинских целях.

В связи с ликвидацией во время пожара канала и процедурного помещения № 7 для протонной терапии опухолей глаза были предложены и рассмотрены несколько новых вариантов канала для протонной терапии опухолей глаза, в трех из которых протонный пучок выводится за двухметровую защитную стену [88]. Для всех вариантов выполнены расчеты режима питания фокусирующих элементов канала и параметров протонного пучка с энергией 85 МэВ, сформированного на объекте облучения.

Расчетные значения основных параметров: мощности, дозы, размеров поля облучения, продольных градиентов дозного поля и длительности одного сеанса облучения для некоторых вариантов канала не выходят за пределы значений параметров протонных пучков в действующих центрах протонной терапии опухолей глаза, что позволяет сделать вывод о возможности осуществления этих вариантов на фазотроне ЛЯП ОИЯИ.

При выводе пучка за двухметровую защитную бетонную стену наиболее перспективным в отношении достижимой интенсивности является ахроматический вариант с поворотом пучка в одну сторону и выводом протонного пучка в лабораторию № 2. Наиболее простым и наименее затратным является вариант канала с выводом пучка в процедурную кабину № 2.

Во время работы фазотрона на протонную терапию мощность всех задействованных систем, потребляющих электроэнергию, составляет около 3 МВт.

Суммарное время работы фазотрона, затрачиваемое на протонное лучевое лечение одного пациента, составляет в среднем около 8 ч, что приводит к энергетическим затратам на протонную терапию одного пациента, равным 24 МВт · ч. При существующих ценах на электроэнергию стоимость лечения одного пациента приближается к 50 тыс. рублей и такая ситуация заставляет искать пути повышения эффективности формирования дозных полей, ведущие к увеличению пропускной способности медико-технического комплекса ЛЯП ОИЯИ, или заменять фазотрон специализированным ускорителем с существенно меньшим потреблением электроэнергии.

Так, в работе [89] предложены и разработаны методы расчета параметров комбинированных рассеивателей, обеспечивающих выравнивание поперечных распределений дозных полей заданных размеров для медицинских протонных пучков с большим эмиттансом на фазотроне ЛЯП ОИЯИ.

Полученные результаты позволяют по аналитическим формулам быстро рассчитать параметры комбинированных рассеивателей для различных условий получения поперечного дозного поля с расширенной областью равномерности до 20 см при увеличении используемой доли протонного пучка в 3–7 раз (до 35 %).

Существенное повышение эффективности использования времени работы фазотрона может быть достигнуто при переходе к активным методам формирования дозных полей. В работе [90] предложены и рассмотрены четыре варианта канала для формирования на фазотроне ЛЯП ОИЯИ сканирующего протонного пучка путем фокусировки с помощью магнитных квадрупольных линз МЛ-29 с апертурой 20 см заторможенного широкого пучка протонов в узкий пучок с поперечными размерами около 1 см на объекте облучения.

На основании проведенных расчетов и оценок показано, что при существующей рутинной интенсивности выведенного протонного пучка 2,5 мкА имеется принципиальная возможность получить на фазотроне ЛЯП ОИЯИ сканирующий протонный пучок с энергией 160 МэВ, интенсивностью до 0,8 нА, поперечными размерами около 1 см и мощностью дозы в пике Брэгга до 400 Гр/мин, что с запасом превышает интенсивность и мощность дозы, определенные требованиями к такому пучку. Для протонов с энергией 200 МэВ расчетная интенсивность сканирующего пучка в два раза больше.

В предложенных вариантах канала сканирование осуществляется через апертуры оконечных линз двумя магнитами, отклоняющими пучок в гори-

горизонтальной и вертикальной плоскостях и установленными перед оконечными линзами вплотную к ним, а необходимое изменение дозы в каждом элементарном объеме облучения при пиксельном сканировании достигается с помощью автоматизированного управления числом циклов ускорения в фазотроне за время экспозиции одного такого объема в интервале от 0,1 до 1 с.

Реализация методики сканирующего протонного пучка позволит в практическом плане повысить степень конформности протонной терапии, исключить применение индивидуально изготавливаемых болюсов и фигурных коллиматоров и в 2–3 раза увеличить пропускную способность медико-технического комплекса ЛЯП ОИЯИ или, соответственно, уменьшить время работы фазотрона, выделяемое на проведение протонной терапии.

В целях дальнейшего развития медико-технического комплекса ЛЯП ОИЯИ предложено оснастить его специализированным медицинским синхротроном на энергию протонов 60–230 МэВ, что позволяет заметно улучшить качество пучков, понизить энергозатраты и затраты на обслуживание ускорителя, улучшить качество облучения опухолей и обеспечить высокую пропускную способность комплекса [91]. В этой работе выделены основные требования к медицинскому терапевтическому ускорителю, отвечающие реализации современных требований при радиационной терапии онкологических опухолей, и сформулированы базовые параметры медицинского синхротрона.

Для разработки в ЛЯП ОИЯИ предложено использовать вариант протонного синхротрона с жесткой фокусировкой и системой электронного охлаждения как имеющего наилучшие параметры рабочего пучка и наименьший вес.

В работе [92] медико-технический комплекс ЛЯП ОИЯИ предлагается оснастить изохронным циклотроном на энергию ~ 220 МэВ.

Положительной особенностью изохронного циклотрона является простота его конструкции, сравнительная легкость в наладке и обслуживании, а также надежность в эксплуатации. Однако фиксированная энергия выведенного протонного пучка приводит к необходимости оснащения этого ускорителя дополнительным устройством для торможения и последующего анализа пучка и, как следствие, повышению интенсивности ускоренного пучка примерно на два порядка, что значительно ухудшает радиационную обстановку как внутри камеры ускорителя, так и вокруг самого ускорителя.

Следует, однако, отметить, что стоимость каждого из рассмотренных ускорителей оценивается в сумму около 10 млн долл. США и реализация любого из них невозможна только за счет бюджета ОИЯИ и потребует привлечения дополнительных средств сторонних организаций.

В работе [93] предложен ускоритель протонов нового типа (фазотрон с разделенным магнитом или рециркуляционный фазотрон), в котором магнитное поле в отклоняющих магнитах является постоянным, а частота ускоря-

ющего электрического поля и градиенты магнитного поля в фокусирующих линзах изменяются во время цикла ускорения по заданным программам.

Проведенный анализ траекторной сопряженности, а также фазовой, пространственной и резонансной устойчивости заряженных частиц в новом ускорителе позволяет сделать вывод о его принципиальной осуществимости.

Такие особенности нового ускорителя, как быстроцикличность (50–100 Гц) и возможность изменять энергию и количество частиц в каждом цикле ускорения, наиболее полно соответствуют клиническим требованиям к протонным пучкам особенно при использовании перспективных методов активного формирования дозных полей. Предложен технический вариант реализации нового ускорителя в здании медико-технического комплекса ЛЯП ОИЯИ, осуществление которого может потребовать существенно меньших затрат за счет использования имеющегося в наличии готового оборудования и разработок.

Оснащение медико-технического комплекса ЛЯП ОИЯИ одним из предложенных ускорителей для замены фазотрона откроет широкую перспективу для дальнейшего развития протонной терапии в ЛЯП ОИЯИ на основе качественно лучших пучков и с использованием наиболее передовых методик облучения пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

40-летний период развития протонной терапии на фазотроне ОИЯИ характеризуется следующими основными результатами.

В 1967 г. впервые в СССР (ныне СНГ) на синхроциклотроне с энергией 680 МэВ Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ был создан медицинский протонный пучок с необходимыми параметрами, большим комплексом аппаратуры и экспериментально-клиническими помещениями.

На этом пучке в 1968 г. впервые в СССР после серии радиобиологических экспериментов было начато клиническое облучение онкологических больных с различными локализациями опухолей.

Впервые в мировой практике на медицинском протонном пучке ЛЯП ОИЯИ был разработан и применен метод непрерывного ротационного облучения глубоко расположенных опухолей с автоматическим удержанием пика Брэгга в пределах очага поражения (мишени).

Впервые в СССР на синхроциклотроне Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ на основе широкоугольной магнитной соленоидальной линзы в 1974 г. был создан высокоинтенсивный пучок отрицательных π -мезонов для проведения медико-биологических и клинических исследований.

В Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ на базе реконструированного синхроциклотрона (фазотрона с пространственной вариацией магнитного по-

ля) создан многокабинный медико-технический комплекс, на котором обеспечена возможность лечения онкологических больных на широких и узких пучках протонов, отрицательных π -мезонов и нейтронов высоких энергий, а также сочетанного лечения на этих пучках. Впервые на одном ускорителе получен такой набор медицинских пучков тяжелых ядерных частиц. Это позволяет для каждого больного индивидуально подбирать наилучший вид излучения исходя из особенностей дозного распределения и биологических характеристик каждого вида частиц, а также размера и клинических особенностей опухоли.

Для лечения больных на медицинских пучках фазотрона разработаны и успешно применяются в клинике оригинальные методики и техника формирования дозных полей, новые способы реконструктивной рентгеновской и протонной томографии.

В Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ создан первый отечественный полномасштабный позитронно-эмиссионный томограф на основе применения композиционных сцинтилляторов с малым временем высвечивания для верификации облучения онкологических больных.

Впервые в мировой практике предложены приемы и смонтирована действующая медико-техническая аппаратура для ротационно-сканирующего облучения глубоко залегающих опухолей, а также одновременного сканирующего облучения большой мишени несколькими узкими пучками протонов, что обеспечивает высокую точность и полную компьютерную автоматизацию облучения.

Впервые в России в медико-техническом комплексе ЛЯП ОИЯИ разработан и применен метод трехмерной конформной протонной терапии, в которой максимум сформированного дозного распределения наиболее точно совпадает с формой мишени. Для обеспечения гарантии качества такой прецизионной протонной терапии разработана система контроля профилей и пробега протонного пучка, функционирующая в реальном масштабе времени. Начиная с 2000 г. по этой методике было пролечено 352 пациента в основном с внутричерепными локализациями.

Открытие в Дубне при МСЧ-9 в 1999 г. специализированного радиологического стационара на 20 коек и планируемое оснащение медико-технического комплекса ЛЯП ОИЯИ специализированным медицинским ускорителем протонов для замены фазотрона обеспечат широкую перспективу дальнейшего развития протонной терапии в ЛЯП ОИЯИ на основе качественных лучших пучков и с использованием наиболее передовых способов формирования дозных полей и методик облучения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Raju M. R.* Informal Report La-5041-MS. Los-Alamos, Sci. Lab., 1972.
2. *Wilson R. R.* // Radiology. 1946. V. 47. P. 487.
3. *Tobias C. A. et al.* // Am. J. Roentgenol. 1952. V. 67. P. 1.
4. *Larsson B.* // The British J. of Radiology. 1961. V. 34. P. 143.
5. *Kiellberg R. N., Preston W. H.* // Excerpta Med. Int. Cong. Series. 1961. No. 36.
6. <http://ptcog.web.psi.ch/ptles36.pdf>
7. *Sisterson J. M.* // PTCOG XX Meeting Abstracts, May 1994.
8. *Джелепов В. П., Комаров В. И., Савченко О. В.* Вывод протонного пучка синхроциклотрона с энергией 100–200 МэВ для медико-биологических исследований. Препринт ОИЯИ 16-3491. Дубна, 1967; Мед. радиология. 1969. №4. С. 54.
9. *Хорошков В. С., Барабаш Л. З., Бархударян А. В., Гольдин Л. Л., Ломанов М. Ф., Оносовский К. К., Пляшкевич Л. Н.* Протонный пучок ускорителя ИТЭФ для лучевой терапии // Мед. радиология. 1969. №4. С. 58.
10. *Конов Б. А., Карлин Д. Л., Низковолос В. Б., Сеничев И. Я.* Физико-технический комплекс протонной терапии на 1000-МэВ синхроциклотроне ЛИЯФ // Первый международный семинар по использованию протонных пучков в лучевой терапии. М.: ИТЭФ, 1977. Ч. 1. С. 50.
11. *Василевский И. М., Комаров В. И., Савченко О. В.* Формирование пучка протонов с энергией 100–200 МэВ для изучения возможности использования протонов в лучевой терапии онкологических больных и предварительные результаты дозиметрии. Публикация ОИЯИ Б1-2749. Дубна, 1966.
12. *Савченко О. В.* Проект экспериментально-клинического помещения и фокусирующего протонного канала в корпусе синхроциклотрона Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ для проведения медико-биологических исследований. Публикация ОИЯИ Б1-2748. Дубна, 1966.
13. *Зинов В. Г., Медведь С. В., Озеров Е. Б.* Препринт ОИЯИ Р-2657. Дубна, 1966.
14. *Астрахан Б. В., Борейко В. Ф., Бугарчев Б. Б., Вайнберг М. Ш., Валуев Ю. М., Калинин А. И., Краснобородов Б. С., Савченко О. В., Стекольников В. П., Шаранов Б. Н.* К дозиметрии протонного пучка. Препринт ОИЯИ 16-4507. Дубна, 1969; Мед. радиология. 1970. №7. С. 55.
15. Медицинский протонный пучок ЛЯП ОИЯИ, II / Ред.: Джелепов В. П., Рудерман А. И. Сообщение ОИЯИ 7287. Дубна, 1973.

16. Медицинский протонный пучок ЛЯП ОИЯИ / Ред.: Рудерман А.И., Вайнберг М.Ш. Сообщение ОИЯИ Р-5646. Дубна, 1971.
17. Шмакова Н.Л., Ярмоненко С.П. // Мед. радиология. 1971. № 7. С. 8.
18. Ярмоненко С.П., Шмакова Н.Л., Фадеева Т.А. и др. // Мед. радиология. 1974. № 3. С. 47.
19. Протонные пучки высоких энергий и лучевая терапия злокачественных опухолей / Ред.: В.П. Джелепов, А.И. Рудерман. Дубна, 1975.
20. Абазов В.М. Получение и использование медицинских протонного и пи-мезонного пучков в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ и перспективы дальнейших работ. Сообщение ОИЯИ Д-8883. Дубна, 1975.
21. Fowler P. H. // Proc. Phys. 1965. V. 85. P. 1051.
22. Rosen L. // Nucl. Appl. 1968. V. 5. P. 379.
23. Langhan W. H., Groce D. E., Harper K. H. Los Alamos Sci. Lab. Preprint LA-4490-P, 1970.
24. Radiotherapy to TRIUMF // Nucl. Eng. Intern. 1990. V. 15. P. 966.
25. Савченко О.В. Физико-техническое обоснование различных вариантов проекта получения конвергентного π -минус-мезонного пучка высокой интенсивности в корпусе синхроциклотрона ЛЯП ОИЯИ для проведения медико-биологических и физических исследований. Публикация ОИЯИ Б-1-13-6255. Дубна, 1972.
26. Kofoed-Hansen P., Lindhard J., Nielsen O. B. // Det Kgl. Danske Vidensk. Sels. Kab. Math-Fys. Medd. 1950. V. 25, № 16.
27. Владимирский В.В., Тарасов Е.К., Требуховский Ю.В. // ПТЭ. 1956. Т. 13, № 1.
28. Slatis H., Siegbahn K. // Ark. F. Fysik. 1949. V. 1. P. 339.
29. Boyd B., Schwettman H. A., Simpson J. // Nucl. Instr. Meth. 1973. V. 111. P. 315.
30. Абазов В.М., Джелепов В.П., Кузьмин Е.С., Молоканов А.Г., Савченко О.В., Решетников Г.П., Череватенко Е.П. Пи-мезонный пучок высокой интенсивности для медико-биологических и физических исследований на синхроциклотроне ЛЯП ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ Р13-8079. Дубна, 1974.
31. Ярмоненко С.П., Шмакова Н.Л., Вайнсон А.А., Фадеева Т.А., Мецержакова В.В., Булатова Г.В. // Мед. радиология. 1975. № 2. С. 70.
32. Бутцев В.С., Вандлик Я., Вылов Ц., Ганзориг Ж., Гумнерова Л., Зайцева Н.Г., Поликанов С.М., Савченко О.В., Чултэм Д. Препринт ОИЯИ Р6-8541. Дубна, 1975.

33. *Butsev V. S., Chultem D., Ganzoring J., Gavrilov Yu. K., Polikanov S. M.* JINR Preprint E6-8535. Dubna, 1975.
34. *Morgan R. L.* Modern Trends in Radiotherapy / Eds.: T. J. Deeley, C. A. P. Wood. London.: Butterworths, 1967. V. 1. P. 171–186.
35. *Hussey D. H., Fletcher G. N.* // *Europ. J. Cancer.* 1974. V. 10. P. 357–360.
36. *Wootton P. et al.* // *Europ. J. Cancer.* 1974. V. 10. P. 256–266.
37. *Lessel A.* // *Fortschritte der Onkologie. Grundlagen der Neutronentherapie* / Eds.: Von Graffi A., Matthes Th., Magdon E. Berlin.: Akademie Verlag, 1975. B. 1. S. 113–119.
38. *Hall E. J.* // *Proc. of an Int. Workshop. Key Biscayne, Florida, USA, October 1–3, 1975.* P. 188–202.
39. *Зельчинский М.* Препринт ОИЯИ P1-3587. Дубна, 1967.
40. *Baarly J., Sullivan A. H.* // *Phys. Med. Biol.* 1969. V. 14, No. 2. P. 269–276.
41. *Джелепов В. П., Савченко О. В., Череватенко Е. П., Фадеева Т. А., Шмакова Н. Л., Ярмоненко С. П.* Предварительные результаты физических и радиобиологических измерений параметров нейтронного пучка от внешней мишени синхротрона ЛЯП ОИЯИ // III совещание по использованию ядерно-физических методов для решения научно-технических и прикладных задач. Дубна, 12–15 сентября 1978. Дубна, 1979. С. 271–277;
Вайнсон А. А. и др. // *Радиобиология.* 1977. Т. 17. № 6. С. 874–880.
42. *Глазов А. А., Денисов Ю. Н., Джелепов В. П., Дмитриевский В. П., Замолодчиков Б. И., Заплатин Н. Л., Кольга В. В., Комочков М. М., Кропин А. А., Лапидус Л. И., Мухин А. И., Роганов В. С.* Сильноточный фазотрон ОИЯИ на 700 МэВ (установка «Ф»). Препринт ОИЯИ 9-3951. Дубна, 1968.
43. *Джелепов В. П., Савченко О. В., Астрахан Б. В., Рудерман А. И.* Шестикабинный клинично-физический комплекс // *Мед. радиология.* 1987. № 8. С. 81.
44. *Абазов В. М., Андреев Г. А., Астрахан Б. В., Брагин А. Н., Густов С. А., Джелепов В. П., Зорин В. П., Клочков И. И., Кутузов С. А., Мирохин И. В., Мицын Г. В., Молоканов А. Г., Пойденко В. К., Савченко О. В., Череватенко Е. П., Филимонов А. В.* Шестикабинный клинично-физический комплекс Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ для лучевой терапии пучками протонов, отрицательных π -мезонов и нейтронов. Сообщение ОИЯИ 18-90-496. Дубна, 1990.
45. *Абазов В. М., Густов А. С., Зорин В. П., Кутузов С. А., Мирохин И. В., Мицын Г. В., Молоканов А. Г., Савченко О. В., Филимонов А. В.* Получение и исследование терапевтических протонных пучков на реконструированном фазотроне // *Мед. радиология.* 1988. № 1. С. 67.

46. Абазов В.М., Густов А.С., Зорин В.П., Кутузов С.А., Мирохин И.В., Мицын Г.В., Молоканов А.Г., Савченко О.В. Получение и исследование физико-дозиметрических характеристик медицинского протонного пучка с энергией 130 МэВ. Сообщение ОИЯИ 9-87-280. Дубна, 1987.
47. Абазов В.М., Астрахан Б.В., Зорин В.П., Климов О.Л., Клочков И.И., Мицын Г.В., Молоканов А.Г., Савченко О.В. Получение и исследование физико-дозиметрических характеристик медицинского протонного пучка со средней энергией 100 МэВ с модифицированной формой кривой Брэгга. Сообщение ОИЯИ 9-87-281. Дубна, 1987.
48. Абазов В.М., Астрахан Б.В., Зорин В.П., Климов О.Л., Клочков И.И., Мицын Г.В., Молоканов А.Г., Савченко О.В. Формирование узкого протонного пучка для диагностических целей и аппаратура для реконструктивной протонной томографии. Сообщение ОИЯИ 18-88-207. Дубна, 1988.
49. Алексеев Г.И., Зорин В.П., Иванов И.А., Кленов Г.И., Мицын Г.В., Молоканов А.Г., Трухин А.В. Протонный томограф для комплекса протонно-лучевой терапии. Сообщение ОИЯИ 18-91-435. Дубна, 1991.
50. Зорин В.П., Кутузов С.А., Мирохин И.В., Мицын Г.В., Молоканов А.Г., Савченко О.В. Получение и исследование узких пучков протонов с энергией 660 МэВ для лучевой терапии. Сообщение ОИЯИ 9-87-840. Дубна, 1987.
51. Абазов В.М., Брагин А.Н., Густов С.А., Мирохин И.В., Мицын Г.В., Савченко О.В. Транспортировка выведенного протонного пучка фазотрона к мишени широкоугольной π -мезонной линзы. Сообщение ОИЯИ 9-90-64. Дубна, 1990.
52. Абазов В.М., Брагин А.Н., Густов С.А., Кутузов С.А., Мирохин И.В., Мицын Г.В., Савченко О.В. Получение мезонных пучков высокой интенсивности на фазотроне ОИЯИ // Краткие сообщения ОИЯИ. 1990. № 2 (41). С. 22.
53. Абазов В.М., Брагин А.Н., Густов С.А., Кутузов С.А., Мирохин И.В., Мицын Г.В., Савченко О.В. Получение и исследование мезонных пучков высокой интенсивности для медико-биологических и физических исследований на фазотроне ОИЯИ. (Физико-дозиметрические параметры пучков). Сообщение ОИЯИ 9-90-68. Дубна, 1990.
54. Абазов В.М., Брагин А.Н., Густов С.А., Кутузов С.А., Мирохин И.В., Мицын Г.В., Савченко О.В. Получение и исследование мезонных пучков высокой интенсивности для медико-биологических и физических исследований на фазотроне ОИЯИ. (Состав мезонных пучков). Сообщение ОИЯИ 9-90-69. Дубна, 1990.
55. Абазов В.М., Густов С.А., Климов О.Л., Мирохин И.В., Савченко О.В., Череватенко Е.П. Фазовые параметры выведенного протонного пучка фазотрона ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ 9-88-214. Дубна, 1988.

56. Абазов В.М., Густов С.А., Зельчинский М., Зорин В.П., Кутузов С.А., Миронин И.В., Савченко О.В., Серов А.Я., Сычев Б.С., Чернов С.В., Череватенко Е.П. Получение и исследование терапевтического пучка нейтронов высоких энергий на фазотроне ЛЯП ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ 18-88-392. Дубна, 1988.
57. Robertson J. V. et al. // Cancer. 1975. V. 35. P. 1664.
58. Абазов В.М., Андреев Г.А., Астрахан Б.В., Зорин В.П., Клочков И.И., Кутузов С.А., Мицын Г.В., Молоканов А.Г., Савченко О.В. Простой вариант рентгеновского компьютерного томографа для получения топометрической информации. Сообщение ОИЯИ 13-87-702. Дубна, 1987.
59. Абазов В.М., Андреев Г.А., Астрахан Б.В., Гаврилова Т.С., Клочков И.И., Кутузов С.А., Пахомов В.И., Решетников Г.П., Савченко О.В., Сухов В.Г. Аппаратура на линии с ЭВМ для сканирующего ротационного облучения на пучках тяжелых заряженных частиц. Сообщение ОИЯИ 18-80-156, Дубна, 1980.
60. Борейко В.Ф., Гребенюк В.М., Зорин В.П., Мицын Г.В., Савченко О.В. Позитронный эмиссионный томограф на основе композиционных сцинтилляторов // Краткие сообщения ОИЯИ. №4 [78]. 1996; ПТЭ. 1998. № 5. С. 131–136; Physica Medica. 1997. V. XIII. №4.
61. Зельчинский М., Шишкин А.Л. Ионизационная камера для мониторинга тока выведенного пучка протонов на энергию 660 МэВ из фазотрона ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ 313-88-142. Дубна, 1988.
62. Абазов В.М., Густов С.А., Зорин В.П., Климов О.Л., Кутузов С.А., Миронин И.В., Мицын Г.В., Молоканов А.Г., Савченко О.В., Череватенко Е.П. Измерение параметров выведенного протонного пучка реконструированного фазотрона ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ 9-87-322. Дубна, 1987.
63. Густов С.А. Сканирующий диодный ряд для диагностики пучков. Сообщение ОИЯИ 9-87- 668. Дубна, 1987.
64. Кутузов С.А. Устройство для автоматизированного измерения дозных полей. Сообщение ОИЯИ Р10-89-194. Дубна, 1989.
65. Мицын Г.В. Система магнитоиндукционных датчиков для мониторинга выведенного протонного пучка фазотрона ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ 13-89-170. Дубна, 1989.
66. Зельчинский М., Гольник Н., Макаревич М., Высоцкая А., Савченко О.В., Череватенко Е.П. Исследование детекторов для определения дозиметрических параметров медицинских пучков π -мезонов и нейтронов высоких энергий. Сообщение ОИЯИ 16-80-563. Дубна, 1980.
67. Вагнер Р., Зорин В.П., Йироушек П., Климов О.Л., Коварж И., Молоканов А.Г., Мицын Г.В., Новотны Й. Физико-дозиметрические измерения на гамма-аппарате «Рокус-М». Сообщение ОИЯИ 16-87-935. Дубна, 1987.

68. *Воточкова И., Зорин В. П., Молоканов А. Г., Спурны Ф.* Измерение дозиметрических характеристик терапевтических протонных пучков. Сообщение ОИЯИ 16-89-353. Дубна, 1989.
69. *Зельчинский М.* Определение абсолютного значения поглощенной дозы в тканеэквивалентном материале в поле стандартного источника гамма-излучения. Сообщение ОИЯИ 16-88-71. Дубна, 1988.
70. *Зельчинский М.* Методика определения дозы в медицинских пучках частиц высоких энергий. Сообщение ОИЯИ Р16-88-531. Дубна, 1988.
71. *Shvidkij S. V., Golnik N., Cherevatenko E. P., Serov A. Y., Sychev B. S., Zielczynski M.* Recombination Index of Radiation Quality of Medical High Energy Neutron Beams // *Radiation Protection Dosimetry*. 1997. V. 70, Nos. 1–4. P. 215.
72. *Молоканов А. Г., Савченко О. В.* Устройство для формирования дозного распределения тяжелых заряженных частиц в веществе. А. с. № 658517 (СССР) // ОИПОТЗ. 1982. № 15. С. 179.
73. *Абазов В. М., Астрахан Б. В., Молоканов А. Г., Савченко О. В.* Устройство для цифровой томографии на пучках тяжелых заряженных частиц. А. с. № 867162 (СССР) // ОИПОТЗ. 1982. № 14. С. 324.
74. *Астрахан Б. В.* Способ проведения ротационного облучения биологических объектов пучком параллельных моноэнергетических тяжелых заряженных частиц, например протонов. А. с. № 405236 (СССР) // ОИПОТЗ. 1979. № 29. С. 269.
75. *Астрахан Б. В., Зорин В. П., Киселева В. Н., Молоканов А. Г., Мицын Г. В., Пойденко В. К., Савченко О. В.* Лечение рака шейки матки на медицинском протонном пучке фазотрона ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ Е18-95-99. Дубна, 1995.
76. *Абазов В. М., Астрахан Б. В., Будяшов Ю. Г., Зорин В. П., Мицын Г. В., Молоканов А. Г., Савченко О. В.* Апробация метода ротационного сканирующего облучения на медицинском протонном пучке Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ 18-93-351. Дубна, 1993.
77. *Фазотрон Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ и его пучки.* Публикация ОИЯИ 9-92-232. Дубна, 1992.
78. *Савченко О. В.* О некоторых возможностях повышения интенсивности пучка фазотрона ОИЯИ // Совещание по программе экспериментов на фазотроне ОИЯИ. Д1-90-480. Дубна, 1990. С. 17.
79. *Савченко О. В.* Депонированная публикация ОИЯИ Б1-9-90-72. Дубна, 1990.
80. *Борисов О. Н., Онищенко Л. М.* Внешняя инъекция в фазотрон. Сообщение ОИЯИ Р9-97-282. Дубна, 1997.
81. *Ворожцов А. С., Ворожцов С. Б., Онищенко Л. М.* Расчет магнита циклотрона-инжектора для фазотрона ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ Р9-2000-116. Дубна, 2000.

82. Аленицкий Ю. Г., Ворожцов А. С., Ворожцов С. Б., Глазов А. А., Дмитриевский В. П., Заплатин Н. Л., Калинин В. В., Карамышева Г. А., Костромин С. А., Морозов Н. А., Онищенко Л. М., Самсонов Е. В. Циклотрон-инжектор СИ-5 для фазотрона ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ Р9-2004-170. Дубна, 2004.
83. Goiten M. 3D Treatment planning for heavy charged particles // Radiat. Environ. Biophys. Rev. 1992. V. 31 (3). P. 241–245.
84. Иглин А. В., Агапов А. В., Гаевский В. Н., Гулидов И. А., Лучин Е. И., Мицын Г. В., Молоканов А. Г., Цейтлина М. А., Череватенко Е. П., Швидкий С. В. Лучевая терапия на пучках фазотрона Лаборатории ядерных проблем // II Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы онкологии и онкологической помощи в системе ФМБА России» 19–20 октября 2006. М. 2006. С. 143.
85. Агапов А. В., Гаевский В. Н., Гулидов И. А., Иглин А. В., Лучин Е. А., Мицын Г. В., Молоканов А. Г., Цейтлина М. А., Череватенко Е. П., Швидкий С. В. Методика трехмерной протонной лучевой терапии // Письма в ЭЧАЯ. 2005. Т. 2, № 6 (129). С. 80–86.
86. Агапов А. В., Мицын Г. В., Молоканов А. Г., Швидкий С. В. Устройство для регулирования энергии протонного пучка при радиотерапии. Сообщение ОИЯИ Р13-2004-88. Дубна, 2004.
87. Будяшов Ю. Г., Карпунин В. О., Коломито Е. Е., Мицын Г. В., Молоканов А. Г., Швидкий С. В. Система контроля параметров протонного пучка при радиотерапии // Письма в ЭЧАЯ. 2006. Т. 3. № 1 (130). С. 101–110.
88. Морозов Н. А., Савченко О. В. Возможные варианты канала для протонной терапии опухолей глаза на фазотроне ЛЯП ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ Р18-2006-86. Дубна, 2006.
89. Савченко О. В. Методы выравнивания поперечных дозных полей для медицинских протонных пучков с большим эмиттансом на фазотроне ЛЯП ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ Р9-2007-59. Дубна, 2007 (в печати).
90. Морозов Н. А., Савченко О. В. Принципиальная возможность формирования сканирующего протонного пучка для лучевой терапии на фазотроне ЛЯП ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ Р9-2005 -58. Дубна, 2005.
91. Мицын Г. В., Морозов Н. А., Сыресин Е. М. Предложение по созданию специализированного синхротрона для медико-технического комплекса ЛЯП ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ Р9-2003-105. Дубна, 2003.
92. Alenitsky Y. G., Vorozhtsov S. V., Glazov A. A., Mytsyn G. V., Molokanov A. G., Zaplatin N. L., Karamysheva G. A., Kostromin S. A., Onischenko L. M., Samsonov E. V. Cyclotron for beam therapy application // Proc. of XIX RUPAC (XIX Russian particle accelerator conference), Dubna, October 4–8, 2004. P. 162;
Аленицкий Ю. Г. и др. Сообщение ОИЯИ Р9-2004-32. Дубна, 2004.

93. *Савченко О. В.* Предложение и физико-техническое обоснование варианта ускорителя протонов нового типа для медико-технического комплекса ЛЯП ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ Р9-2007-60. Дубна, 2007 (в печати).
94. *Mumot M., Mytsin G. V., Molokanov A. G.* Measurement of Spatial Dose Distributions of Proton Beam with the Use of Radiochromic Films. JINR Commun. E18-2006-62. Dubna, 2006.
95. *Абазов В. М., Астрахан Б. В., Будяшов Ю. Г., Зорин В. П., Молоканов А. Г., Мицын Г. В., Пойденко В. К., Савченко О. В.* Медицинский комплекс для радиационной терапии на протонных пучках фазотрона ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ E18-94-112. Дубна, 1994.
96. *Shvidkij S. V., Agarov A. V., Gaevsky V. N., Gulidov I. A., Iglin A. V., Luchin Ye. I., Mitsin G. V., Molokanov A. G., Cherevatenko E. P., Shipulin K. N.* The Technigue of Three-Dimensional Conformal Proton Radiotherapy in Dubna. Association for Radiation Research Annual Meeting. Belfast, 2007. P. 119.

Получено 9 июня 2007 г.

Редактор *Е. В. Сабеева*

Подписано в печать 19.09.2007.

Формат 60 × 90/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 3,31. Уч.-изд. л. 3,99. Тираж 270 экз. Заказ № 55890.

Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований

1 41980, г. Дубна, Московская обл., ул. Жолио-Кюри, 6.

E-mail: publish@jinr.ru

www.jinr.ru/publish/