

РОССИЙСКАЯ ИНЖЕНЕРНАЯ АКАДЕМИЯ  
СЕКЦИЯ ЯДЕРНОЙ ЭНЕРГЕТИКИ

*Георгий Дементьев*

# Ионная лучевая терапия

Место, история, состояние, перспективы в России



УДК 616-006.04-08:615.849(075.8)

ББК 55.621-56

Д30

Г.С. Дементьев

Д30 ИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ. Место, история, состояние, перспективы  
в России. – М.: Издательство «Перо», 2022. – 228 с.

## *От автора*

*К сожалению, онкология вряд ли будет побеждена в ближайшие десятилетия и продолжит уносить в России порядка трёхсот тысяч жизней граждан ежегодно.*

*Да, последние годы у нас делается много для снижения онкологической смертности. Однако то, что уже делается, не может предложить эффективной помощи десяткам тысяч неоперабельных онкобольных с радиорезистентными опухолями. И эти десятки тысяч наших сограждан покидают нас, так и не получив лечения. А ведь такое лечение возможно! И называется оно **ИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ**.*

*Что бы решить эту проблему, в России требуется не менее девяти центров ионной лучевой терапии. Как решение указанной проблемы группой действительных членов Российской Инженерной Академии в инициативном порядке разработана **Концепция программы создания Сети Федеральных центров ионной лучевой терапии**.*

*Идея написания этой книги появилась в ходе разработки упомянутой концепции. В процессе общения с разными людьми, на разных уровнях стало ясно, что люди, от которых зависит реализация проекта, просто не понимают: а что такое ионная лучевая терапия, чем она отличается от других видов лучевой терапии, в чем её преимущество и почему.*

*Именно поэтому в книге сначала рассмотрено место ионной терапии в системе лечения онкобольных, затем приведён обзор существующих и перспективных технических решений, используемых в ионной лучевой терапии, а только после этого дано обоснование создания Федеральной сети центров ионной лучевой терапии в Российской Федерации.*

*Книга, разумеется, не заменит углубленного изучения специалистами предмета ионной терапии, но имеющиеся в тексте ссылки дают возможность читателю получить дополнительную информацию по этой теме.*

### *Мнение эксперта о книге*

*Книга действительного члена Российской инженерной академии Дементьева Г.С. «Ионная лучевая терапия» посвящена крайне важной проблеме современной терапии онкологических заболеваний с помощью источников различных излучений.*

*В книге представлено современное положение дел с онкологическими заболеваниями в России и мире, показана необходимость использования лучевой терапии для широкого класса заболеваний. Представлен механизм взаимодействия излучений с живым организмом и физические принципы, лежащие в основе воздействия излучений на новообразования.*

*Описаны существующие ускорительные системы, позволяющие вырабатывать пучки протонов и ионов для лечения онкологических заболеваний. Выполнено сравнение этих систем с целью выбора наиболее оптимального решения. Показано, что ускорители синхротронного типа, имеющие возможность плавно варьировать энергию пучка, лучше всего удовлетворяют требованиям ионной лучевой терапии.*

*Приведен детальный обзор существующих в мире онкологических центров, осуществляющих лечение онкологии с помощью протонов и более тяжелых ионов. Представлены процедуры подготовки больных к лечению, что является отдельной сложной и крайне важной проблемой.*

*Показана настоятельная необходимость создания таких центров в нашей стране. В заключительной главе изложена хорошо аргументированная концепция создания в Российской Федерации сети ионно-протонных центров лучевой терапии новообразований, которая позволит ежегодно спасать жизни десяткам тысяч наших граждан.*

*Председатель секции «Ядерная энергетика»  
Российской инженерной академии, академик РИА,  
доктор физ.-мат. наук, профессор А.И.Малахов*

# ОГЛАВЛЕНИЕ

ВЗГЛЯД ИНЖЕНЕРА НА ОНКОЛОГИЮ В РОССИИ (вместо предисловия) .....	5
ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ .....	12
1 МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ...16	
1.1 Классификация методов лечения .....	16
1.2 Хирургические методы .....	18
1.3 Химиотерапия .....	21
1.4 Радиационная терапия – возникновение, состав, принцип лечения.....	23
1.5 Радиационная терапия открытыми источниками .....	43
1.6 Нейтрон (фотон) захватная терапия.....	44
1.7 Контактная лучевая терапия.....	44
1.8 Дистанционная лучевая терапия.....	52
1.9 Побочные эффекты при дистанционной лучевой терапии.....	60
2 ИОННО-ПРОТОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ ..63	
2.1 История возникновения и развития.....	63
2.2 Центры ионной (ионно-протонной) терапии .....	66
2.3 Структура и состав центров ионной/ионно-протонной терапии .....	68
2.4 Источники ионов .....	75
2.5 Предускорители .....	84
2.6 Основной ускоритель пучков ионов .....	93
2.7 Альтернативы синхротронам .....	114
3 СВЕРХПРОВОДЯЩИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УСКОРИТЕЛЬ ММО ОИЯИ.....	120
3.1 Предпосылки к созданию .....	120
3.2 Проект медицинского сверхпроводящего синхротрона.....	124

3.3	Оптические свойства кольца .....	126
3.4	Инжекция в кольцо .....	130
3.5	Коррекция частот бетатронных колебаний .....	131
3.6	Коррекция искажения замкнутой орбиты .....	131
3.7	Система коррекции хроматичности .....	132
3.8	Медленный вывод пучка из ускорителя.....	132
3.9	Размещение элементов ускорителя в криостатной системе	133
3.10	Конструкция модуля .....	133
3.11	Перспективы реализации .....	138
4	МЕДИКО-ТЕХНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.....	141
4.1	Системы формирования дозного поля .....	141
4.2	Терапевтические лучевые процедурные .....	159
4.3	Системы планирования лечения.....	170
4.4	Контроль качества создания дозного поля.....	183
5	КОНЦЕПЦИЯ ПРОЕКТА СОЗДАНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ СЕТИ ИОННО-ПРОТОННЫХ ЦЕНТРОВ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ .....	190
5.1	Обоснование необходимости сети федеральных центров ионной лучевой терапии .....	190
5.2	Выбор типов основного оборудования .....	191
5.3	Обоснование количества и локализации федеральных центров ионной лучевой терапии.....	194
5.4	Определение источников финансирования лечения .....	198
5.5	Заключение.....	199
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ И ПУБЛИКАЦИЙ.....	200

# ВЗГЛЯД ИНЖЕНЕРА НА ОНКОЛОГИЮ В РОССИИ (вместо предисловия)

К сожалению, на сегодняшний день причины возникновения онкологических заболеваний однозначно так и не установлены, а уровень заболеваемости в мире устойчиво растет. В 2019 году в мире выявлено более 20 млн. онкологических заболеваний и в том же году онкология стала причиной смерти более 13 млн. человек [1].

В России так же наблюдается рост онкологической заболеваемости, за период с 2013 по 2019 год (рисунок 1) этот рост составил 19,5% [2].



Рисунок 1 Динамика роста числа онкозаболеваний в России

Значительное уменьшение числа вновь выявленных заболеваний в 2020 году по словам академика РАН Каприна А.Д. объясняется [3] сворачиванием программы диспансеризации и раннего выявления, обусловленного пандемией коронавируса COronaVIrus Disease 2019.

Поступательный рост количества онкозаболеваний говорит о том, что противостоять ему должна повышающаяся эффективность системы оказания онкологической помощи, основным показателем действенности которой является выживаемость пациентов.

Согласно официальной статистике в России в 2020 году онкология стала причиной смерти 295910 человек [4], что составило 65,3% (49,3% в 2019 году) по отношению к числу выявленных в том же году онкологических заболеваний и 13,9% от общего числа умерших, уступив только количеству умерших по причине заболевания системы кровообращения (44,2%).

Проблемы снижения смертности от онкологических заболеваний и заболеваний системы кровообращения постоянно находятся в поле зрения российского руководства. Так, в 2018 году Указом Президента Российской Федерации № 204 определена задача снижения смертности к 2024 году от болезней системы кровообращения до **450** случаев на 100 тыс. населения, а от новообразований (в которых более 98% составляют злокачественные онкологические заболевания) до **185** случаев на 100 тыс. населения.

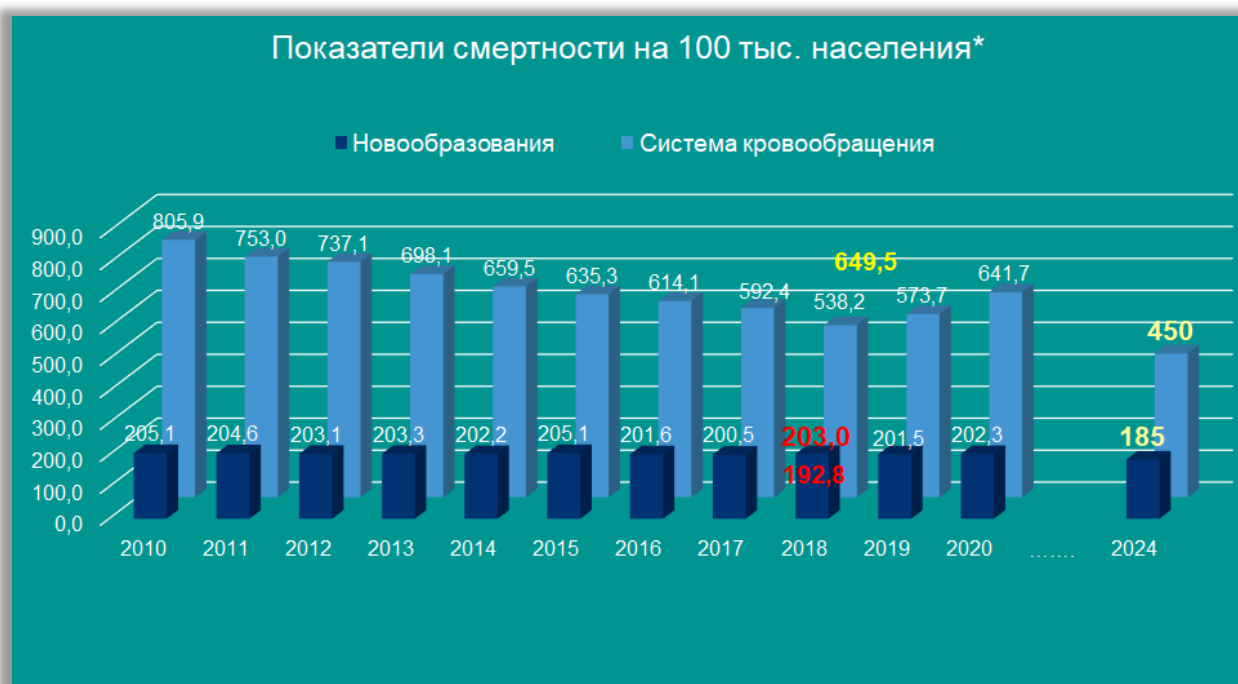


Рисунок 2 Показатели смертности в Российской Федерации от новообразований и заболеваний системы кровообращения.

Отметим, что, если вопросы снижения смертности от заболеваний системы кровообращения решаются вполне успешно, на что указывает достижение уже в 2017 году показателей, установленных Указом Президента от 2012 г. № 598 (592,4 при целевом показателе 649,5, рисунок 2), то смертность от новообразований остается практически на одном уровне (целевой показатель на 2016 год – 192,8, достигнуто 203,0). Последнее объясняется тем, что все меры, направленные на снижение смертности от новообразований, лишь компенсируют рост заболеваемости.

Рост числа онкологических заболеваний обуславливается многими факторами, в т.ч. и увеличением продолжительности жизни, т.к. большая часть



заболеваний выявляются в возрастной группе 60 лет и более. В России на эту возрастную группу приходится порядка 80% заболеваний.

Таким образом мы наблюдаем некий парадокс: с одной стороны, снижение смертности от заболеваний системы кровообращения ведет к увеличению продолжительности жизни, с другой стороны это увеличивает количество онкозаболеваний.

Надо подчеркнуть, что увеличение числа заболевших онкозаболеваниями обуславливается не только ростом продолжительности жизни населения, но и тем, что увеличивается число заболевших и возрастной группе менее 50 лет и среди детей. И такая тенденция наблюдается во всех экономически развитых странах.

Возникает вопрос: а возможно ли существенное снижение смертности от новообразований?

Для получения ответа обратимся к сравнению статистик заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований за 2019 год между Россией [3] и США [5] (таблица 1).

Таблица 1 Сравнительная характеристика состояния онкологической заболеваемости в России и США

Показатели	Россия	США
Численность населения, постоянных жителей, млн.	146,8	327,9
Выявлено случаев онкозаболеваний в пересчете на 100 000 населения	436,3	515,0
Умерло от онкозаболеваний в пересчете на 100 000 населения	201,5	183,2
Доля умерших по отношению к количеству заболевших	45,1%	35,6%

Почему приведено сравнение именно с США? Дело в том, что в США тратится наибольший объем средств на развитие лечебно-диагностической базы онкоучреждений и потому в США сегодня наибольшее количество высокотехнологичного оборудования на 1 млн. населения [6].

Так, если в России, на 1 млн. населения приходится 1 радиотерапевтический центр, то в Европе это число уже составляет – 2,5, а в США – 8 центров на 1 млн. населения.

В России по состоянию на 2018 год на 1 млн. населения приходилось 0,5 установок позитронно-эмиссионной томографии (причем большинство из

них расположено в Москве), в то время как в ведущих европейских государствах на 1 млн. населения этот показатель составляет более 1 установки и в США – более 2.

Из таблицы 1 следует, что несмотря на то, что в 2019 году выявлено онкозаболеваний на 100 000 населения в США на четверть больше, чем в России, смертность от онкозаболеваний в США оказалась ниже.

Разница в показателях таблицы 1 между Россией и США объясняется не только количественными характеристиками оснащенности лечебно-диагностической базы, но и использованием передовых технологий лечения онкобольных. К таким технологиям, в частности, относятся технологии протонной или ионной лучевой терапии.

По состоянию на октябрь 2021 года [7] (таблица 2) в США эксплуатировался 41 клинический центр протонной терапии.

В России в 2016 году введена в эксплуатацию установка протонной терапии в Научном медицинском исследовательском центре Минздрава России [8] (г. Обнинск, Калужской обл.), а в 2017 году введен в тестовую эксплуатацию 1-й частный клинический центр протонной терапии в России в Медицинском институте им. Березина Сергея (г. Санкт-Петербург). В 2019 году введен в эксплуатацию клинический центр протонной терапии Федерального медико-биологического агентства в г. Дмитровград, Ульяновской области. Формально, с учетом экспериментального центра протонной терапии в ММО ОИЯИ (г. Дубна, Московская обл.) по количеству центров в таблице 2 Россия занимает 8 место, однако если сравнивать по количеству пролеченных пациентов, Россия переместится в конец второго десятка.

Нельзя не отметить, что сегодня технологии протонной лучевой терапии уже не самые эффективные. Более эффективной лучевой технологией лечения новообразований является ионная терапия. Как видно из таблицы 2, лидером по количеству центров ионной терапии является Япония, в которой реализуется программа по созданию сети из 7 центров ионной и 19 центров протонной терапии.

Важным является то, что почти все центры ионной терапии реализуют также и терапию протонными пучками. Последнее позволяет в случае необходимости применять не только ионную, но и протонную терапию.

Тот факт, что число центров ионной терапии в разы уступает числу центров протонной терапии, объясняется исключительно тем, что стоимость строительства ионного центра до недавнего времени значительно превышала стоимость строительства протонного центра, т.к. в первом ускорительное оборудование по размерам больше, а также требуется большая радиационно-биологическая защита.

Таблица 2 Количество эксплуатируемых и строящихся центров ионной и протонной терапии в мире по состоянию на 01.01.2022.

Государство		Клинические центры лучевой терапии			
		Эксплуатируемые		Строящиеся	
		Ионные <sup>1</sup>	Протонные	Ионные	Протонные
1.	<b>Япония</b>	<b>6</b>	<b>17</b>	1	2
2.	Германия	2	3	0	
3.	Китай	2	1	1	9
4.	Италия	1	2	0	0
5.	Австрия	1	0	0	0
<b>6.</b>	<b>США</b>	0	<b>41</b>	0	<b>5</b>
7.	Великобритания	0	5	0	2
<b>8.</b>	<b>Россия</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
9.	Франция	0	3	1	0
10.	Нидерланды	0	3	0	1
11.	Южная Корея	0	2	2	0
12.	Тайвань	0	2	1	2
13.	Испания	0	2	0	1
14.	Дания	0	1	0	0
15.	Индия	0	1	0	2
16.	Польша	0	1	0	1
17.	Чехия	0	1	0	1
18.	Швейцария	0	1	0	1
19.	Швеция	0	1	0	1
20.	ЮАР	0	1	0	0
21.	Иран	0	0	1	0
22.	Норвегия	0	0	0	2
23.	Сингапур	0	0	0	2
24.	Канада	0	0	0	1
25.	Бельгия	0	1	0	1
26.	ОАЭ	0	0	0	1
27.	Саудовская Аравия	0	0	0	1
28.	Таиланд	0	0	0	1
29.	Республика Словакия	0	0	0	1
30.	Австралия	0	0	0	1
31.	Аргентина	0	0	0	1
<b>Итого:</b>		<b>12</b>	<b>92</b>	<b>6</b>	<b>31</b>

<sup>1</sup> Ионные и ионно-протонные

Однако сегодня, оценивая, например, опыт строительства центра ионно-протонной терапии MedAustron в Австрии, можно констатировать, что эта разница снизилась до 10%-20% [9]. Удешевить строительство удалось за счет отказа от системы 3-координатной ротационной системы доставки ионного пучка и использования в радиационных процедурных 7-координатной системы позиционирования пациента. Кроме того, определенную экономию средств дало применение инновационных технологий в обеспечении радиобиологической защиты.

Общепризнанно, что как вид лечения ионная лучевая терапия более предпочтительна, чем протонная лучевая терапия, по следующим причинам.

Прежде всего, ионный пучок более эффективен благодаря большей передаваемой энергии в районе мишени (опухоли) и отличному от действия протонов механизму воздействия на онкологические клетки. Кроме того, пучки ионов меньше рассеиваются и потому имеется возможность создавать дозные поля строго по границам опухоли. Все это позволяет уменьшить общую дозу облучения и, естественно, существенно снизить постлучевые осложнения. Кроме того, более высокая эффективность ионных пучков, позволяет в среднем в три и более раз уменьшить количество процедур облучения по сравнению с протонными пучками. Последнее значит, что ионная терапия позволяет лечить в три и более раз больше пациентов, чем протонная терапия.

Еще одним чрезвычайно важным преимуществом ионной лучевой терапии по сравнению с протонной и тем более другими видами лучевой терапии (за исключением нейтронной лучевой терапии) является то, что при ионной терапии практически не наблюдается влияние такого явления, как радиорезистентность (невосприимчивость опухоли к ионизирующему излучению).

Все перечисленные выше преимущества ионной лучевой терапии определяют первоочередные типы опухолей при ее применении. К таким опухолям относятся радиорезистентные, особенно неоперабельные, глубоко расположенные опухоли, в т.ч. находящиеся вблизи радиочувствительных жизненно важных органов (головной мозг, позвоночник, сердце). Очень важной целевой группой ионной лучевой терапии являются педиатрические опухоли, т.к. детский организм обладает повышенной радиочувствительностью.

В целом, опираясь на соответствующие исследования [10,11], можно подсчитать, что **ионная и протонная лучевая терапия в России может быть единственным эффективным способом лечения для ориентировочно 36 000 пациентов ежегодно**. Однако учитывая то, что применение ионной терапии, как отмечено выше, по сравнению с протонной терапией

позволяет лечить примерно в три раза больше пациентов, указанное количество пациентов целесообразно считать целевым потоком для центров ионной терапии в России.

Надо подчеркнуть, что упомянутые выше 36 000 пациентов составляют более 12% от умерших в 2020 году в России онкобольных и потому создание условий, при которых у таких онкобольных появится возможность вылечиться, - является важной социальной задачей федерального уровня.

Исходя из всего вышеизложенного рабочей группой Российской Инженерной Академии и **предлагается создание в России Сети Федеральных Центров ионной лучевой терапии** (более подробно в разделе 5 книги).

## ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

<b>Гр</b>	- Грэй, единица измерения поглощенной дозы излучения
<b>ВТСП-2</b>	- высоко температурный сверхпроводник второго поколения
<b>ВЧ</b>	- высокая частота, область радиочастот от 3 до 300 МГц
<b>ДНК</b>	- дезоксирибонуклеиновая кислота
<b>ДР</b>	- двухнитевые разрывы
<b>ИИ</b>	- ионизирующее излучение
<b>КТ</b>	- компьютерная томография, компьютерный томограф
<b>ЛБВ</b>	- лампа бегущей волны
<b>ЛПЭ</b>	- линейная передача энергии
<b>МЛЭ</b>	- модель локального эффекта
<b>МРТ</b>	- магниторезонансная томография, магниторезонансный томограф
<b>МэВ</b>	- Мега электрон Вольт
<b>ОБЕ</b>	- относительная биологическая эффективность
<b>ПЛИС</b>	- программируемая логическая интегральная схема
<b>ПЛК</b>	- программируемый логический контроллер
<b>ПЭТ/КТ</b>	- позитронно-эмиссионная/компьютерная томография, позитронно-эмиссионный/компьютерный томограф
<b>РМЖ</b>	- рак молочной железы
<b>РНК</b>	- рибонуклеиновая кислота
<b>РНТ</b>	- радионуклидная терапия
<b>РФП</b>	- радиофармпрепараты
<b>СВЧ</b>	- сверхвысокая частота, область радиочастот от 300 МГц до 300 ГГц
<b>ЭСИС</b>	- электронно-струнный ионный источник
<b>АССIL</b>	- Advanced Compact Carbon Ion Linac, усовершенствованный компактный углеродно-ионный линейный ускоритель
<b>AG-CST</b>	- alternating gradient Canted-Cosine-Theta, переменный градиент и наклонный косинус тэта
<b>APFIN</b>	- Interdigital H-mode structure with alternative phase focusing, ускоритель с переменнo-фазовой фокусировкой (ГОСТ Р 52103-2003)
<b>BCR</b>	- Breath-controlled rescanning, сканирование с контролем дыхания
<b>БЕС</b>	- Buck Engineering and Consulting GmbH
<b>Bevalac</b>	- ускорительный комплекс тяжелых ионов в Лоуренс Беркли Национальной Лаборатории, выведен из эксплуатации в 1993 году.

<b>BNL</b>	- Brookhaven National Laboratory, Брукхейвенская национальная лаборатория
<b>CABOTO</b>	- CARbon BOoster for Therapy in Oncology, углеродный ускоритель для онкологической терапии
<b>CCL</b>	- Coupled-Cavity Linac, линейный ускоритель со связанными резонаторами
<b>DBA</b>	- Doable Band Achromat, ахроматическая линза с двойным изгибом
<b>DICOM</b>	- Digital Imaging and Communications in Medicine, формат цифровой визуализации и передачи в медицине
<b>DKFZ</b>	- Deutsches KrebsForschungsZentrum, Германский центр исследования рака
<b>DTL</b>	- drift tube linac, линейный ускоритель с дрейфовыми трубками
<b>ECR, EC-RIS</b>	- electron cyclotron resonance ion source, источник ионов с электронным резонансом
<b>i-Rock</b>	- Ion-beam Radiation Oncology Center in Kanagawa, центр ионной онкологии в г. Канагаа, Япония
<b>INFN</b>	- Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Национальный институт ядерной физики Италии
<b>IMP</b>	- Institute of Modern Physics, Институт современной физики Китайской академии наук
<b>IMRT</b>	- intensive modulated radiotherapy, интенсивно-модулированная радиотерапия
<b>IH</b>	- Interdigital H-mode structure, встречно-штыревая структура H-моды
<b>IPNS</b>	- Intense Pulsed Neutron Source, интенсивный импульсный источник нейтронов
<b>IONTRIS</b>	- ION TReatment Integrated Systems, комплект оборудования для ионной терапии компании Siemens AG
<b>iRCMS</b>	- ion Rapid Cycling Medical Synchrotron, ионный быстрый циклический медицинский синхротрон
<b>FDA</b>	- Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США
<b>FFAG</b>	- Fixed Field Alternate Gradient accelerator, ускоритель с фиксированным полем управляемого градиента
<b>FODO</b>	- Focusing(F)-Drift(O)-Defocusing(D)-Drift(O) cell, ячейка фокусировки-дефокусировки с дрейфовыми промежутками
<b>FODOF</b>	- Focusing(F)-Drift(O)-Defocusing(D)-Drift(O)- cell, ячейка фокусировки-дефокусировки с дрейфовыми промежутками

<b>GHMC</b>	- Gunma University Heavy-ion Medical Center, Ионный медицинский центр при университете г. Гумна, Япония
<b>GSJ</b>	- Gesellschaft für Schwerionenforschung, Общество по исследованию тяжелых ионов, г. Дармштадт, Германии
<b>HIBMC</b>	- Hiogo Ion Beam Medical Center, Медицинский ионный центр г. Хиого, Япония
<b>HIMAC</b>	- Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba, Медицинский ускорительный центр тяжелых ионов в г. Чиба, Япония
<b>HIT</b>	- The Heidelberg Ion Therapy Center, Ионный терапевтический центр в г. Гельдерберге, Германия
<b>HIRFL-CSR</b>	- Heavy Ion Research Facility in Lanzhou-Cooler Storage Ring, ускорительный комплекс тяжелых ионов в IMP
<b>LEBT</b>	- low energy beam transportation, линии транспортировки пучка низкой энергии
<b>LINAC</b>	- linear particle accelerator, линейный ускоритель частиц
<b>LhARA</b>	- Laser-hybrid Accelerator for Radiobiological Applications, лазерный гибридный ускоритель для радиобиологического применения)
<b>MIT</b>	- Marburger Ionenstrahl-Therapiezentrum, Центр терапии ионным облучением г. Марбург, Германия
<b>NC</b>	- normal conductivity, нормальная проводимость
<b>NIMMS</b>	- Next Ion Medical Machine Study, Группа по исследованию перспективных ионных медицинских ускорителей
<b>NIRS</b>	- The National Institute of Radiological Sciences, Национальный институт радиологических исследований, Япония
<b>NRoCK</b>	- Nordeuropäische Radioonkologische Zentrum Kiel, Североевропейский радио онкологический центр г. Киль, Германия
<b>PAMELA</b>	- Particle Accelerator for Medical Applications, ускоритель частиц для медицинского применения
<b>PARTNER</b>	- Particle Training Network for European Radiotherapy, программа ЕС поддержки исследований в радиотерапии
<b>PATRO</b>	- Particle Accelerator for Therapy, Radiology and Oncology, ускорительный комплекс, в составе центра ионной терапии HIBMC
<b>PIMMS</b>	- Proton-Ion Medical Machine Study, Группа по исследованию протонно-ионных медицинских ускорителей
<b>PSI</b>	- Paul Scherrer Institute, Пауль Шерер Институт, Швейцария
<b>PTC-Marburg</b>	- Particle Therapy Center Marburg, синоним для MIT



<b>QST-NIRS</b>	- Quantum Science and Technology at NIRS, Квантовая наука и технология в NIRS
<b>RBE</b>	- relative biological effectiveness, ОБЕ
<b>RF</b>	- radio frequency, радиочастота,
<b>RF-KO</b>	- RF-knockout extraction, вывод частиц посредством ВЧ-квадруполья
<b>RFQ</b>	- radio frequency quadrupole, согласно ГОСТ Р 52103-2003: ускоритель с пространственно-однородной квадрупольной фокусировкой
<b>RGF</b>	- ridge filter, гребенчатый фильтр
<b>RSF</b>	- range shifter, переключатель глубины
<b>SC</b>	- superconductivity, сверхпроводимость
<b>SEEI-IST</b>	- The South East European International Institute for Sustainable Technologies, Юго-Восточный Европейский Международный институт Устойчивых Технологий
<b>SIS</b>	- SchwerIonenSynchrotron, синхротрон для ускорения тяжелых ионов в GSI
<b>ShaPHIH</b>	- Shanghai Proton & Heavy Ion Hospital, г. Шанхай, Китай
<b>SSR</b>	- Slice-by-slice rescanning, пошаговое повторное сканирование
<b>SXR</b>	- sextuple resonator, секступольный резонатор
<b>TRiP</b>	- Treatment planning for particles, Планирование лечения частицами
<b>TWTA</b>	- traveling-wave tube amplifier
<b>SCC</b>	- резонатор с боковой связью
<b>NICA</b>	- Nuclotron-based Ion Collider fAcility, установка ионного коллайдера на базе нуклотрона
<b>MWPC</b>	- multi wire proportional counter, много проводной пропорциональный счетчик
<b>Virtuos</b>	- Virtual radiotherapy simulator, Виртуальный симулятор радиотерапии
<b>ZGS</b>	- Zero Gradient Synchrotron, синхротрон с нулевым градиентом

# 1 МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

## 1.1 Классификация методов лечения

В настоящее время существует три основные группы методов лечения злокачественных новообразований: хирургическое лечение, химиотерапия и радиационная терапия. Всем этим группам методов присущи свои достоинства и недостатки (таблица 1.1). Более подробно о представленных методах будет изложено ниже, сейчас же необходимо отметить, что современная онкология, как правило, использует различные сочетания этих методов. Так, перед хирургическим вмешательством пациента часто подвергают воздействию лучевой терапии с незначительной дозой для угнетения клеток опухоли и тем самым снижая вероятность постоперационного метастазирования. Для этой же цели после проведения операции назначается курс химиотерапии.

Таблица 1.1 Сравнение методов лечения злокачественных новообразований

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ	ПРЕИМУЩЕСТВА	НЕДОСТАТКИ
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	+ Самый доступный вид лечения	- Возможен только на стадии II и последующих - Высокая вероятность образования вторичных опухолей. Высокая травматичность
ХИМИОТЕРАПИЯ	+ Простота в применении	- Снижение эффективности за счет быстрой привыкаемости организма к химиопрепаратам - Токсичное влияние на организм
РАДИАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ		
● Конвенциональная дистанционная лучевая терапия (ускорители, источники излучения)	+ Лечение широкого спектра локализаций опухолей + Эффективно при не глубоком расположении опухоли	- Высокая лучевая нагрузка на здоровые ткани, вызывающая побочные эффекты - Рецидивы
● Контактная лучевая терапия	+ Эффективное лечение гинекологических видов рака и рака предстательной железы	- Ограниченное число локализаций - Травматичен
● Радионуклидная терапия	+ Один из видов систематической терапии, направленный на лечение определенных видов онкологических заболеваний	- Локализация применения ограничена
● Нейтрон захватная терапия	+ Минимальное облучение здоровых тканей	- Сложности получения потока тепловых и эпителиевых нейтронов. - Высока токсичность радиочувствительных медикаментов
● Нейтронная терапия	+ Лечение радиорезистентных опухолей	- Применяется только в сочетании с другими методами лучевой терапии
● Ионно-протонная терапия	+ Высокоточное облучение опухолей без повреждения здоровых тканей + Высокоэффективное лечение опухолей, близко расположенных к критическим органам, в том числе радиорезистентных	- Высокие требования к качеству планирования лечения

Кроме указанных в таблице 1.1 в настоящее время в онкологии получают распространение иммунотерапия и гормональная терапия, которые пока не используются в клинической практике как самостоятельные методы лечения онкозаболеваний и поэтому дальше не рассматриваются.

Сравнивая различные методики лечения, нельзя не учитывать экономические аспекты их применения. И это не только содержание персонала и оборудования, стоимость лекарств, но и стоимость нахождения пациента в лечебном учреждении, а также его наблюдение после выписки. В данном аспекте интересным является сравнение относительной стоимости различных методов лечения онкологических заболеваний (таблица 1.2) [12].

Таблица 1.2 Сравнение относительной стоимости видов лечения

ВИДЫ ЛЕЧЕНИЯ	Относительная средняя стоимость лечения
Средняя цена лечения	1,0
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	0,87
ХИМИОТЕРАПИЯ	2,27
РАДИОТЕРАПИЯ	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Конвенциональная дистанционная лучевая терапия (ускорители, источники излучения)</li> </ul>	0,51
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Контактная лучевая терапия</li> </ul>	0,48
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Радионуклидная терапия</li> </ul>	0,43
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Нейтронная терапия</li> </ul>	0,52
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ионная / протонная терапия</li> </ul>	0,85 / 1,55

Для нас важным в таблице 1.2 является сравнение ионной и протонной терапии с другими методами лечения.

Из таблицы видно, что протонная терапия уступает по стоимости только химиотерапии. Это обусловлено высоким энергопотреблением оборудования и достаточно большим количеством проводимых процедур в ходе лечения одного пациента. В тоже время, стоимость ионной терапии не превышает стоимость хирургического лечения.

Такой в определенной степени контраст между протонной и ионной лучевыми методами терапии объясняется просто: несмотря на то, что энергопотребление при ионной лучевой терапии ощутимо выше, чем при протонной лучевой терапии, благодаря существенно меньшему количеству процедур (рисунок 1.1) стоимость ионной терапии почти в 2 раза ниже протонной.

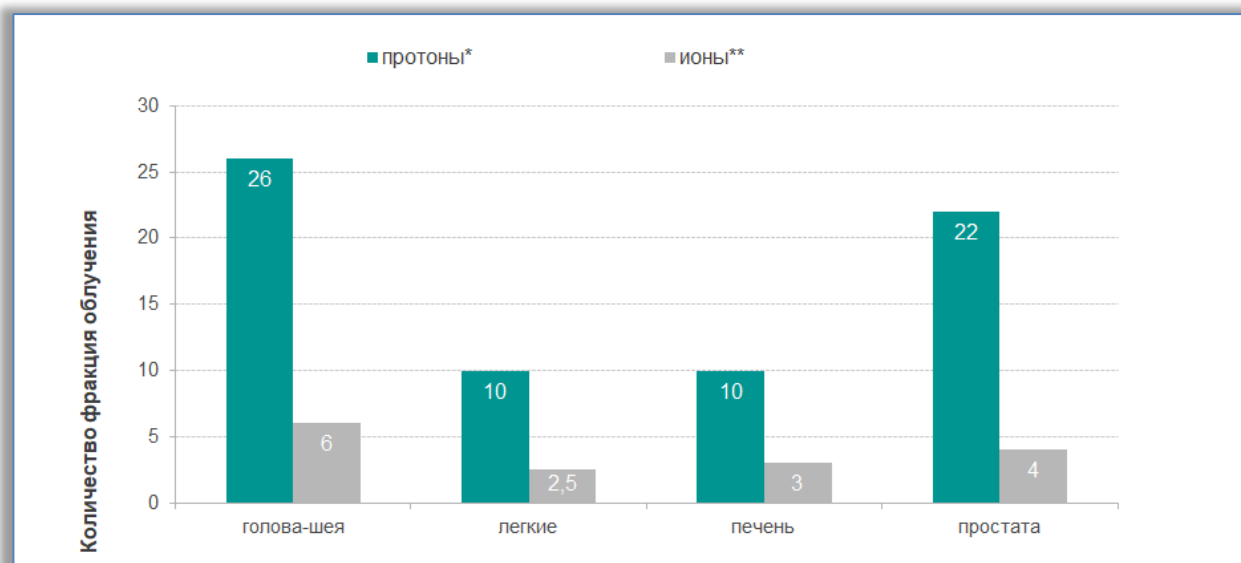


Рисунок 1.1 Среднее количество фракций облучения при терапии протонными и ионными пучками

В заключение необходимо подчеркнуть, что подавляющее большинство случаев применения лучевой терапии (в основном конвенциональной дистанционной) осуществляется в комбинации с хирургическими методами и/или химиотерапией, а потому в следующих разделах сначала рассмотрим суть и историю развития хирургических методов и химиотерапии, и только после этого перейдем непосредственно к лучевой терапии.

## 1.2 Хирургические методы

История применения хирургии при лечении опухолей насчитывает более трёх тысяч лет. Об этом говорит т.н. Папирус Эдвина Смита [13], являющийся, по мнению исследователей, наставлением по полевой хирургии и в котором изложены, в том числе, методики оперативного удаления опухолей [14]. Папирус датирован 1600 годом до нашей эры и содержит, кроме прочего, описание рака молочной железы (РМЖ) и способа удаления пораженных тканей посредством прижигания.

Надо заметить, что РМЖ и сегодня является самым распространенным онкозаболеванием у женщин и достигает 30% от всех случаев злокачественных новообразований.

Видный греческий врач и хирург Аленус (Клаудеус) Галенус [15] (рисунок 1.2), сегодня более известный по имени Гален, ввел в обиход название *oncos* (греческое: *опухоль*), откуда сегодня мы пользуемся термином *онкология* или «наука об опухоли».

Онкологических больных Гален рассматривал как неизлечимых и писал, например, о РМЖ, что ее полностью можно удалить только на ранней стадии.



Рисунок 1.2 Гален из Пергамона (сентябрь 129 года – 210 год)

В то время хирургия была очень примитивной, операции проводились с большой потерей крови и большим количеством других осложнений.

Только после 1846 года, когда стала доступной анестезия, хирургические методы лечения, в т.ч. и онкологических заболеваний, получили быстрое развитие, а следующие 100 лет называют Веком хирургии.

Особо выделяются за вклад в развитие хирургии рака три хирурга:

Христиан Альберт Теодор Бильрот (26.04.1829 – 06.02.1894) — немецкий (австрийский) хирург, основоположник современной абдоминальной хирургии, внёс значительный вклад в модернизацию хирургического образования;

Вильям Сэмпсон Хендли (12.04.1872 – 18.03.1962) – английский хирург-онколог, обнаружил, что основное расширение рака молочной железы связано с лимфатикой, и ввел в обиход термин «Лимфатическое проникновение», много сделал для продвижения знаний о патологии и терапии рака;

Уильям Стюард Холстед (23.09.1852 – 07.09.1922) — американский хирург, который подчеркнул роль строгой асептики во время хирургических процедур, был поборником новых открытых анестетиков и изобрел несколько новых операций, в том числе радикальную мастэктомию для рака груди, ввел в практику обязательное применение медицинских перчаток врачами и медицинскими сестрами.

За прошедшее столетие технология хирургического лечения неузнаваемо изменилась. Сегодня врачи используют оптоволоконные инструменты с миниатюрными видеокамерами, позволяющими заглянуть внутрь тела. Хирурги могут оперировать с помощью специальных хирургических инструментов через узкие трубки, которые вводятся внутрь через небольшие разрезы на коже. Эти инструменты можно использовать как для осмотра, так и для манипуляций внутри брюшной полости (лапароскопическая хирургия) или грудной клетки (торакоскопическая хирургия). Подобный инструмент, эндоскоп, используют для удаления некоторых опухолей в толстой кишке, пищеводе или мочевом пузыре, вводя их внутрь через естественные отверстия тела, такие как рот или анус.

Разрабатываются и уже используются менее инвазивные способы разрушения опухолей без хирургического удаления. В криохирургии (также называемой криотерапией или криоабляцией) используется спрей жидкого азота или очень холодный зонд для замораживания и уничтожения аномальных клеток. Лазеры применяются для прорезывания ткани (вместо скальпеля) или для испарения (сжигания и разрушения) раковых образований шейки матки, гортани, печени, прямой кишки, кожи и других органов. При радиочастотной абляции радиоволны передаются через небольшую антенну, помещенную в опухоль, и убивают раковые клетки, нагревая их.

Одним из способов снижения вероятности постоперационных рецидивов является применение в ходе операционного вмешательства так называемой интраоперационной лучевой терапии. Суть заключается в следующем: после удаления опухоли оставшееся ложе облучается пучком электронов, имеющих ограниченную глубину проникновения. Метод позволяет уменьшать объем удаляемых тканей.

Впервые метод интраоперационной лучевой терапии был применен в 1905 году доктором Карлом Бекон (04.04.1856 – 09.07.1911) [16]. Для лечения неоперабельной опухоли желудка были вскрыты ткани и больной был перевезен в отделение рентген-терапии, где ежедневно в течение 7 дней осуществлялись лучевые процедуры. Рана была закрыта через 20 суток после операции. В последующем пациенту еженедельно в

течение 15 месяцев проводилась дистанционная лучевая рентгенотерапия. Причина, по которой К. Бек применил такой метод, заключалась в том, что имевшиеся в то время рентгеновское оборудование не позволяло создавать требуемое дозное поле в глубоко расположенных опухолях, поэтому, как К. Бек написал в своей статье: «Если гора не идет к Магомеду, то Магомед идет к горе. Другими словами, если луч трубки (рентгеновской. Авт.) не достигает глубоко расположенной структуры, то структура должна быть приближена к трубке».

И только в 1940 году появилась публикация, описывающая применение интраоперационной лучевой терапии совместно с удалением опухоли [17]. Авторы публикации Ж.Т. Пак и Э.М. Ливенгстон описали лечение рака мочевого пузыря, при котором сначала опухоль была уменьшена до толщины стенки мочевого пузыря, а после этого было осуществлено облучение оставшейся части опухоли.

Началом применения современных технологий интраоперационных технологий связывают с именем Митсуюки [18], который в клинике университета в г. Киото, Япония, создал малогабаритную установку, генерирующую пучок электронов. Установка применялась непосредственно в операционной. Это позволяло облучать пациента прямо на операционном столе.

### *1.3 Химиотерапия*

Химиотерапия представляет собой основной тип медикаментозного лечения рака. Существует ряд других методов лечения, которые, строго говоря, также являются химиотерапевтическими, как например упомянутые выше гормональная терапия и иммунотерапия, но термин "химиотерапия" специфически означает лечение цитотоксическими средствами, т.е. нарушающими процесс деления раковых клеток.

При проведении сеансов химиотерапии препараты вводят в кровяное русло, где они циркулируют по всему организму. В этом состоит огромное преимущество химиотерапии перед другими методами лечения рака. Часто не удастся удалить все раковые клетки посредством хирургического вмешательства или радиотерапии, которые являются местными методами, т.е. их действие направлено лишь на какой-то один конкретный участок организма. Это объясняется тем, что некоторое число клеток может отделиться от первичной опухоли и по кровотоку попасть в ту или иную часть организма, где начнется их рост и образуются вторичные опухоли или метастазы. Поскольку химиотерапевтические препараты перемещаются тем же путем, они могут поразить эти отдаленные клетки и вторичные опухоли в любом участке организма.

История создания специальных химиотерапевтических препаратов лечения онкологических заболеваний весьма любопытна и вполне заслуживает, чтобы на ней остановиться более подробно.

Эта история связана с бомбардировкой 02.12.1943 авиацией Германии итальянского порта Бари на юге Италии [19]. Порт использовался армиями США и Великобритании для доставки грузов обеспечения войск, высадившихся в Италии. На одном из грузовых судов США, находившихся в это время в порту (судно «Джон Харвей» типа Либерти), находилось 2000 боеприпасов с отравляющим химическим веществом иприт (горчичный газ) [20].

Надо заметить, что факт наличия отравляющего вещества на «Джоне Харвей» скрывался правительствами США и Великобритании вплоть до 1959 года [21].

В результате подрыва указанного судна из части боеприпасов иприт вытек в воду, где смешался с вытекшими из других судов нефтепродуктами. Моряки с разбитых судов, находящиеся в воде, покрылись этой масляной смесью. Спасенные из воды были отправлены в госпиталь, где начали проявляться симптомы отравления ипритом. Всего пострадало 628 человек военного персонала, 28 из которых в течение месяца умерли.

Исследование тканей умерших показало, что в результате воздействия иприта произошло глубокое лимфоидное и миелоидное подавление.

Последнее явилось отправной точкой исследований этого свойства иприта двумя фармакологами из Йельской медицинской школы Луиса Санфорда Гудмана (27.08.1906 – 19.11.2000) и Альфреда Зака Гилмана (05.02.1908 – 13.01.1984). Сам по себе иприт был не стабилен как соединение. Поэтому Гудман и Гилман заменили в соединении азот на серу, что придало иприту стабильность [22]. После этого начались исследования по лечению лимфомы. В это же время было осуществлено первое применение препарата больному с неходжкинской лимфомой и тяжелой обструкцией дыхательных путей [23]. При приеме препарата одновременно пациент принял антидот против иприта. Это было сделано для снижения токсичности препарата.

За последующие десятилетия химиотерапия получила большое развитие. Разработаны методики лечения. Обычно лечение длится от одного до нескольких дней, затем делают перерыв на несколько недель. В это время восстанавливаются нормальные клетки организма, тогда как раковые клетки часто восстанавливаются очень незначительно. Последующие циклы медикаментозного лечения направлены на дальнейшее разрушение раковых клеток, в то время как нормальные клетки будут непрерывно восстанавливаться.



Необходимо отметить, что незначительное количество типов рака излечимы посредством только химиотерапии. Для большинства же видов рака это пока невозможно, и медикаментозное лечение в таких случаях проводят в целях контроля за развитием заболевания и его сдерживания, а также для облегчения симптомов.

Основная причина, объясняющая, почему с помощью химиотерапевтических методов нельзя излечивать большинство видов рака, заключается в том, что раковые клетки приобретают устойчивость к препаратам, либо они обладают частичной или полной устойчивостью к ним с самого начала. Например, если при каком-либо раке 99% клеток чувствительны к лекарствам, химиотерапия позволит устранить 99% поражения, но не окажет никакого влияния на оставшийся 1% клеток, которые продолжают расти. Устойчивость к лечебным препаратам и неполное разрушение раковых клеток являются важнейшими препятствиями к повышению эффективности лечения и стали предметом интенсивных научных исследований.

Одним из способов повышения эффективности применения химиотерапии является её комбинирование с методами лучевой терапии [24].

#### *1.4 Радиационная терапия – возникновение, состав, принцип лечения*

Под термином «радиационная терапия» принято понимать совокупность методов воздействия ионизирующим пучком на пораженные живые ткани, в т.ч. злокачественные и доброкачественные новообразования.

Днем начала применения радиотерапии в онкологии многие считают [25] 29.01.1896. В этот день в г. Чикаго, в лаборатории, в которой проводились эксперименты с первой в США рентгеновской трубкой, физиком Эмилем Груббе (рисунок 1.3) была осуществлена первая процедура облучения рентгеновским пучком неоперабельной опухоли IV степени левой груди у пациентки г-жи Розы Лии.

Параллельно Э. Груббе провел сеанс радиотерапии еще одному пациенту - г-ну А. Карру, у которого была диагностировано язвенное поражение правой щеки с распространением на шею.



Рисунок 1.3 Эмиль Герман Груббе (01.01.1875 - 26.03.1960) [26]

Облучение обоих пациентов производилось в течении месяца сеансами с интенсивностью 1 Гр/день. Г-жа Лии приняла 18 сеансов, а г-н Карр - 21.

Надо сказать, что некоторые источники [27] отдают приоритет начала применения методов лучевой терапии Леопольду Фрейду (05.04.1868 – 07.01.1943).

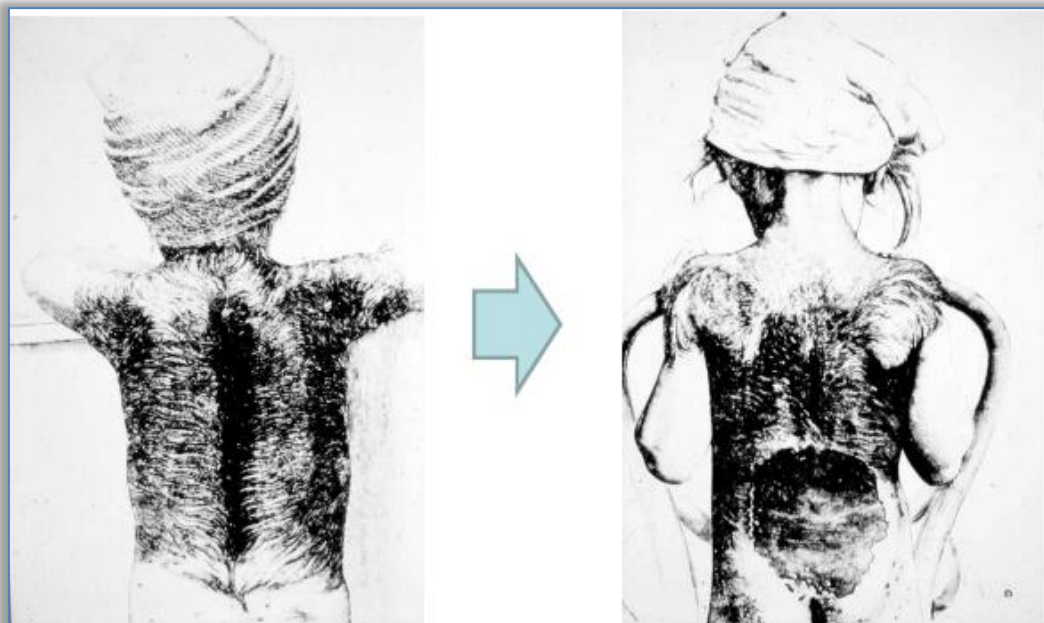


Рисунок 1.4 Фотографии до и после лечения Л. Фрейд кожного заболевания *melanocytic nevus* у 5-летней пациентки [28]

В 1896 году 24 ноября [29] Л. Фрейд в Медицинском университете в Вене применил рентгеновский пучок для лечения у 5-летней пациентки кожного заболевания *melanocytic nevus* длиной 36 см (рисунок 1.4). После успешной эпиляции рентгеновская язва сохранялась в течение примерно 6 лет, но пациентка была признана вылеченной в 1902 году, когда остался только шрам. Пациентка наблюдалась до возраста 75 лет. В целом она была здорова, но жаловалась на боли в спине.

Сегодня радиационная терапия - распространенный метод лечения рака как сам по себе, так и во многих случаях не только в сочетании с химиотерапией, но и в сочетании с хирургическими вмешательствами. Считается [30], что в радиационной терапии нуждаются более 2/3 онкобольных.

Для того, чтобы понять, что объединяет термин «радиационная терапия», обратимся к рисунку 1.5.



Рисунок 1.5 Составные части Радиационной терапии

Из рисунка видно, что радиационная терапия принципиально подразделяется на три части: радиационная терапия открытыми источниками

излучения, радиационная терапия закрытыми источниками излучения и комбинированный метод, использующий как открытые источники, так и закрытые и именуемый нейтрон (фотон) захватной терапией.

Все указанные методы лечения объединяет механизм воздействия на больную клетку.

### *Механизм воздействия радиационной терапии*

Суть радиационной терапии онкологических заболеваний состоит в контролируемом воздействии ионизирующего излучения на онкологические клетки, вызывающем гибель последних, и замещении их здоровыми клетками.

В качестве примера на рисунке 1.6 [31] показан результат лечения сакральной хондромы путем воздействия на неё пучком ионов  $^{12}\text{C}^{6+}$ . В результате воздействия ионизирующего излучения произошла практически полная резорбция опухоли и ее замещение здоровыми тканями.

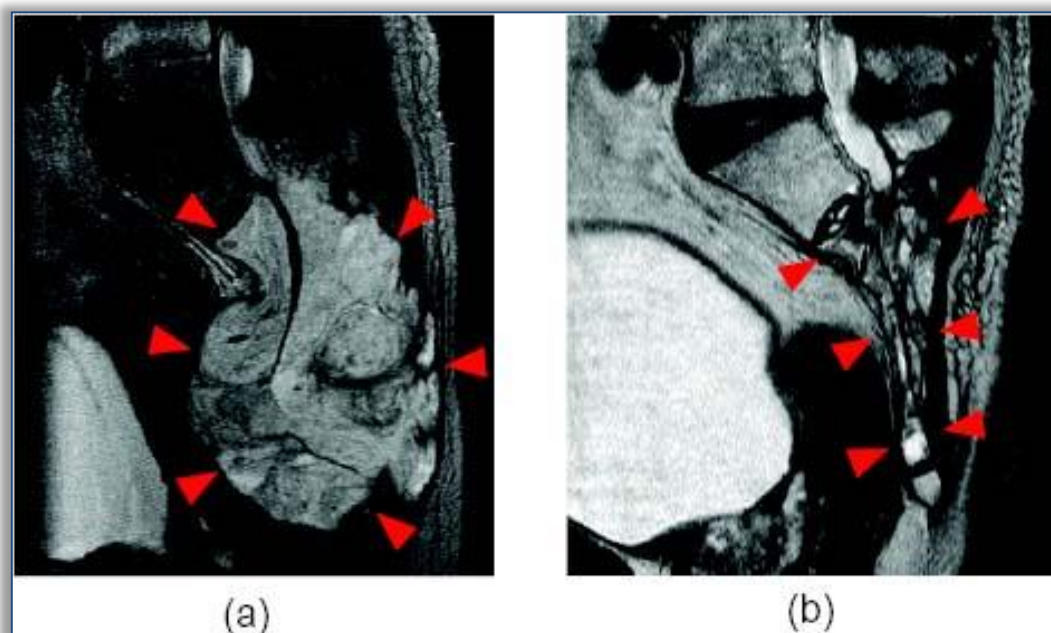


Рисунок 1.6. Сакральная хондрома до лечения (a) и через 3 года после лечения пучком ионов  $^{12}\text{C}^{6+}$  (b)

Воздействие ионизирующего излучения на ткани, в результате чего они разрушаются, происходит, в основном, благодаря двум различным механизмам.

Во-первых, это нарушения в структурах молекул ДНК, которые могут привести к гибели облучаемых клеток. Такие нарушения структур молекул ДНК выражаются в разрывах связей молекул, входящих в нее (рисунок 1.7) [32].

Во-вторых, это повреждение внутриклеточных мембран, что приводит к нарушению процессов клеточного метаболизма, а также повреждение других структур клетки, приводящих к нарушениям процесса деления.

В силу ряда причин, первый механизм имеет значительно большее влияние на разрушение клеток, так как разрушение ДНК требует меньшего количества подводимой энергии, а кроме того, гибель клетки в результате разрушения ДНК наступает быстрее, чем при разрушении других клеточных структур. Именно поэтому радиобиологи, рассматривая воздействие ионизирующего излучения на клетку, подробно анализируют именно разрушения ДНК. При этом различают три основных вида разрывов, возникающих при ионизирующем облучении: одиночные, двухнитевые и кластерные разрывы.

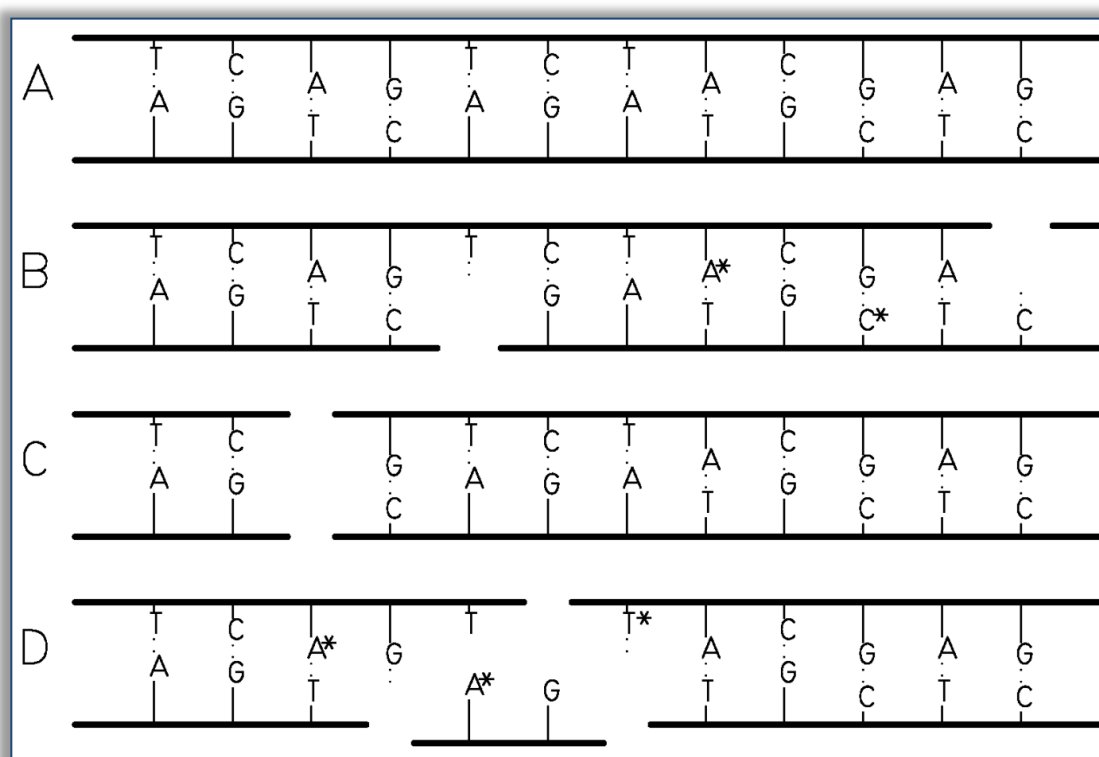


Рисунок 1.7 Виды разрывов структур молекул ДНК. А – молекула ДНК без разрывов, В – два одиночных разрыва, С – двухнитевой разрыв, D – кластерный разрыв.

**Одиночные разрывы** (рисунок 1.7 В) не приводят к поломкам молекулы ДНК, так как разорванная нить прочно удерживается на месте водородными, гидрофобными и другими видами взаимодействий с противоположной нитью молекул ДНК и, кроме того, структура довольно хорошо восстанавливается мощной системой репарации (ремонта).

При дозах до 20 Гр **двойные разрывы** (рисунок 1.7 С) являются следствием одновременного повреждения обеих нитей молекул ДНК. С увеличением дозы облучения, возрастает вероятность перехода одиночных

разрывов в двойные, так как увеличивается возможность того, что независимые разрывы в противоположных цепях возникают друг против друга, при действии излучений с небольшой плотностью ионизации ( $\gamma$ - и рентгеновское излучение, быстрые электроны) 20—100 одиночных разрывов вызывают один двойной.

Плотно ионизирующие излучения (протоны, нейтроны, ионы) вызывают значительно большее число двойных разрывов. Такие виды радиационного поражения макромолекул удается регистрировать непосредственно после облучения в виде аберраций хромосом.

Расчеты показывают, что уже при дозе 1 Гр в каждой клетке человека повреждается 5000 оснований молекул ДНК, возникает 1000 одиночных и 10 - 100 двойных разрывов, каждый из которых может стать причиной возникновения аберрации.

**Кластерными разрывами** (рисунок 1.7 D) называются сочетания разрывов нитей и оснований в пределах 1-2 витков молекул ДНК [33]. Такие разрывы наблюдаются при облучении живых тканей тяжелыми частицами – ионами углерода, гелия, кислорода, аргона и другими.

Эффективность летального действия излучений на клетки различных тканей организма (радиочувствительность клеток) обуславливается двумя факторами различной природы [34]: **физическим фактором** - величиной поглощённой энергии в генетических структурах и **фактором биологической природы** – эффективностью работы систем восстановления повреждённых генетических структур.

Молекулярными повреждениями, лежащими в основе клеточной гибели, являются двухнитевые разрывы (ДР) молекул ДНК [35], в то время как одонитевые разрывы эффективно репарируются. Отмечено [36,37], что для протонов соотношение выхода ДР молекул ДНК и одонитевых разрывов составляет от 1:10 и более.

Ионизирующие излучения с разной величиной линейной передачи энергии (ЛПЭ) индуцируют не только различное количество ДР молекул ДНК, но и качество таких повреждений [25,27], характеризуемое по особенностям возникающих концевых групп ДР молекул ДНК (а, значит, и способности репарационных систем восстанавливать ДР) [28]. Это обстоятельство обусловлено сложностью зачистки разорванных концов молекул ДНК, включающих в себя множественные разрывы ковалентных связей (не только разрывов главной цепи валентности, но и модификацией оснований, находящихся в непосредственной близости от разрыва). Клетке необходимо производить длительную обработку концов с участием многих репарационных ферментов.

Установлено, что с ростом ЛПЭ частиц количество индуцируемых ДР молекул ДНК возрастает и достигает максимума при ЛПЭ, равных  $\sim 200$

кэВ/мкм. При этом, в области ЛПЭ частиц, равных ~ 150-200 кэВ/мкм, образуются главным образом «кластерные» ДР ДНК, включающие в себя множественные разрывы ковалентных связей во фрагменте молекулы ДНК при прохождении тяжёлой заряженной частицы. Репарация таких ДР по причинам, указанным выше, крайне затруднительна. Именно этими обстоятельствами обусловлена высокая биологическая эффективность тяжёлых заряженных частиц с указанными величинами ЛПЭ.

**Механизм репарации** живых клеток, в общем, включает в себя несколько этапов [38]:

**первый этап** – идентификация повреждения и определение его типа;

**второй этап** – активация ферментов, которые или напрямую преобразуют повреждение до исходного состояния, или (если прямое восстановление невозможно) вырезают поврежденный участок, формируя брешь.

В последнем случае прибавляются еще два этапа: **третий этап** - синтез нового участка молекулы ДНК (взамен поврежденного) и **четвертый этап** - его встраивание в брешь.

В настоящее время подробно изучены следующие механизмы прямой репарации поврежденных оснований и нуклеотидов.

**Репарация однонитевых разрывов** молекул ДНК – эта прямая репарация вызывается в ответ на действие ионизирующей радиации. Она обеспечивается последовательным действием ферментов: 3'-фосфодиэстеразы, ДНК-полимеразы- $\beta$  и ДНК-лигазы (ДНК-полинуклеотидлигазы).

Восстановление такого разрыва идет с использованием в качестве матрицы неповрежденной комплементарной цепочки ДНК.

**Двухнитевые разрывы** молекулы ДНК являются самым опасным для клетки типом повреждений. Они, как правило, приводят к развитию генетической нестабильности, появлению точковых мутаций<sup>2</sup>, хромосомных aberrаций и последующей гибели клеток.

Известны два механизма репарации двухнитевых разрывов молекул ДНК: негомологичное воссоединение разорванных концов и гомологичная рекомбинация.

---

<sup>2</sup> **Точковые мутации** представляют собой вставки или выпадения, а также изменения (разные типы замен одного азотистого основания на другое) пары нуклеотидов ДНК (или нуклеотида РНК). В результате мутирования возникают альтернативные формы генов (аллели) — ген становится полиморфным.

**Негомологичное воссоединение** разорванных концов молекул ДНК происходит между концами молекулы, которые имеют негомологичные последовательности нуклеотидов разной длины или очень короткие гомологичные участки.

Этот механизм репарации не безошибочен и часто служит источником точковых мутаций, так как восстановление исходной структуры молекулы ДНК возможно только при воссоединении не измененных концов одной и той же нити.

Если же это условие не соблюдается, то формируются хромосомные aberrации: делеции, дупликации, инверсии, инсерции и транслокации.

У млекопитающих негомологичное воссоединение происходит с участием белка Rad50, родственных ему белков, факторов Ku, ДНК-лигазы IV и факторов сайленсинга.

В ходе **гомологичной рекомбинации** на одной из нитей молекулы ДНК образуется брешь, по размеру равная удаляемому элементу (Р-элемент).

Восстановление бреши происходит с участием копии Р-элемента, находящейся на сестринской хроматиде и используемой в качестве матрицы для репаративного синтеза.

### ***Механизм формирования разрывов молекул ДНК посредством ионизирующего излучения***

Механизм радиационной терапии, при котором возникают разрывы в структуре молекул ДНК, реализуется через прямое и косвенное воздействие элементарных частиц или ионов на ДНК онкологических клеток [39] (рисунок 1.8, п.1).

Косвенное воздействие характерно для всех видов излучения, а прямое характерно только для адронной (протонной и ионной) лучевой терапии, однако, как будет показано дальше, при протонной терапии прямое действие крайне незначительно и обычно не учитывается при расчете планируемых доз.

Косвенный и прямой механизм воздействия на ДНК присущ всем видам ионизирующего излучения (ИИ). Однако при использовании редко ионизирующих видов ИИ (рентгеновское и гамма излучения, пучки электронов и протонов) максимум треть повреждений ДНК получается путем прямого воздействия [40]. В тоже время, при использовании плотно ионизирующих видов излучения (нейтроны, ионы) доля разрывов в результате прямого воздействия возрастает до 46% и более [41].



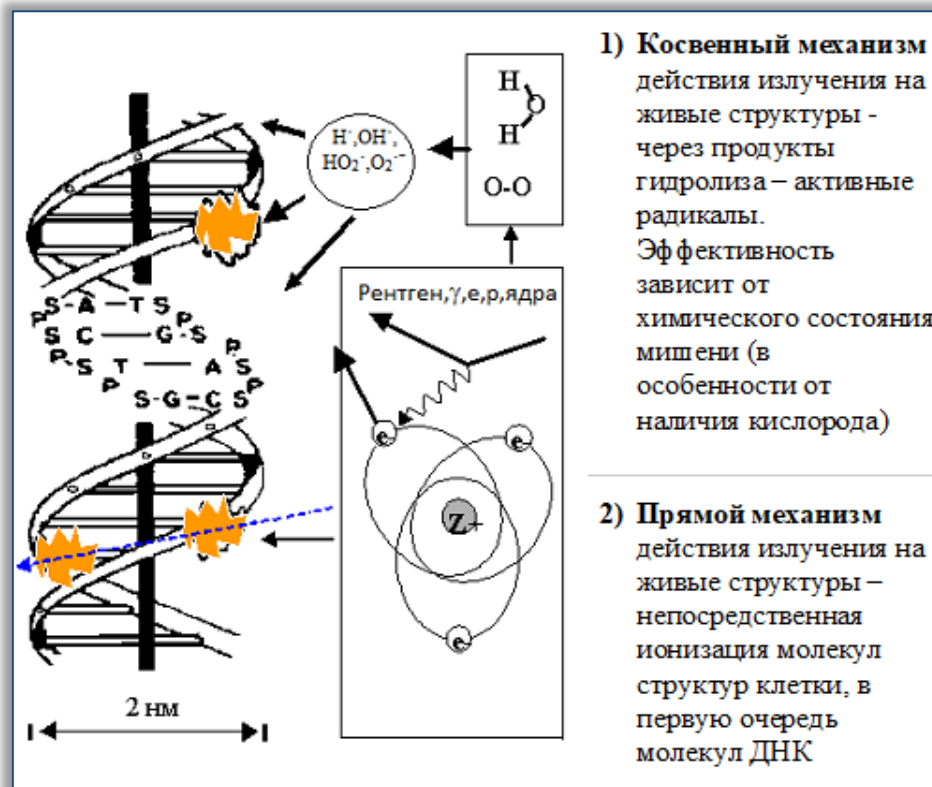


Рисунок 1.8 Иллюстрация косвенного (1) и прямого (2) ионизирующего воздействия на ДНК клетки

**Косвенное воздействие** характеризуется физическими и химическими процессам, результатом которых становятся однонитевые разрывы в структуре молекулы ДНК [42,43], при этом **можно выделить 3 фазы.**

1. **Физическая фаза**, время:  $10^{-15} \div 10^{-13}$  с, происходит поглощение энергии излучения и взаимодействие ее с веществом.

В основе этой фазы лежит процесс радиолиза воды, объем которой в летке составляет до 90 %. При радиолизе молекула воды ионизируется заряженной частицей, теряя при этом электрон:



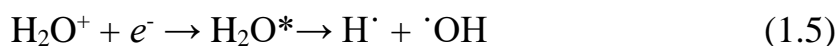
2. **Физико-химическая фаза**, время:  $10^{-13} \div 10^{-10}$  с, возникают первичные свободные радикалы.

На данной фазе часть положительно ионизированных молекул воды распадается с образованием иона  $\text{H}^+$  и высоко реактивного радикала  $\cdot\text{OH}$ , а оставшаяся часть реагирует с другой нейтральной молекулой воды, в результате чего образуется молекула гидроксония и радикал гидроксила  $\cdot\text{OH}$ :





«Вырванный» на предыдущей фазе электрон очень быстро взаимодействует с окружающими нейтральными и положительно заряженными молекулами воды. В результате возникает отрицательно заряженная молекула воды и сильно возбужденная молекула  $\text{H}_2\text{O}^*$ , которая, в свою очередь, диссоциирует с образованием двух радикалов  $\text{H}\cdot$  и  $\cdot\text{OH}$ :



Кроме того, свободные электроны образуют т.н. кластеры с образованием гидратированных электронов:



Возникший отрицательно заряженный ион воды  $\text{H}_2\text{O}^-$ , в свою очередь распадается на радикал  $\text{H}\cdot$  и гидроксил ион  $\text{OH}^-$ :



Параллельно свободные электроны захватываются молекулярным кислородом, в результате чего синтезируется супероксид анион-радикал:



**3. Химическая фаза**, время:  $10^{-6}$ – $10^{-3}$  с, происходит взаимодействие ионов и радикалов, появляются *вторичные свободные радикалы* и перекиси, в т.ч и гидропироксид радикал, осуществляется взаимодействие всех этих продуктов с веществами и структурами клетки организма.



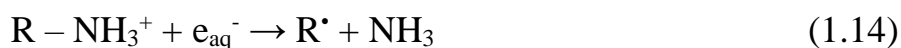
В течение 3 фазы *гидратированные первичные и вторичные свободные радикалы и электроны*  $\text{H}\cdot$ ,  $\text{OH}\cdot$ ,  $\text{O}_2^{\cdot-}$ ,  $\text{HO}_2\cdot$  и  $e_{\text{aq}}^-$  могут продвинуться на несколько нанометров и либо рекомбинируют друг с другом, либо реагируют с растворенным субстратом и молекулами, входящими в состав ДНК.

При взаимодействии гидратированных радикалов и электронов со структурами ДНК процессы протекают по различным путям [44], основными из которых являются:

1) Извлечение водорода или воды



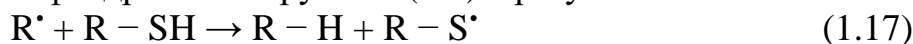
2) Диссоциативные реакции



3) Реакции присоединения



В результате приведенных реакций (1.12-1.15) образуются ДНК радикалы, которые затем либо восстанавливаются через реакцию с сульфгидрильной группой (SH) в результате т.н. обменных реакций,

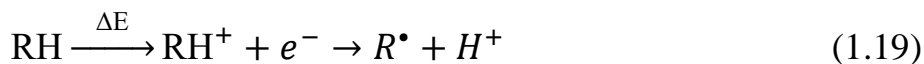


либо взаимодействуют с молекулярным кислородом с образованием т.н. органического пероксида  $RO_2^\bullet$ , представляющего собой невосстановимую форму целевого материала. Данная реакция фиксирует повреждения («кислородный эффект»)



Необходимо отметить, что согласно исследованиям [45] наибольшие повреждения молекулам наносят активные радикалы  $OH^\bullet$ , меньшие -  $H^\bullet$  и  $e_{aq}^-$ .

Механизм **прямого воздействия** можно представить следующей формулой:



Т.е., при прямом воздействии ДНК радикалы создаются без участия свободных радикалов.

Повреждение ДНК прямым эффектом происходит по двум направлениям [46]. Одно из них является прямой ионизацией ДНК. Другое - ионизацией той части оболочки растворителя, которая тесно связана с ДНК и быстрой передачей этого повреждения ДНК. Хотя последнее физически является косвенным эффектом, перенося отверстия и электроны, созданные в оболочке сольватации ДНК на ДНК, исходные повреждения ДНК неотличимы от тех, которые образуются непосредственно в ДНК. Эффект, связанный с переносом электронов и дырок из сольватной оболочки в ДНК, называется «квазипрямым» эффектом [47]. Ущерб, создаваемый по обоим направлениям, обобщенно называется «прямым типом» [48].

Здесь важно остановиться на т.н. «кислородном эффекте», в основном обуславливающим радиорезистентность онкологических клеток.

Еще в начале 20-го столетия было обнаружено [49,50], что при нажатии на облучаемые ткани, сопровождающемся ухудшением кровотока в

этих тканях, происходит значительное снижение эффективности действия рентгеновского пучка или радиевого аппликатора. Позднее, в 30-годах было показано [51], что данное снижение эффективности связано с наличием в тканях молекулярного кислорода, являющегося критическим детерминантом реакции клеток на облучение.

Наиболее значимые исследования влияния молекулярного кислорода на эффективность воздействия ионизирующего излучения на онкологические клетки были начаты в 50-х годах под руководством английского радиобиолога Льюиса Харольда Грэя [52] (рисунок 1.9).



Рисунок 1.9 Льюис Харольд Грэй (10.11.1905 — 9.07.1965)

В ходе работ под руководством Л. Грэя был исследован механизм влияния кислорода на химические процессы, происходящие в клетке при воздействии ионизирующего излучения. Было доказано, что молекулярный кислород является главным сенсibilизатором, препятствующим химическому восстановлению молекул ДНК. Было установлено, что клеткам с малым содержанием кислорода, так называемым гипоксическим клеткам, требуется в среднем в три раза большая доза облучения, чем клеткам с нормальным содержанием кислорода. Оказалось, что существуют области не только со стойкими гипоксическими характеристиками, но и области с временной гипоксией.

Очень важным стало обнаружение присутствия в микроскопических первичных опухолях и микрометастазах значительных «радиобиологических гипоксических фракций», что указывает на то, что гипоксия является фактором, который следует учитывать при лечении малых первичных опухолей, включая хирургические поля и микрометастазы [53,54,55].

Данные исследования дали толчок к разработке методов повышения насыщения тканей кислородом (оксигенации тканей), а также снижения влияния кислорода на «фиксирование повреждений». Сегодня известны следующие основные методы снижения влияния гипоксии тканей на результаты воздействия ионизирующего излучения:

1 Оксигенация путем дыхания пациентом смесью, обогащенной кислородом, в том числе гипербарическим кислородом (100%-ный кислород, подаваемый под давлением 2-4 Атмосферы) [56].

2 Улучшение кровотока в пораженных тканях [57,58].

3 Использование специальных агентов для переноса кислорода в пораженные ткани [59,60,61,62].

4 Снижение (ингибирование) потребления  $O_2$  опухолевыми клетками как способ увеличения оксигенации опухоли [63,64].

5 Использование кислородно-миметических радиосенсибилизаторов, которые избирательно сенсибилизируют гипоксические клетки к ионизирующей радиации путем замены кислорода в химических реакциях, приводящих к образованию повреждения ДНК при радиационной терапии [65,66].

6 Применение препаратов с избирательной токсичностью к гипоксическим клеткам посредством, например, увеличения продуцирования при гипоксии реакционноспособных промежуточных продуктов, способных к производству большего числа высокотоксичных межспиральных и внутриспиральных сшивок ДНК в гипоксических условиях [67,68,69].

Однако, для применения изложенных методик очень важно наличие инструментов, позволяющих определять эффективность радиационной терапии в зависимости от присутствия в опухоли гипоксических зон, что позволило бы существенно повысить эффективность лечения методами радиационной терапии. Работы по созданию таких инструментов ведутся уже достаточно давно [70], в том числе создаются методики использования для этого способа позитронно-эмиссионной томографии с применением специфичных радиофармпрепаратов.

Долгое время «кислородный эффект» считался основной причиной возникновения радиорезистентности. Однако, в конце прошлого столетия было открыто еще одно из проявлений радиорезистентности, связанное с устойчивостью к ионизирующему излучению онкологических стволовых клеток [71]. Данный вид радиорезистентности впервые был представлен в 1994 году Цвее Лапидотом, профессором Института имени Вейцмана [72]. Важным проявлением данного вида радиорезистентности заключается в том, что под действием ионизирующего излучения обычные нестволовые клетки становятся радиорезистентными стволовыми клетками. Механизмы, сопровождающие эти преобразования пока не до конца понятны и требуют дальнейших исследований для разработки механизмов преодоления этого вида радиорезистентности.

### *Воздействие плотно ионизирующих излучений*

Одним из основных отличий плотно ионизирующих излучений (протоны, ионы) от редко ионизирующих излучений (гамма, рентгеновское излучение) заключается в характере создаваемого дозного поля.

Вильям Генри Брэгг (рисунок 1.10), профессор Аделаидского университета в Австралии, исследуя движение альфа-частиц (ядер гелия) в 1903 году установил, что максимальная энергоотдача частиц происходит в момент их остановки (рисунок 1.11). Причем глубина остановки частиц зависит от их скорости (кинетической энергии), что позволяет управлять глубиной их остановки, а значит и глубиной максимальной энергоотдачи.

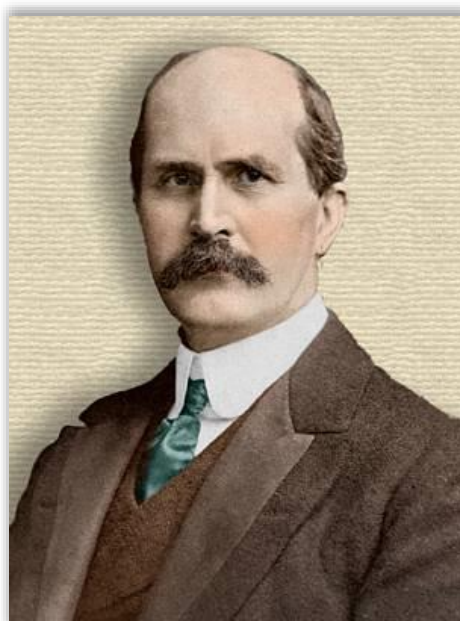


Рисунок 1.10 Вильям Генри Брэгг (02.07.1862-12.03.1942) [73]

Это явление названо «пик Брэгга» по имени открывшего его физика.

В то же время, учитывая то, что глубина проникновения протонов и ионов в ткани зависит от их кинетической энергии (скорости), мы получаем возможность варьировать глубину области создаваемого дозного поля.

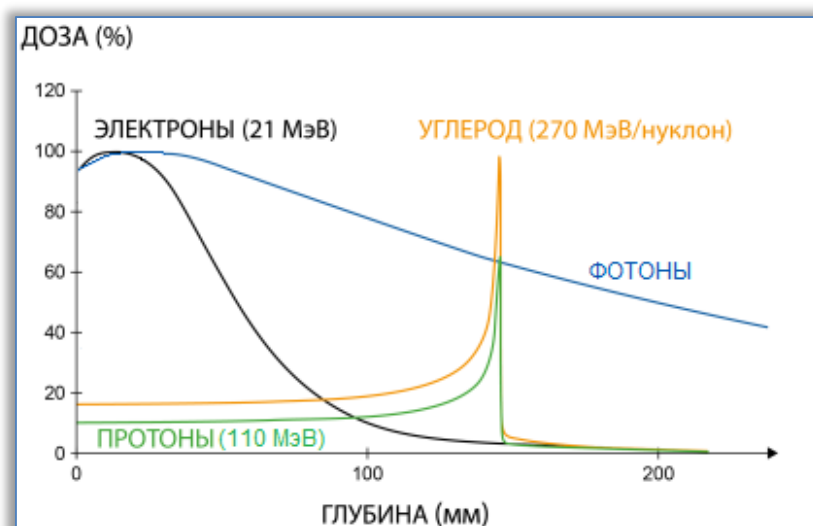


Рисунок 1.11 Возможности создания дозы облучения пучками различных частиц в зависимости от глубины распространения в воде

Как видно из рисунка 1.11, в отличие от пучков фотонов и электронов пучки протонов и ионов имеют незначительную энергоотдачу до пика Брэгга и минимальную - после.

Кроме отмеченного выше наличия пика Брэгга плотно ионизирующие излучения (протоны, ионы) по своему воздействию на живые клетки имеют также ряд отличий от воздействия редко ионизирующих излучений (гамма, рентгеновское излучение). Эти отличия наблюдаются как в механизме косвенного воздействия, так и в механизме прямого воздействия.

В механизме **косвенного воздействия** плотно ионизирующего излучения наблюдается существенное **увеличение радиолитического выхода молекулярных продуктов** ( $H_2$  и  $H_2O_2$ ) и **уменьшение выхода радикальных видов** ( $e_{aq}^-$ ,  $H^\cdot$ ,  $OH^\cdot$ ). Эта общая тенденция является результатом более эффективной рекомбинации радикальных видов с образованием молекулярных видов на трэках прохождения заряженных частиц, поскольку плотность событий с ионизацией увеличивается с увеличением ЛПЭ ионизирующих частиц. Это можно рассматривать как эффект локальной дозы [74,75,76,77].

В механизме **прямого воздействия** плотно ионизирующего излучения наблюдается такое проявление, как **фрагментация**. По своей сути

фрагментация заключается в разрыве биомолекулы на куски (рисунок 1.12) [78].

Отличия воздействия плотно ионизирующих излучений – пучков протонов и ионов от воздействия пучков фотонов и электронов обусловлено следующим.

Как уже показано выше, в результате электрического взаимодействия любого ионизирующего излучения с молекулами происходит электронная эмиссия. Однако при воздействии плотно ионизирующего излучения среди эмитированных электронов присутствуют так называемые  $\delta$ -электроны [79], обладающие энергией, достаточной для того, чтобы вызвать ионизацию других молекул, выражающуюся в разрушении их валентных связей, в том числе и молекул ДНК, то есть создания в последних различных видов разрывов.

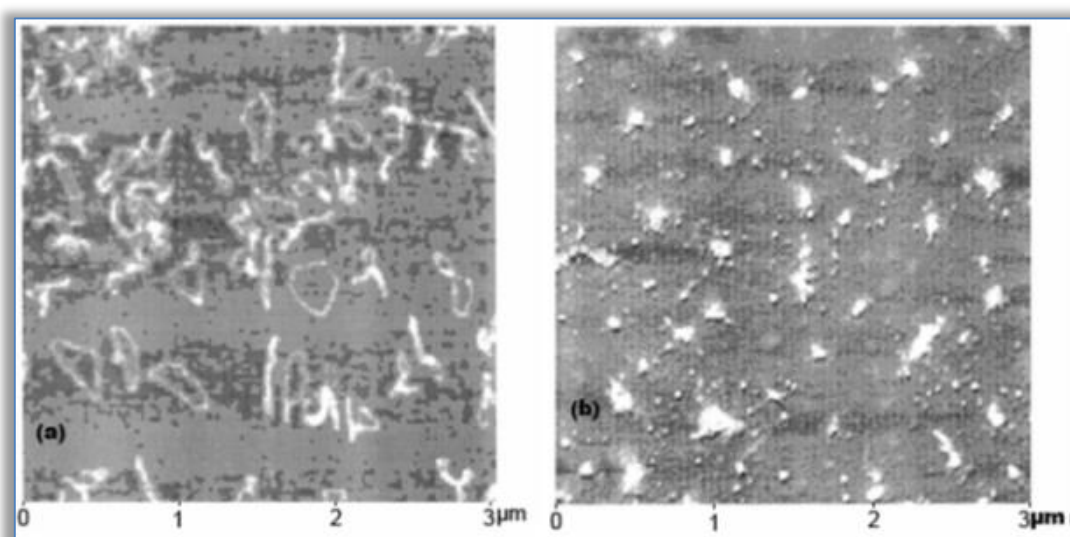


Рисунок 1.12 Атомно-силовая микроскопия ДНК плазмы на слюде. (а) до облучения, показаны неповрежденные кольцевые плазмиды; (б) после облучения ионами  $^{44}\text{Xe}^+$ , показаны сильные повреждения.

Заметим, что вдоль трэка энергия генерируемых  $\delta$ -электронов не одинакова [80,81,82] и зависит от кинетической энергии иона. Наглядно это демонстрируется на известной иллюстрации (рисунок 1.13), полученной в Германии, г. Дармштадт, в Центре исследований тяжелых ионов (Gesellschaft für Schwerionenforschung - GSI) старшим научным сотрудником Михаэлем Крамером [83].

Следует обратить внимание на разницу в плотности генерируемых  $\delta$ -электронов ионом углерода и протоном. Даже с учетом того, что протонные пучки имеют интенсивность на порядок более высокий, чем ионные



пучки, этого абсолютно недостаточно, чтобы сравняться с ионными пучками по ионизационной эффективности. Надо заметить, что на рисунке 1.13. показаны только  $\delta$ -электроны и не показаны электроны с энергией недостаточной для вторичной ионизации. В то же время последних при протонном облучении значительно больше, чем  $\delta$ -электронов. Это говорит о том, что при воздействии протонного пучка основное воздействие на клетку оказывают свободные радикалы, что объясняет зависимость протонной терапии от кислородного эффекта.

Наиболее показательна иллюстрация эмиссии  $\delta$ -электронов ионным пучком: вдоль плато кривой Брэгга эмиссия  $\delta$ -электронов минимальна и характеризуется их единичным образованием. На пике Брэгга плотность  $\delta$ -электронов ощутимо возрастает и достигает максимума на вершине пика.

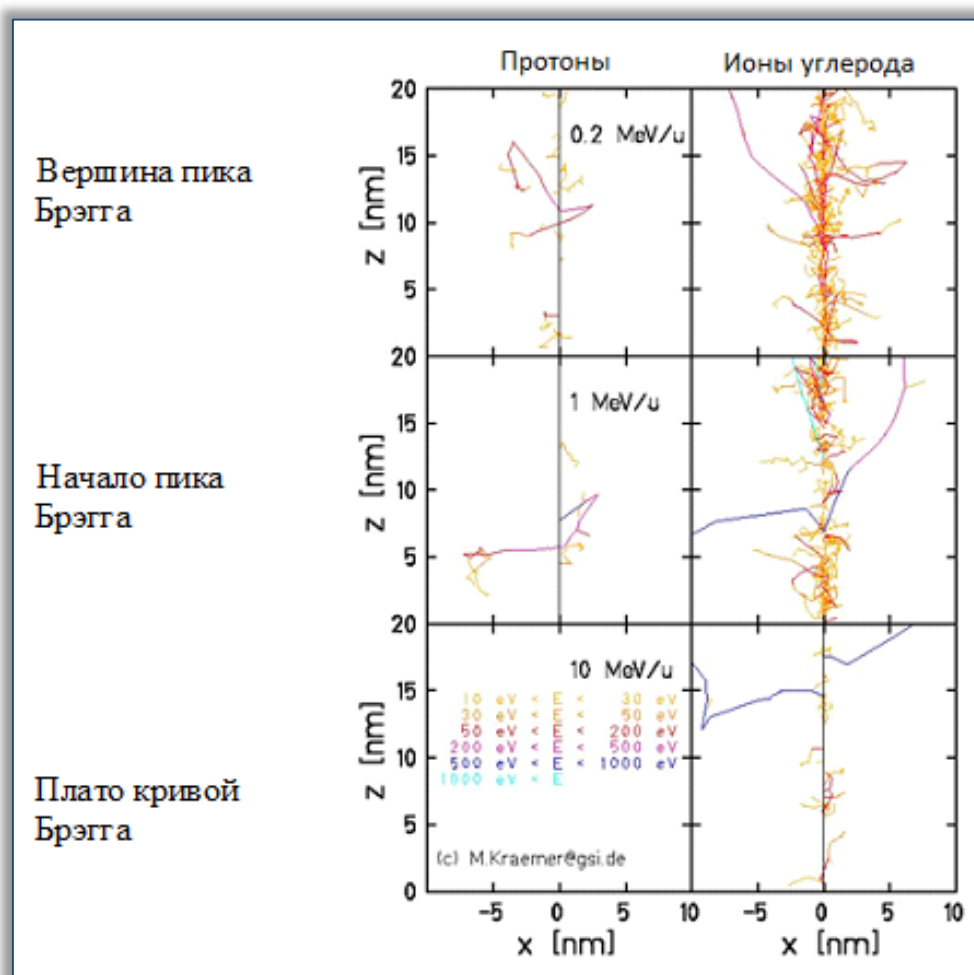


Рисунок 1.13 Иллюстрация результатов моделирования методом Монте-Карло эмиссии  $\delta$ -электронов [84]

**Различают низко-энергитичные и высоко-энергитичные  $\delta$ -электроны.**

К низко-энергитичным относят  $\delta$ -электроны с энергией, достаточной только для одной ионизации и составляющей, примерно, от 5 эВ до 50 эВ.

Из рисунка 1.14 видно, что подавляющее большинство  $\delta$ -электронов в районе пика Брэгга являются низко-энергитичными и, следовательно, в основном именно благодаря им создаются повреждения ДНК.

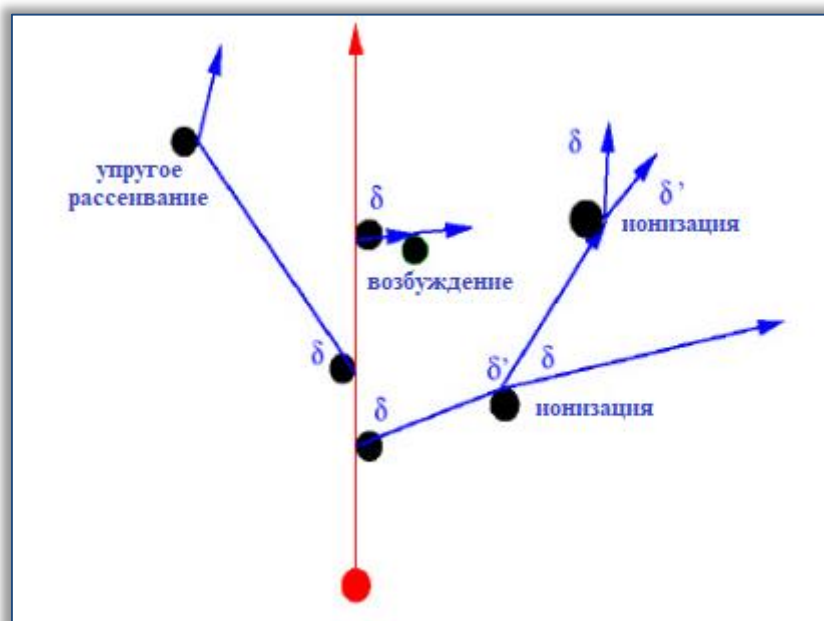


Рисунок 1.14 Модель эмиссии низко- и высоко-энергитичных  $\delta$ -электронов.

Высоко-энергитичные электроны с энергией до 1000 и более эВ вызывают каскады менее энергитичных  $\delta$ -электронов [85] (рисунок 1.12).

Доминирование количества низко-энергитичных электронов над высоко-энергитичными объясняется следующим.

В системе центра инерции угловое распределение  $\delta$ -электронов определяется формулой Резерфорда [86]:

$$d\sigma(\theta) = \frac{z^2 e^4}{16E_{сци}^2} \frac{d\Omega_{сци}}{\sin^4 \frac{\theta}{2}}, \quad (1.20)$$

$$E_{сци} = \frac{m_e M}{m_e + M} \frac{v^2}{2} \approx \frac{m_e v^2}{2}. \quad (1.21)$$

Для перехода в лабораторную систему отсчета используется соотношение  $\psi = (\pi - \theta)/2$ , где  $\psi$  – угол эмиссии (вылета)  $\delta$ -электрона относительно направления движения частицы. Отсюда:

$$d\sigma(\psi) = \left( \frac{ze^2}{m_e v^2} \right)^2 \frac{d\Omega_{\text{ЛС}}}{\cos^3 \psi}. \quad (1.22)$$

Из этого следует, что максимум  $\delta$ -электронов эмитируется под углом  $\psi$  близким к значению  $\pi/2$ .

Энергия эмитированного  $\delta$ -электрона определяется выражением:

$$T = \frac{4m_e M}{(m_e + M)^2} E \cos^2 \psi \approx \frac{4m_e}{M} E \cos^2 \psi. \quad (1.23)$$

Из рассмотрения выражения 1.23 видно, что **максимальная энергия  $\delta$ -электронов** достигается при угле вылета, близком к нулю (**вдоль трэка иона или протона**), а минимальная энергия - при угле вылета, близком к  $90^\circ$  по отношению к трэку иона или протона.

Уникальные свойства ускоренных легких ионов в характере передачи энергии наноструктурам клетки заключаются в том, что в области плато кривой Брэгга *величина ЛПЭ частиц практически постоянна и постоянен характер радиального распределения энергии в трэке частиц при фиксированной энергии частицы на один нуклон*. Это обстоятельство позволяет прецизионно доставлять энергию  $\delta$ -электронов трэков частиц генетическим структурам клеток с целью инактивации их пролиферативной активности. Как видно на рисунке 1.12, прохождение трэка тяжелой частицы, формирующей так называемый «ёршик»  $\delta$ -электронов, через генетические структуры клеток сопровождается выделением большого количества энергии, с большой вероятностью приводящей к множественному формированию ДР ДНК (38-40 ДР на трэк за счет большого количества  $\delta$ -электронов, генерируемых одним ионом).

Как уже говорилось выше, величина геометрического поперечного сечения (вероятность повреждения клетки равная 1,0) начинает реализовываться для клеток человека и млекопитающих при значениях ЛПЭ, равных 150 кэВ/мкм [87]. Это означает, что каждая частица с данными значениями ЛПЭ и выше, проходящая через ядро клетки, с вероятностью 1,0 вызывает гибель клетки. Следует отметить, что значение 150 кэВ/мкм является усредненным и зависит от состояния клетки, зависящего, в свою очередь от типа локализации, ее размера, срока существования, а также особенностей организма пациента.

Ряд исследований [88,89] показывают, что **гарантируемое поражение клеток получается при значениях ЛПЭ равных 200 кэВ/мкм**. В то же время при использовании пучков протонов невозможно реализовать значения ЛПЭ, близкие к  $\sim 200$  кэВ/мкм, поскольку лёгкие ядра по законам физики не могут реализовать эти величины.

На этом можно было бы и завершить рассмотрение особенностей воздействия плотно ионизирующего излучения на живые клетки, однако встречаются ситуации, когда эффективность протонных пучков выше ионных пучков (рисунок 1.15) [90].

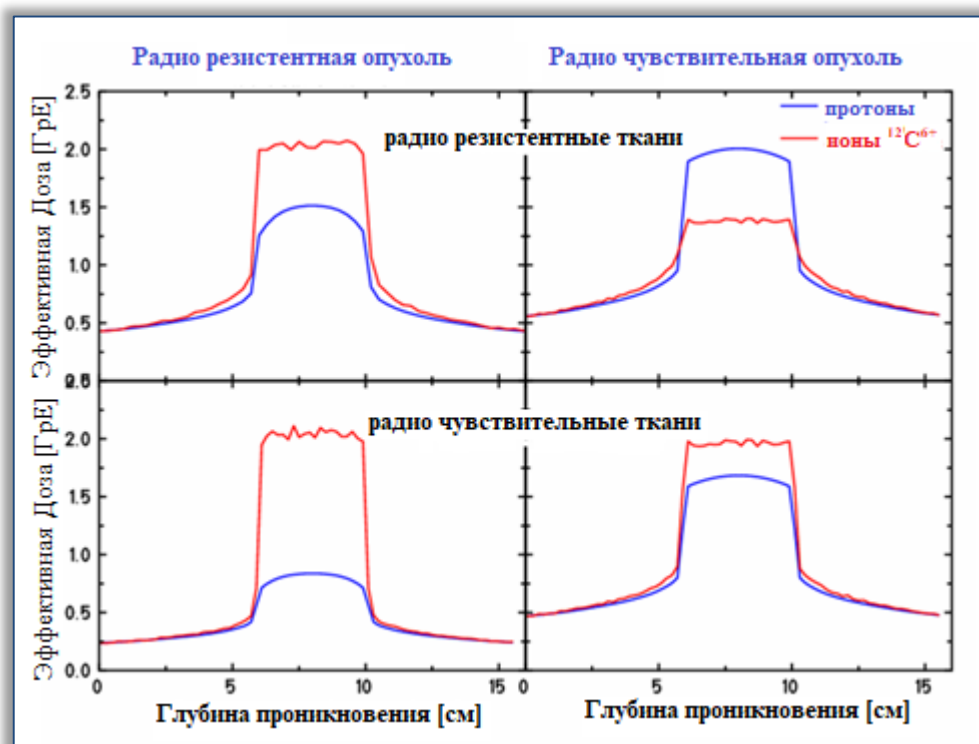


Рисунок 1.15 Сравнение эффективных доз протонного и ионного пучков при лечении радио-резистентных и радио-чувствительных опухолей

Из рисунка 1.15 следует, что в случае, когда нормальные ткани имеют повышенную резистентность, а опухоль, наоборот, радиочувствительная, эффективная доза, создаваемая протонным пучком почти в два раза выше эффективной дозы, создаваемой ионным пучком. Механизм этого случая достаточно нагляден и заключается в следующем. Ввиду радиорезистентности нормальных тканей можно увеличивать общую доводимую дозу, т.е. увеличить продолжительность облучения или увеличить плотность потока протонов. В результате в опухоли, являющейся радиочувствительной, создается большая эффективная доза по сравнению с использованием ионного пучка.

### *1.5 Радиационная терапия открытыми источниками*

Радиационная терапия открытыми источниками или радионуклидная терапия (РНТ) предполагает введение в организм препаратов, содержащих в своем составе радиоактивные изотопы или радионуклиды. Такие препараты называются радиофармпрепаратами (РФП). Благодаря протекающим в организме человека био-физико-химическим процессам введенные РФП накапливаются в зоне очага поражения и в течение определенного времени в зависимости от типа примененного радионуклида облучают ткани гамма, бета или альфа-частицами.

Начало применения радиационной терапии открытыми источниками для лечения онкологических заболеваний связано с именем д-ра Самуэля М. Сейдлина [91], родившегося 01.05.1895 на территории нынешней Днепропетровской области (Украина) и скончавшегося в Нью-Йорке 02.01.1955.

В своих экспериментах С. Сейдлин опирался на полученные ранее другими исследователями результаты применения смеси йода-130 и йода-131 при лечении тиреотоксикоза [92].

В 1943 году С. Сейдлин начал первую терапию радиойодом для метастатического рака щитовидной железы. Его пациент считался неизлечимым. При лечении смесью йода-130 и йода-131, продолжавшимся несколько лет, метастазы в легких исчезли, а метастазы в кости не увеличились ни по количеству, ни по размеру. В 1946 году Сейдлин сообщил [93] об этом «чудесном лечении». Однако в 1955 году пациент умер, так как опухоль стала недифференцированной и больше йода не накапливала [94].

За годы, прошедшие с начала клинического применения радиофармпрепаратов, йод-131 по-прежнему остается наиболее востребованным, хотя появились РФП и с другими радионуклидами, например, со стронцием-89 и самарием-153, используемыми для паллиативной терапии костных метастаз.

Кроме перечисленных примеров, радионуклидная терапия сегодня развивается в направлении создания так называемых тераностиков. Тераностики - это радиофармпрепараты, которые в малых дозах применяются для диагностики заболевания, например, с применением однофотонных эмиссионных компьютерных томографов, а после обнаружения очага заболевания они вводятся пациенту в больших дозах, накапливаются в заданных метаболитах и осуществляют облучение пораженных тканей. Направление тераностиков достаточно молодое. В России необходимо выделить работы доктора медицинских наук В.Н. Корсункского (ФГБУ ФНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна) и члена корреспондента РАН Е.А. Кра-

савина (ММО ОИЯИ), в которых разработана эффективная методика диагностики и лечения меланомы кожи с применением изотопов йод-123/125 и йод-131 [95].

### ***1.6 Нейтрон (фотон) захватная терапия***

Нейтрон (фотон) захватная терапия является относительно новым методом радиотерапии. Метод основан на том, что тепловые или эпитепловые нейтроны (или фотоны), сталкиваясь с ядрами определенных веществ, приводят к их распаду с выделением альфа-частиц (для нейтрон-захватной реакции) или Оже-электрона и низкоэнергетического характеристического излучения (для фотон захватной реакции).

Сегодня нейтрон-захватные технологии уже продолжительное время находятся на стадии клинических испытаний, тогда как фотон-захватные технологии находятся на этапе лабораторных исследований.

Первое клиническое применение нейтрон захватной терапии осуществлено 15.02.1951 [96]. В эксперименте участвовали 10 пациентов. У всех пациентов ранее были диагностированы злокачественные церебральные глиомы. Всем было произведено оперативное лечение, однако в последствии обнаружались клинические признаки рецидива опухолей. Облучение производилось на базе исследовательского реактора Брукхейвенской национальной лаборатории. В качестве нейтрон захватывающего агента использовался 96% раствор обогащенной буры бора-10.

И сегодня, по-прежнему наиболее часто в нейтрон-захватной терапии в качестве вещества, бомбардируемого в последующем нейтронами, применяют растворы с изотопом бора-10, имеющего высокое сечение поглощения тепловых нейтронов. Нейтроны, сталкиваясь с ядром бора-10, вызывают его деление на ядро лития-7 и альфа-частицу. Последняя и вызывает ионизацию пораженной клетки, приводящую к ее уничтожению.

В качестве источников нейтронов используются реакторы или специальные генераторы. В качестве генераторов сегодня известно применение 30-МэВ циклотронов производства японской компании Sumitomo Heavy Industries [97], а также линейных ускорителей разработки ИЯИ им. Г.И. Будкера СО РАН [98].

### ***1.7 Контактная лучевая терапия***

В основе контактной лучевой терапии (брахитерапии) лежит способ облучения опухоли источниками, расположенными либо на поверхности тела (аппликационные методы), либо от источника, вводимого непосред-

ственно в пораженные ткани (внутриклеточные методы), либо от источника, вводимого в полости (внутриполостные или внутрипросветные методы).

### *Аппликационная брахитерапия*

Контактную аппликационную лучевую терапию начали применять в 1901 году [99], когда д-р Генри-Александр Данлос (26.03.1844 – 12.09.1912) в клинике Св. Луизы в г. Париже применил наложение на поверхность тела больного волчанкой запаянных стеклянных трубочек с солью радия-226 (рисунок 1.16).

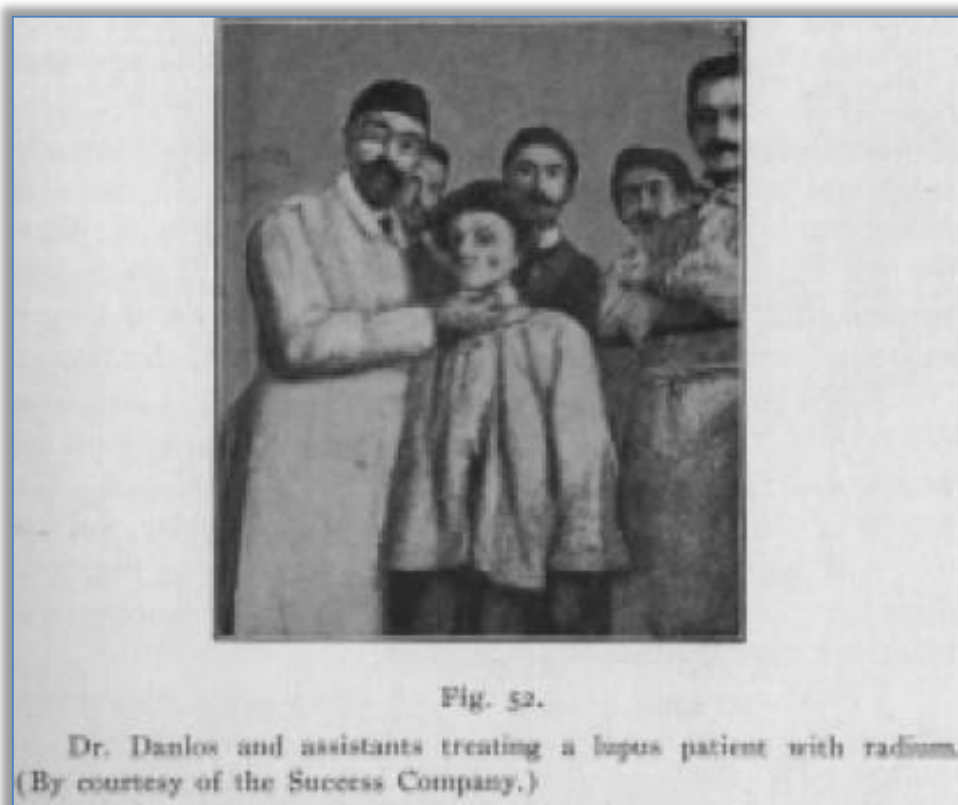


Рисунок 1.16 д-р Генри-Александр Данлос с пациентом, фотография 1905 года [100]

В тоже время, приоритет первого успешного применения контактной аппликационной терапии при лечении кожных онкологических заболеваний принадлежит Семену Викторовичу Гольдбергу (1874-1940) и Ефиму Семеновичу Лондону (28.12.1868 – 09.01.1969), работавшим в г. С.-Петербурге в институте экспериментальной медицины. 24.03.1903 С.В. Гольдберг и У.С. Лондон начали лечение двух пациентов с базальноклеточной карциномой кожи [101].

Сегодня аппликационные методы контактной лучевой терапии реализуются путем наложения аппликатора, изготовленного из органических материалов, обладающих достаточной пластичностью, чтобы его рабочая поверхность плотно соприкасалась с поверхностью патологического

очага. В аппликаторе находятся так называемые радиоактивные "зерна", содержащие бета-активные (фосфор-32, таллий-204 и др.), реже - гамма-активные изотопы. Аппликационную терапию применяют при поверхностных формах рака кожи (рисунок 1.17), опухолевых поражениях глаза (рисунок 1.18).



Рисунок 1.17 Высокодозная брахитерапия при лечении рака кожи [102]

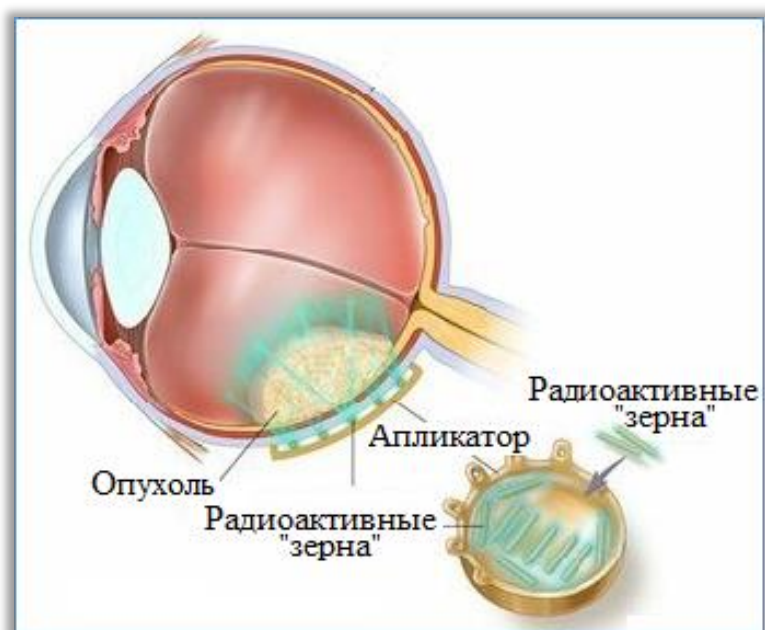


Рисунок 1.18 Применение аппликационной контактной лучевой терапии на глазном яблоке [103]



### ***Внутрикчаневая брахитерапия***

В некоторых источниках [104] указывается, что первые опыты применения методов контактной внутрикчаневой лучевой терапии в 1905 году были выполнены Робертом Аббэ (13.04.1851-07.03.1928), хирургом по специальности. В то время Р. Аббэ работал в госпитале в г. Нью-Йорке. Он помещал в небольшие стеклянные трубочки 60 мг соли бромида радия. После этого трубочки запаивались и вводились в область опухоли. Через 3 дня трубочки удалялись.

Однако первенство Р. Аббэ оспаривается [105] и утверждается, что Генрих Штребель (1868-1943) в Мюнхене первым в 1903 году применил внутрикчаневую лучевую терапию для лечения злокачественных опухолей. Для доставки радия использовались алюминиевые спицы, в которых наконечники высверливались и в полученные отверстия помещалась соль радия.

Заметим, что метод Г. Штребеля в дальнейшем получил развитие в части ввода игл под разными углами. При этом направляющими служили гусиные перья, предварительно введенные в пораженный участок (рисунок 1.19).

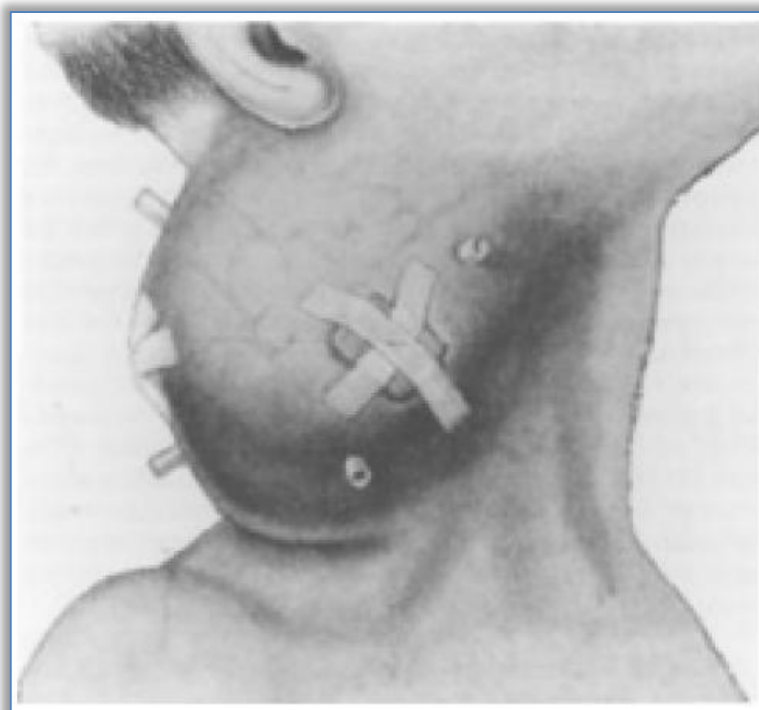


Рисунок 1.19 Лечение волчатки четырьмя иглами с радием с разных направлений, фотография 1910 года [106]

В настоящее время внутритканевые методы брахитерапии используются преимущественно при лечении рака пристальной железы, молочной железы, печени, щитовидной железы.

Внутритканевые методы брахитерапии делятся на две группы.

К первой, высокодозной, группе относится использование в качестве источников облучения радионуклидов с продолжительным периодом полураспада (например: кобальт-60, тантал-182, иридий-192). Для доставки источников в пораженную область используются иглы, которые доставляются в ткани с помощью специальных установок (рисунок 1.20). После окончания сеанса лечения иглы удаляются.



Рисунок 1.20 Многоканальная установка для высокодозной внутритканевой брахитерапии [107]

Ко второй, низкодозной, группе внутритканевой брахитерапии относится использование источников с относительно коротким периодом полураспада (например, йод-125 или итрий-90). В этом случае [108] источники (рисунок 1.21) не удаляются из пораженного очага, т.к. после потери активности они уже не представляют угрозы переоблучения.

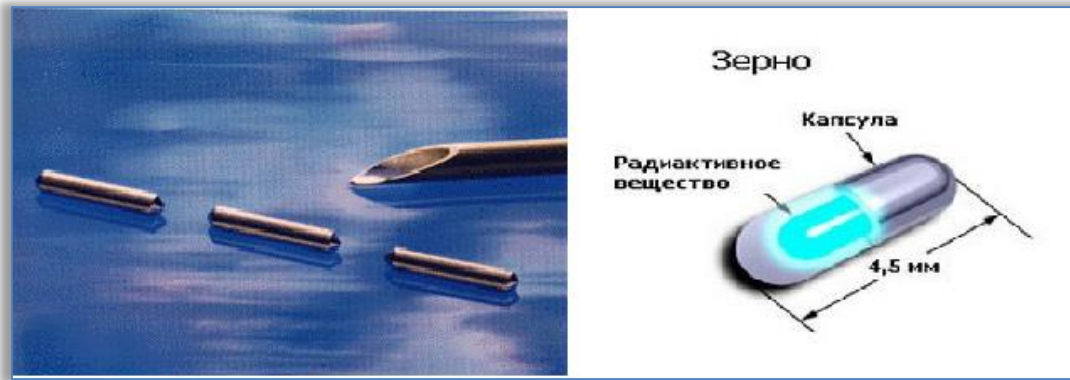


Рисунок 1.21 Пример низкодозных "зёрен" для внутритканевой брахитерапии

Введение низкодозных «зёрен» осуществляется при помощи специальных приспособлений (рисунок 1.22).



Рисунок 1.22 Введение «зёрен»

### ***Внутриполостная брахитерапия***

Первое упоминание о применении внутриполостной брахитерапии произошло 07.06.1903 на заседании Бельгийского онкологического общества в сообщении Виктора Дельсо (1861-1917), при котором он продемонстрировал стержень с ампулой радия и сообщил, что это устройство он использовал для лечения ларингита. Лечение было осуществлено

во время 19 сеансов и показало хороший результат, а на момент сообщения было начато лечение пациентов с атрофическим ринитом и туберкулезным ларингитом [109].

Маргарет А. Клевес (1848-1917) использовала радий в г. Нью-Йорке 15 и 16 сентября 1903 года для лечения неоперабельной первичной тазовой эпителиомы [110]. Клевес сначала вставляла стеклянную водяную рубашку влагалищной рентгеновской трубки в шейку матки, а затем вставляла трубку с радием внутрь водяной рубашки.

Сегодня внутриматочная брахитерапия получила распространение при лечении новообразований носоглотки, матки, мочевого пузыря, прямой кишки, бронхов.

Для лечения методом внутриматочной терапии, как правило, применяют специальные аппликаторы – эндостаты (рисунок 1.23).

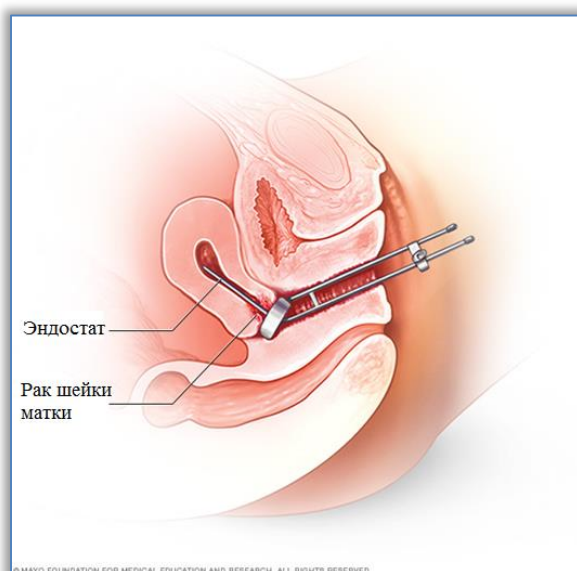


Рисунок 1.23 Внутриматочная брахитерапия при раке шейки матки [111]

Лечение осуществляется в три стадии. Сначала в полость вводится эндостат. После этого размещение эндостата в полости органа контролируется с помощью установки ультразвуковой диагностики, компьютерной или магнитно резонансной томографии. После того, как эндостат введен, в него доставляется радиоактивный источник (кобальт-60, цезий-137, калифорний-252 или иридий-192). Радиоактивные источники подаются в эндостат, как правило, автоматически. После завершения процедуры сначала из эндостата извлекается радиоактивный источник, после чего извлекается сам эндостат.

Одной из разновидностей внутриматочной брахитерапии является т.н. внутрисветная брахитерапия, при которой осуществляется лечение злокачественных образований в горле, бронхах (рисунок 1.24).

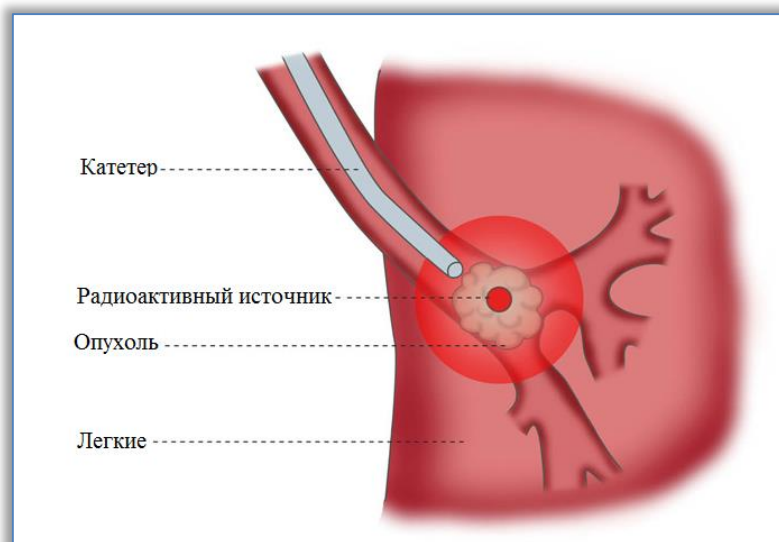


Рисунок 1.24 Внутрипросветная терапия опухоли в бронхах [112]

В России методы внутритканевой и внутрисполостной терапии развиваются уже многие десятилетия, имеется необходимое для проведения этой терапии оборудование отечественного производства. Так, например, зарегистрирован [113] и серийно выпускается в АО НИИТФА (г. Москва) компьютеризированный комплекс контактной внутрисполостной и внутритканевой гамма-терапии Агат-ВТ-20/40 (рисунок 1.25).



Рисунок 1.25 Комплекс контактной внутрисполостной и внутритканевой гамма-терапии злокачественных опухолей Агат-ВТ-20/40 [114]

Комплекс обеспечивает проведение терапии злокачественных опухолей радионуклидами  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{75}\text{Se}$  с возможностью рентген телевизионного контроля эндостатов и источников излучения.

### ***Внутрисосудистая брахитерапия***

Кроме перечисленных выше областей применения методов брахитерапии появилась новая область, связанная с лечением стеноза (сужения коронарных сосудов). К сожалению, одним из возможных результатов такого лечения является рестеноз или повторное сужение сосудов. В ряде клиник рестеноз лечится путем введения в проблемную область источников излучения (рисунок 1.26) с последующим их удалением.



Рисунок 1.26 Схема лечение рестеноза [115]

Необходимо отметить, что внутрисосудистая брахитерапия требует наличия специального оборудования для снижения радиационной опасности медицинского персонала, что сдерживает распространение метода.

### ***1.8 Дистанционная лучевая терапия***

К дистанционным методам лучевой терапии относят методы, когда ионизирующий пучок доставляется к пораженному участку от генерирующего устройства, расположенного вне организма больного.

При дистанционной лучевой терапии используются пучки рентгеновского (характеристического) излучения, пучки электронов, фотонов, пучки тормозного рентгеновского излучения, быстрых нейтронов, протонов и легких ионов.

### ***Рентгенотерапия***

Началом практического применения рентгеновского излучения для ионизирующего воздействия на онкологические опухоли следует считать упомянутые в подразделе 1.4 работы Э.Г Груббе, выполненные в 1896 году (рисунок 1.27).

В установках, используемых в рентгенотерапии в качестве источника излучения, задействуются специальные трубки. Установки принципиально делятся на две группы, отличающиеся энергией излучения. К первой группе относят установки для короткофокусной или близко-дистанционной рентгенотерапии с энергией излучения от 10 до 60 кэВ (рисунок 1.26), которые используются для облучения с малых расстояний (до 6—7,5 см) и лечения относительно поверхностных поражений кожи и слизистых оболочек.

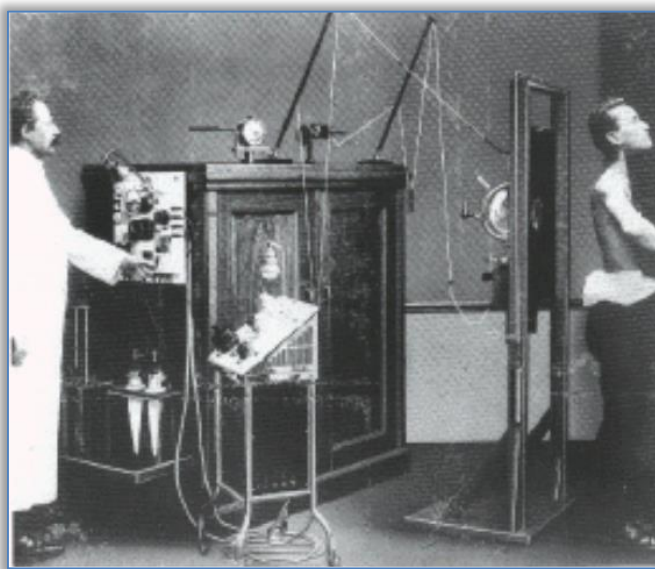


Рисунок 1.27 Радиологическая процедурная Э. Груббе [116]

Ко второй группе относят установки для глубокой или дальне-дистанционной рентгенотерапии с энергией излучения от 100 до 250 кэВ - для облучения с расстояния от 30 до 60 см глубоко расположенных патологических очагов.



Рисунок 1.28 Система короткофокусной рентгенотерапии Xstrahl 300 [117]

Системы рентгенотерапии, построенные на рентгеновских трубках, конструктивно не отличаются от систем рентгенодиагностики и включают в себя трубку с фильтрами, позволяющими очистить пучок от фотонов с энергией, не требующейся в конкретном случае. Кроме того, система комплектуется тубусами для формирования требуемого пучка в плоскости мишени. Естественно, эти устройства размещаются на специальных штативно-механических устройствах — напольно-потолочных (или потолочных) штативах. Кроме перечисленных устройств в систему входят устройства электропитания и управления. Системы дополняются приспособлениями для размещения пациента (столы или кресла).

### ***Гамма терапевтические дистанционные лучевые установки***

История возникновения гамма-терапевтических установок на базе радиоактивных источников непосредственно связана с так называемым Манхэттенским проектом [118,119,120], при реализации которого был создан ядерный реактор для наработки делящегося материала, используемого при создании ядерных боеприпасов.

В ходе работ на реакторе была создана технология получения радиоактивного изотопа Кобальт-60, получаемого путем облучения тепловыми нейтронами мишени со стабильным Кобальт-59. Привлекательность последующего применения изотопа Кобальт-60 состоит в том, что у него значительно более длительный период полураспада по сравнению с другими радиоактивными изотопами – 5,2713 года, при этом 1 грамм Кобальта-60 показывает активность порядка 41,8 терабеккерелей. Данные характеристики Кобальта-60 и возможность его получения в промышленных масштабах послужили причиной тому, что в 1949 году, медицинский физик из Университета в г. Соскачеване (Канада) Гарольд Элфорд Джонс (4.07.1915 – 23.08.1998) подал в Национальный исследовательский совет Канады заявку на получение Кобальта-60 для прототипа дистанционной кобальтовой терапевтической установки (рисунок 1.29).

В ноябре 1951 года первая пациентка из г. Саскатуна (Канада), 43-летняя мать, в течении четырех лет получила лечение рака шейки матки с тщательно откалиброванной дозой излучения кобальта-60. После лечения она прожила еще 47 лет. Применение кобальтовой установки позволило повысить показатель излечения от рака шейки матки с 25 до 75 процентов.





Рисунок 1.29 Лечение с помощью кобальтовой дистанционной терапевтической установки в клинике университета Саскачевана, 1951 год [121]

Кобальтовые дистанционные терапевтические аппараты и сегодня имеют достаточно широкое применение и дальнейшее развитие. Одним из направлений такого развития явилось создание установок «Гамма-нож» (рисунок 1.30).



Рисунок 1.30 Установка «Leksell Gamma Knife Icon» производства шведской фирмы Elekta AB [122].

Идея создания устройств, в последствии получивших название «Гамма-нож», принадлежит Ларсу Лекселлю (23.11.1907-12.01.1986) [123], шведскому нейрохирургу, основателю радиохирургии [124].

Установки «Гамма-нож» отличаются от обычных кобальтовых дистанционных аппаратов тем, что имеют не один источник Кобальт-60, а порядка 200 источников меньшей активности. Излучение всех источников коллимировано и направлено в общий изоцентр для высокоточного (стереотаксического) облучения патологий головного мозга. Это позволяет создать максимальную дозу излучения в заданной точке мишени и при этом добиться минимальных последствий облучения в здоровых тканях.

## *Линейные ускорители*

Развитие лучевой терапии выявило сложности применения рентгеновских трубок для получения излучения с большой энергией пучка [125], связанные с необходимостью подведения к трубке высоких напряжений. Поэтому в конце 30-х годов 20-го столетия начались работы по созданию источников высоко энергетических потоков рентгеновского излучения на базе ускорителей электронов.

В 1946 году в лаборатории г. Беркли Луис Альварес и Вольфганг Паннофски построили первый в мире линейный ускоритель [126], который разгонял протоны до энергии в 32 МэВ. Это явилось предпосылкой тому, что в 1951 году в Англии под руководством Д.У. Фрайя [127] компанией Metropolitan-Vickers Electrical Co Ltd была создан и установлен в госпитале Хаммерсмит в г. Лондоне (рисунок 1.31) линейный ускоритель с энергией пучка электронов 8 МэВ.

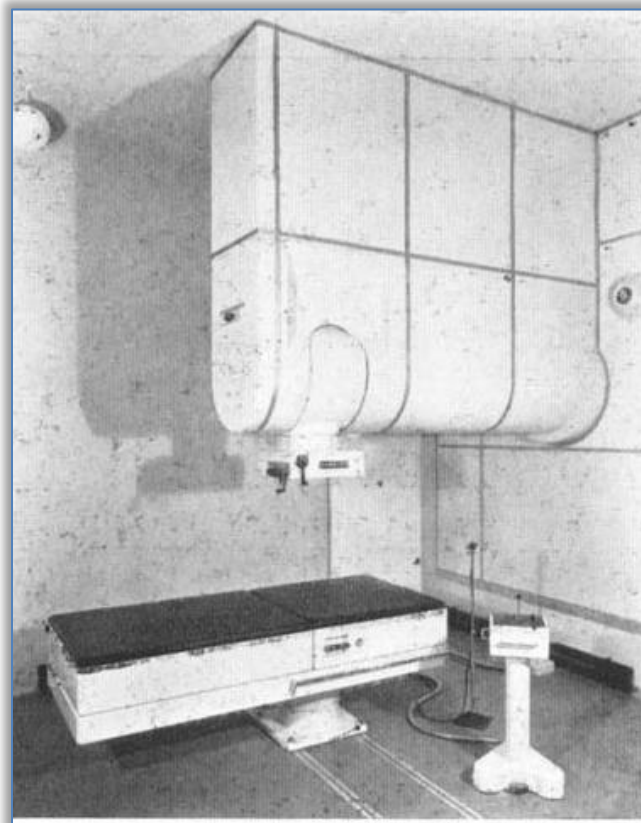


Рисунок 1.31 Линейный ускоритель 8 МэВ в больнице Хаммерсмит с углом наклона рентгеновской головки, настроенным так, чтобы пучок направлялся вертикально вниз.

Данная установка в течение 1951-1952 гг. использовалась для накопления статистического материала, а с 1953 года началось практическое лечение пациентов.

В это же время, в 1951-1952 гг., компанией Mullard создана установка с энергией 4 МэВ с вращающимся вокруг изоцентра рентгеновским пучком (рисунок 1.32). Установка была смонтирована в 1953 году в Ньюкаслской больнице общего профиля.

Наиболее массовое распространение терапевтические линейные ускорители получили в США в конце 50-х – начале 60-х годов 20-го столетия. Основными производителями стали компании Varian, Mullard и Metropolitan-Vickers Electrical Co Ltd.

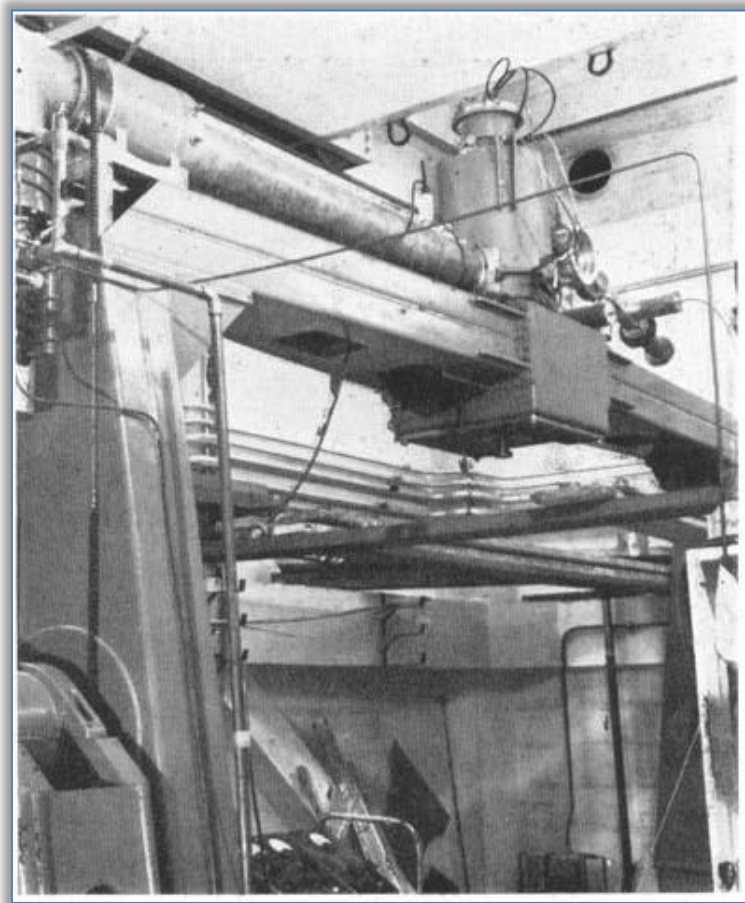


Рисунок 1.32 4 МэВ линейный ускоритель произведенный в компании Mullard

В России сегодня так же производится терапевтический линейный ускоритель Элус-6М (рисунок 1.33) с энергией 6 МэВ. Разработчик и производитель - АО «НИИЭФА им. Д.В. Ефремова».



Рисунок 1.33 Изоцентрическая радиационно-терапевтическая установка «Эллус-6М» [128]

Одним из направлений развития терапевтических линейных ускорителей является создание установок под названием **Cyber Knife**, реализующих концепцию трёх-координатного управления терапевтическим пучком.

Концепция установки была разработана Джоном Р. Адлером (John R. Adler) [129], профессором нейрохирургии и радиационной онкологии Стэнфордского университета, а также Питером и Расселом Шенбергами (Peter and Russell Schonberg) из исследовательской корпорации Schonberg Research Corporation [130]. Концепция опиралась на использование линейного ускорителя, производящего рентгеновские лучи с энергией 4 МэВ [131]. Опытная установка была изготовлена компанией Accuray Incorporated (рисунок 1.34).

Cyber Knife стал первым специализированным линейным ускорителем linac (linear accelerator), повышающим точность и сокращающим время обработки.

Первая система была установлена в Стэнфордском университете в 1991 году и была одобрена FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) для клинических

исследований в 1994 году. После многих лет клинических исследований в 1999 году FDA одобрило систему для лечения внутричерепных опухолей, и в 2001 году для лечения опухолей в любом месте тела [132].



Рисунок 1.34 Первый образец Cyber Knife, разработанный в Schonberg Research Corporation

С момента первоначального дизайна Accuray Incorporated выпустила семь моделей систем Cyber Knife за эти годы: система Cyber Knife G3 в 2005 году, система Cyber Knife G4 в 2007 году, система Cyber Knife VSI в 2009 году, система Cyber Knife M6 в 2012 году и система Cyber Knife S7 в 2020 году.

Необходимо отметить, что Cyber Knife по сравнению с Gama Knife имеет преимущества. Прежде всего это 1200 фиксированных углов облучения по сравнению с 200 у Gama Knife. Кроме того, в части радиационной безопасности Cyber Knife не излучает в выключенном состоянии, а Gama Knife требует наличие специальных защитных устройств для его безопасного хранения, когда установка не используется.

Заканчивая рассмотрение терапевтических лучевых установок на базе линейных ускорителей необходимо отметить, что такие установки выполняют основной объем лучевой терапии, однако их применение, как и применение других видов установок дистанционной лучевой терапии, сопровождается побочными эффектами ввиду облучения достаточно большого объема здоровых тканей.

### *1.9 Побочные эффекты при дистанционной лучевой терапии*

Одним из главных недостатков дистанционной лучевой терапии является вынужденное облучение здоровых тканей перед и (кроме протонной и ионной терапии) за опухолью.

В этой связи при дистанционной радиотерапии общую дозу излучения делят на несколько относительно низких дневных доз (иногда называемых фракциями). Это объясняется тем, что раковые клетки обладают относительно меньшей способностью к восстановлению по сравнению со здоровыми тканями, поэтому здоровые клетки между процедурами в большей мере восстанавливаются хотя бы частично, тогда как опухолевые клетки в результате кумулятивного эффекта излучения в значительной мере утрачивают такую способность.

Существует максимальный предел радиоактивности для разных тканей организма, поэтому одно из важнейших соображений, которое должно учитываться радиотерапевтами при планировании лечения, - как не превысить этот предел. Имеется и ряд других факторов, которые также определяют, насколько осуществимо лечение с применением лучевой терапии.

Первичная опухоль чаще высокочувствительна к радиотерапии. Это означает, что даже если опухоль довольно крупная, можно использовать очень низкую дозу излучения. Классический пример - лимфомы, которые удается успешно лечить.

Опухоль довольно чувствительна к радиотерапии и может быть разрушена более низкой дозой излучения, чем здоровые ткани вокруг опухоли. С помощью радиотерапевтических методов часто удается успешно лечить, например, рак кожи, поскольку адекватная доза, способная убить раковые клетки, наносит незначительный вред здоровым тканям.

Опухоли печени, наоборот, не отличаются высокой чувствительностью к радиоактивному излучению, а сама печень очень легко повреждается радиацией. В результате попытки уничтожить опухоль печени могут оказаться более пагубными для здоровой части органа по сравнению с ожидаемым эффектом лечения рака.

Для лучевой терапии важно учитывать локализацию опухоли и близлежащих органов или структур. Например, опухоль, находящуюся вблизи спинного мозга, лечить труднее, поскольку спинной мозг нельзя подвергать сильному облучению, и в то же время необходимо добиться эффекта в лечении.

Влияние размера самой опухоли на эффективность лечения заключается в том, что небольшой участок гораздо легче облучить высокой дозой, чем крупный. Если первичная опухоль удалена хирургическим путем, но врачи знают, что при этом остались крошечные частицы раковых клеток, после хирургической операции любые мельчайшие поражения могут быть уничтожены посредством радиотерапии.

Если рак распространился на другие части организма, излечение может оказаться невозможным. В то же время, если радиотерапевтические методы нацелены на излечение, необходимы довольно высокие дозы излучения, поэтому может, соответственно, увеличиться тяжесть побочных эффектов. Побочные эффекты радиотерапии в целом зависят от того, на какую часть организма направлено радиационное воздействие. Сейчас, когда повысились сложность и точность радиотерапевтических методов, побочные эффекты становятся слабее, кроме того, есть усовершенствованные методы их облегчения.

Слабость и усталость - наиболее распространенный побочный эффект радиотерапии, независимо от того, какие методы при этом применяются (дистанционные или внутренние) и на какую часть организма оказывается воздействие. Радиоактивное воздействие очень ослабляет организм и продолжается в течение нескольких недель после окончания курса. Поэтому крайне важен отдых как до, так и после лечения.

Если радиотерапия охватывает крупный участок и при этом оказывается вовлеченным костный мозг, в крови могут временно понизиться уровни эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Это чаще наблюдается при сочетании лучевой терапии с химиотерапией и, как правило, не носит тяжелого характера, однако некоторым пациентам во избежание кровотечения могут потребоваться переливания крови и введение антибиотиков (если затронуты лейкоциты) или тромбоцитов.

Однако лучевая терапия чревата и более опасными осложнениями. Одним из таких осложнений является радиационная пневмония. Она встречается при радиотерапевтическом лечении различных видов рака легких или трахеи.

Поэтому одной из важнейших характеристик методов радиотерапии является показатель токсичности, который демонстрирует процентное

соотношение случаев с выраженными пострадиационными осложнениями и общего количества пролеченных пациентов по конкретному протоколу.

Радиотерапия является одним из ключевых подходов к лечению рака. Ее роль в лечении рака разной локализации и наилучшие способы применения сочетаний методов и приемов служат постоянным предметом научных исследований и оценки. Современные методики лечения стали сейчас в высшей степени сложными и позволяют самым точным образом направлять радиоактивные лучи на опухоль, при этом по возможности не повреждая окружающие ткани. И хотя радиотерапия может иногда вызывать долгосрочные побочные эффекты, они обычно поддаются лечению. Большинство таких эффектов исчезают, как только завершается курс терапии.

В настоящее время большое распространение получает протонная и ионная лучевая терапия, которые сопровождаются значительно меньшими пострадиационными осложнениями по сравнению с другими видами излучений. Последнее объясняется наличием при протонном и ионном облучении пика Брэгга, благодаря которому здоровые ткани значительно меньше подвергаются радиационному облучению.



## 2 ИОННО-ПРОТОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ

---

### *2.1 История возникновения и развития*

В 1946 году в Национальной Лаборатории имени Лоуренса в г. Беркли был введен в эксплуатацию синхроциклотрон с магнитом 184 дюйма (рисунок 2.1) [133].

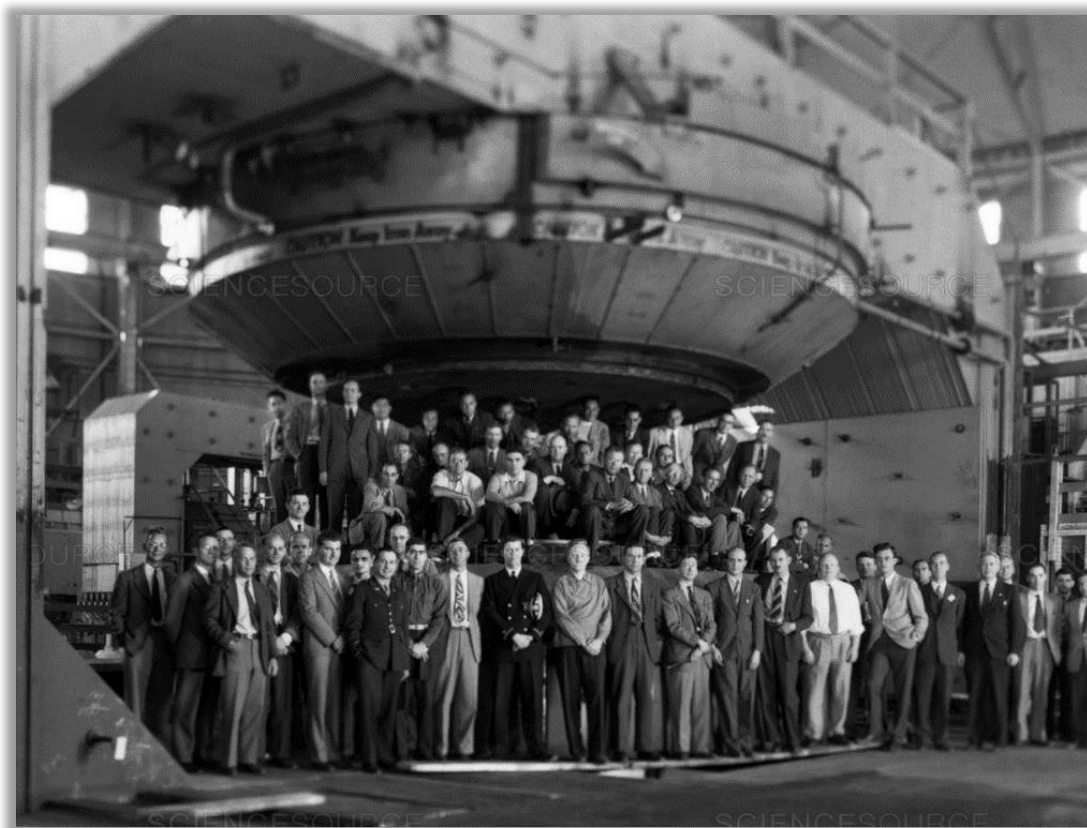


Рисунок 2.1 184-дюймовый синхроциклотрон в Национальной Лаборатории им. Лоуренса в г. Беркли

Синхроциклотрон ускорял ионы дейтерия до 195 МэВ, что позволяло создавать пучки протонов и легких ионов с энергиями, необходимыми для медицинских целей.

Создание синхроциклотрона послужило тому, что в 1946 году доктор Роберт Ратбун Вилсон (04.03.1914-16.01.2000, рисунок 2.2), сотрудник гарвардской циклотронной лаборатории, опубликовал в журнале *Radiology* статью [134], в которой предложил использовать пучки протонов в радиотерапии.

До 1954 года на синхроциклотроне велись радиобиологические исследования, а с 1954 года начались клинические испытания [135].

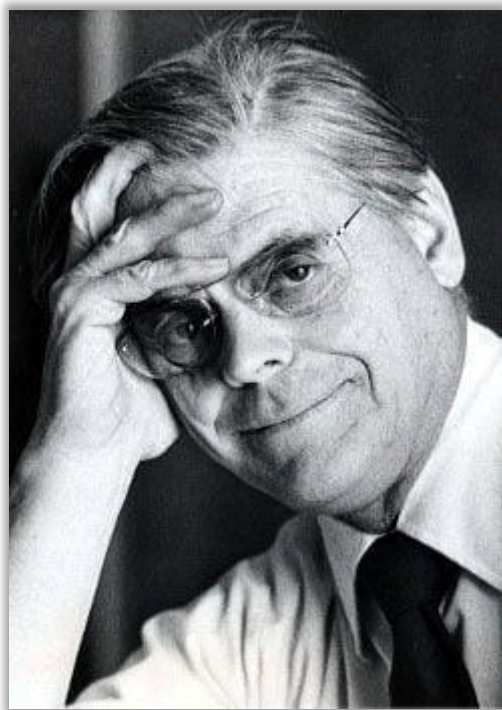


Рисунок 2.2. Доктор Роберт Ратбун Вилсон, руководитель группы в Манхэттенском проекте [136], «Отец протонной терапии», основатель национальной лаборатории им. Ферми (США).

На начальном этапе пучки протонов использовались для разрушения гипофиза при гормонально-чувствительном раке молочной железы. Данная процедура позволяла остановить выработку гормонов в гипофизе, стимулирующих рост и деление раковых клеток.

В конце 50-х годов начались эксперименты по применению пучков протонов для лечения заболеваний гипофиза и других заболеваний, таких как, например, артериовенозные мальформации [137]. С начала 60-х годов начались работы по использованию протонного пучка для терапии различных типов рака с локализацией в голове [138].

В октябре 1990 года был введен в эксплуатацию первый клинический центр протонной терапии при университетской клинике в Лома Линда, Калифорния, США [139]. По состоянию на начало 2019 года в центре всего пролечено более 18 000 пациентов [140].

В России исследования в области протонной терапии начались в 1967 году на базе ММО ОИЯИ, Дубна [141]. Инициатором этих работ выступил директор лаборатории ядерных проблем Венедикт Петрович Джелепов (12.04.1912-12.03.1999). Для получения пучка протонов использовался введенный в эксплуатацию в 1949 году синхроциклотрон. В 1979-1984 годах синхроциклотрон был реконструирован в фазотрон (рисунок 2.3) с пространственной вариацией магнитного поля. В результате проведенной реконструкции интенсивность выведенного пучка протонов

возросла в 20-25 раз. Лечение с применением пучков протонов, полученных на указанном ускорителе, продолжаются и по сей день. Всего за всю историю на установке пролечено более 1400 пациентов.



Рисунок 2.3 ММО ОИЯИ, Дубна, Фазотрон, используемый для генерации медицинского пучка протонов.

В настоящее время в составе ММО ОИЯИ функционирует медико-технический комплекс [142], в котором на базе синхротрона продолжается экспериментальное лечение следующих нозологий:

внутричерепные опухоли и АВМ (артерио-венозные мальформации, аденомы гипофиза, глиальные опухоли, каверномы и гемангиомы, крауниофарингиомы, менингиомы, метастазы в головной мозг, невриномы слухового нерва, гемангиоперицитомы, герминомы, опухоли пинеальной области, хордомы и хондросаркомы);  
опухоли области головы и шеи;  
другие нозологии.

В 1969 году был введен центр протонной терапии на базе синхротрона в Институте теоретической и экспериментальной физики (сегодня: ФГБУ «ИТЭФ им. А.И. Алиханова» НИЦ «Курчатовский институт»). К сожалению, после случившегося в 2011 году пожара центр не функционирует.

Необходимо также упомянуть использование пучков протонов при лечении злокачественных новообразований в Петербургском институте

ядерной физики им. Б.П. Константинова (г. Гатчина Ленинградской области). Однако данный случай нельзя считать протонной терапией, т.к. лечение осуществляется «на просвет», т.е. без использования эффекта пика Брэгга, поэтому единственное преимущество данного метода по сравнению с гамма терапией – несколько меньшее облучение здоровых тканей на пути до мишени, однако ему сопутствует значительно большее в сравнении с гамма терапией облучение здоровых тканей за мишенью.

С 2018 года в С.-Петербурге функционирует первый в России клинический центр протонной терапии, а в 2019 году введен в эксплуатацию клинический центр протонной терапии в г. Димитровград Ульяновской области. Также осуществляется протонная терапия на базе МРНЦ ИМ. А.Ф. Цыба (Филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России).

В настоящее время в мире в эксплуатации находятся 94 центра протонной терапии (таблица 2, стр.7) и 47 строится [143].

## ***2.2 Центры ионной (ионно-протонной) терапии***

Первые опыты по лучевой терапии пучками ионов состоялись во второй половине 50-х годов в Национальной Лаборатории имени Лоуренса в г. Беркли, где на синхроциклотроне параллельно с экспериментами в протонной терапии проводились эксперименты по лечению раковых заболеваний глаз с применением пучков изотопов неона, т.к. максимально возможная энергия последних на имевшейся установке не позволяла их проникновение в глубину тканей. Более глубокие исследования по использованию ионных пучков в Национальной Лаборатории имени Лоуренса начались в 1962 году, когда в эксплуатацию был введен ускорительный комплекс в составе инжектора – линейного ускорителя и слабофокусирующего протонного синхротрона. В начале 70-х установку дополнили линейным ускорителем тяжелых ионов. Начались эксперименты по применению различных ионов в медицинских целях. В ходе исследований было установлено, что наилучшими ионами для радиотерапии являются ионы неона и углерода, так как у обоих имеется максимальное соотношение амплитуды пика Брэгга к уровню плато.

Исследования по направлению ионной терапии были остановлены в 1992 году в связи с решением вывода из эксплуатации установки, на которой проводились работы. Всего с 1975 по 1992 г.г. пучками ионов было пролечено 1340 пациентов, при этом предпочтение отдавалось пациентам, которым не могла быть назначена конвенциональная радиотерапия (пучки гамма-квантов, электронов или тормозного рентгеновского излучения).

Клинические исследования в области ионной терапии были продолжены в 1992 году в GSI и в 1994 году в NIRS.

На настоящий день в мире функционирует 12 клинических центров ионной или ионно-протонной терапии и еще 9 находятся в стадии строительства. В числе функционирующих - два клинических центра в Германии (г. Гельдерберг и г. Марбург), по одному в Италии (г. Павиа) и Австрии (г. Винер-Нойштадт), два центра в Китае (г. Увэй и г. Шанхай) и шесть (!) центров в Японии (г. Чиба, г. Хиого, г. Тосу, г. Гунма, г. Иокогама, г. Осака). Кроме того, еще в двух центрах в Германии (г. Дармштадт и г. Киль) и в Китае в городе Ланьчжоу функционируют центры, осуществляющие исследования в области ионной терапии.

Необходимо отметить, что в числе перечисленных 12 центров часть осуществляют лечение только ионными пучками, а часть как ионными, так и протонными пучками. В последних вся ускорительная часть пучков и терапевтическая часть (фиксированные пучки) общие. В некоторых центрах, например, в MedAustron (Австрия), имеется процедурная с 3-координатной ротационной системой доставки лечения, которая работает только с протонными пучками. Поэтому, если читатель зайдет на сайт [PTCOG.COM](http://PTCOG.COM) и увидит в таблице действующих центров отдельно центр протонной терапии и следом за ним центр ионной терапии в одном и том же городе, то надо понимать, что это один и тот же центр, но осуществляющий лечение как протонами, так и ионами. В ионно-протонных центрах переход с одного вида ионов на другой заключается только в смене газа в источнике ионов. Такими центрами, использующими и ионы и протоны, являются центры в гг. Гельдельберг, Марбург, Павиа, Винер-Нойштад, Шанхае и Хиого. Можно заметить, к ионно-протонным центрам относятся все европейские центры, один центр в Китае (построенный компанией Сименс) и только один из шести центров в Японии. Такие предпочтения объясняются следующим. В Европе не так много протонных центров. Например, в Австрии есть только ионно-протонный центр. Однако протоколы лечения пучками ионов охватывают пока меньше локализаций онкозаболеваний, чем протоколы лечения пучками протонов. Поэтому, чтобы расширить базу клиентов, вводят протонные пучки. В Японии на пять ионных и один ионно-протонный центры приходится 17 протонных центров. Это позволяет при строительстве ионных центров удешевить их строительство за счет использования только ионных пучков за счет оптимального распределения потоков пациентов по локализации опухоли между ионными и протонными центрами.

Вышеперечисленные 12 клинических центров ионной (ионно-протонной) терапии демонстрируют высокую эффективность лечения злокачественных опухолей и стимулировали начало реализации поколения терапевтических центров, использующих ионы углерода.

### 2.3 Структура и состав центров ионной/ионно-протонной терапии

Структуры и состав центров ионной/ионно-протонной терапии практически не имеют значимых отличий. Отличия заключаются только в наличии или отсутствии, например, научно-исследовательских лучевых терапевтических процедурных, количестве вертикальных и горизонтальных терапевтических пучков, наличии 3-координатной ротационной системы доставки ионных и/или протонных терапевтических пучков («Гантри»). Также различается техническая реализация тех или иных устройств, установок, оборудования.

Структура ионных/ионно-протонных центров подчинена технологическому циклу лечения:

принять пациента; при помощи КТ, МРТ или ПЭТ/КТ осуществить топометрическое обследование пациента для подготовки протокола лечения; подготовить с помощью системы планирования лечения индивидуальный протокол;

подготовить индивидуальные средства фиксации и иммобилизации пациента;

подготовить пациента в процедуре лечения введя, при необходимости, контраст;

зафиксировать его на ложементе терапевтического стола; выполнить процедуру облучения с непрерывным контролем доставляемого пучка; осуществить с помощью ПЭТ/КТ топо-дозиметрический контроль доставленной в опухоль дозы облучения.

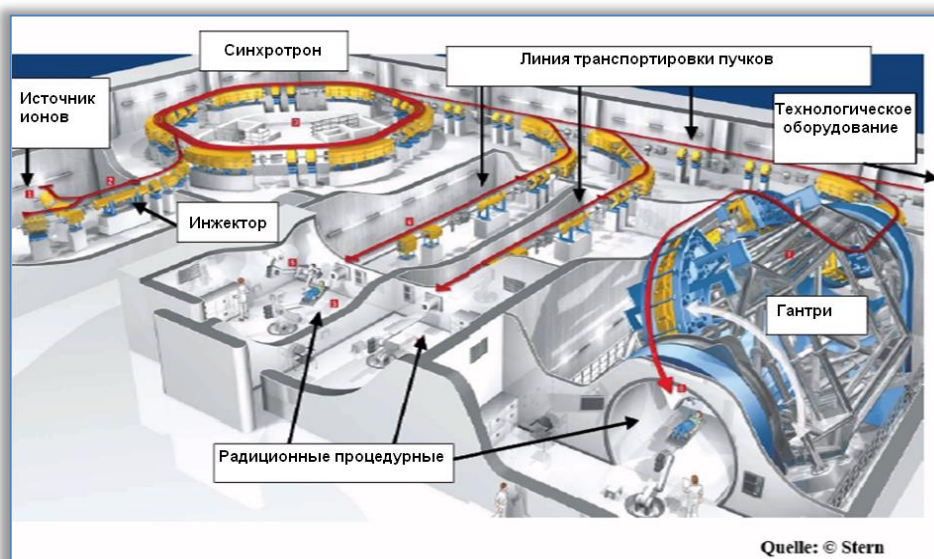


Рисунок 2.4 Планировка лечебной части в ионно-протонном центре НТ [144]

На рисунках 2.4 и 2.5 показаны планы действующих центров ионной/ионно-протонной терапии HIT (The Heidelberg Ion Therapy Center, г. Гейдельберг, Германия) и NIRS.



Рисунок 2.5 Общая планировка лечебной части в ионно-протонном центре NIRS [145]

Центр **HIT** введен в эксплуатацию в 2009 году с двумя терапевтическими процедурными с фиксированными горизонтальными пучками, а в 2012 году в эксплуатацию введена терапевтическая процедурная с 3-координатной ротационной системой доставки лучения «гантри». В центре осуществляется облучение протонами и ионами углерода. Центр в г. Гейдельберге интересен тем, что это первый клинический центр ионно/протонной терапии, базирующийся на медицинском ускорителе, созданном специально для лечения пациентов. Кроме того, в этом центре впервые была применена система «гантри» (рисунок 2.6) для доставки ионных пучков.

Уникальность последней состоит в ее весовых и габаритных характеристиках:

Общий вес – 710 т, при этом вес вращающейся части – 500 т.

Размеры - 26x14x12 м.

**NIRS** – является основным центром радиационных исследований в Японии. Институт основан в 1957 году [146].

В 1993 году в NIRS в эксплуатацию был введен ускорительный комплекс HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba). Благодаря этому с 1997 года NIRS, наряду с GSI [147], стал одним из ведущих медицинских центров ионной терапии с использованием ионов углерода.

История строительства и развития NIRS выглядит следующим образом [148]:

1984 – 1993 год – строительство HIMAC.

Июнь 1994 года - ввод в эксплуатацию HIMAC был завершен, и был пролечен первый пациент. Лечение осуществляется пассивным лучевым облучением.

1996 год - официально открыта клиника терапии заряженными частицами.

2003 год – радиотерапия ионами углерода одобрена в качестве передовой медицинской технологии Министерством здравоохранения, социального обеспечения и труда правительства Японии. После этого ионная терапия в NIRS могла получить финансовую компенсацию. Стоимость лечения была фиксирована независимо от количества фракций.

Май 2011 года – введение в эксплуатацию терапевтических процедурных E и F с активной процедурой сканирования пучка. К 2011 году было пролечено 6000 пациентов.

Март 2015 года - началось облучение движущихся мишеней респираторным закрытым фазовым контролируемым повторным сканированием.

К 2015 году было пролечено 10 000 пациентов (четверть из них были больными раком предстательной железы).

2015 год - завершено строительство сверхпроводящей 3-координатной ротационной системы доставки лечения «гантри».

2016 год - ввод в эксплуатацию сверхпроводящей 3-координатной ротационной системы доставки лечения типа «гантри».

В NIRS большое внимание уделяется сокращению продолжительности лечения. Одним из способов для достижения последнего является так называемое гиперфракционирование, когда за один сеанс облучения осуществляется несколько фракций облучения с различных ракурсов. В результате были достигнуты положительные результаты и, например, при лечении немелкоклеточного рака легких не выше III стадии вся терапия осуществляется за один сеанс облучения.



Как уже отмечалось выше, центры НІТ и NIRS отличают наличие 3-координатной ротационной системы доставки лечения «гантри» (рисунки 2.6 и 2.7). Наличие таких устройств продиктовано желанием обеспечить максимальную всеракурсность облучения.

Сложность создания такой установки заключается в необходимости применения поворотных магнитов с полем порядка 4Тл. При использовании т.н. «теплых» магнитов, т.е. магнитов, работающих при обычной температуре, получаются очень большие веса и габариты. Так, например, у «гантри» в НІТ (разработана и произведена компанией Siemens AG, Германия) вес дипольного магнита, стоящего перед выходом пучка из магнитопровода и поворачивающего пучок на 90°, составляет 90 т. Огромные размеры «гантри» для НІТ вынудили производителя перед поставкой заказчику, произвести сборку установки в Египте, вблизи г. Александрия. Там была проверена работоспособность всей механической части и только после этого устройство было поставлено заказчику под монтаж.

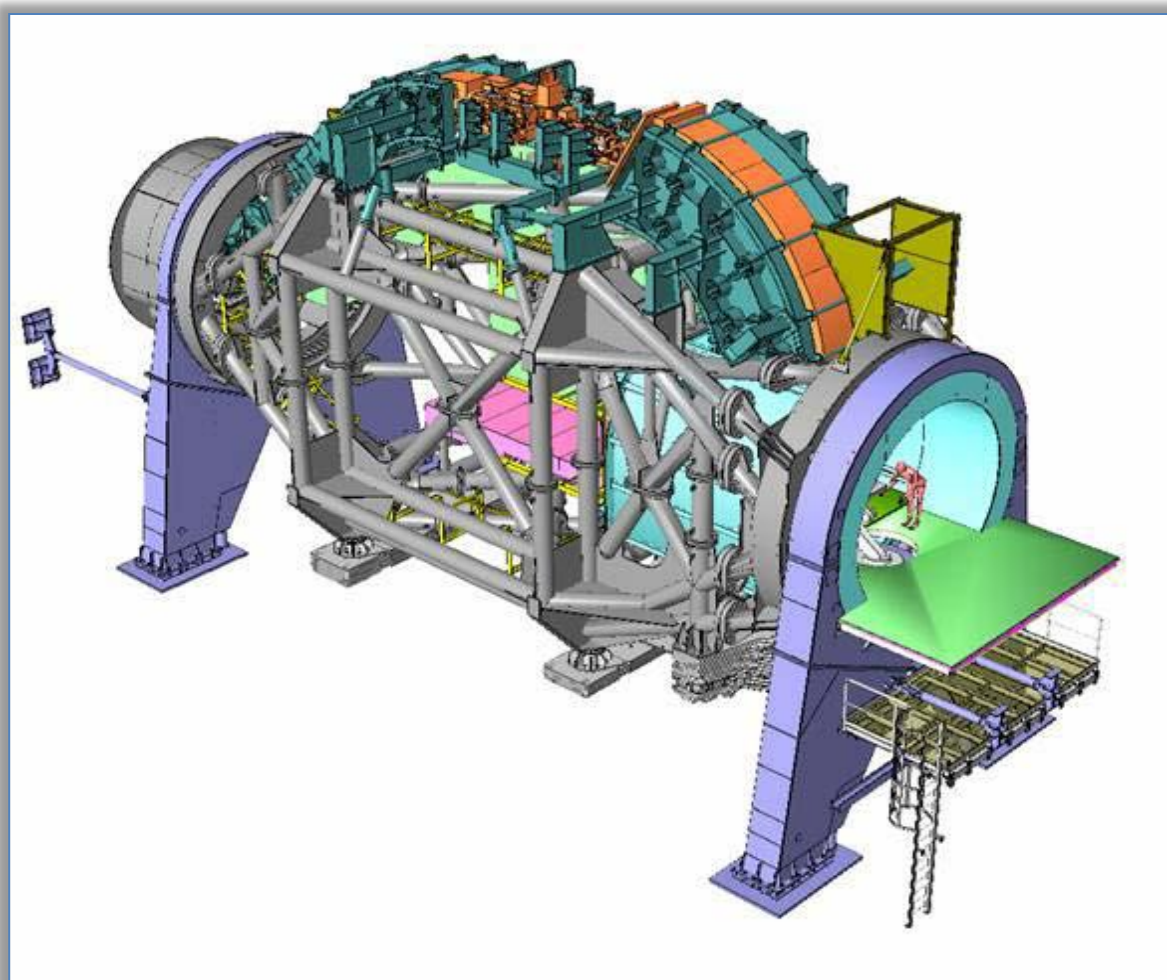


Рисунок 2.6 3-х координатная ротационная установка доставки пучка в ионно-протонном центре НІТ [149] (Гельдербнрг, Германия)



Рисунок 2.7 3-х координатная ротационная установка доставки пучка в ионно-протонном центре НИМАС (Чиба, Япония) [150]

Проблемы создания, производства и эксплуатации «гантри», обусловленные большими весами и габаритами, заставили компанию Toshiba Corp. использовать в магнитах «гантри» для НИМАС сверхпроводящие магниты. Последнее позволило в три раза уменьшить вес и габариты по сравнению с «гантри» в НИТ.

Естественно, описанные выше 3-х координатные ротационные установки доставки пучков ионов являются очень дорогими. В тоже время, современные терапевтические роботизированные столы с семью степенями свободы, используемые для фиксации и иммобилизации пациента, позволяют реализовать большинство необходимых ракурсов облучения. Поэтому сегодня строятся ионные лучевые терапевтические центры без 3-х координатных ротационных установок доставки пучка.

Интересен пример подхода к созданию типового центра ионной лучевой терапии компанией Siemens AG (Германия). В компании отказались от применения 3-х координатных ротационных установок доставки пучка, компенсируя это использованием горизонтальных, вертикальных пучков и пучков под углом  $45^\circ$  [151] (рисунок 2.8). Комплекс оборудования для ионно-протонных центров получил обозначение IONTRIS (ION Treatment Integrated Systems).

### *IONTRIS (Марбург и Киль в Германии, Шанхай в Китае)*

Проект был реализован в частной клинике при университете г. Марбург, Германия (проект MIT), в клинике университета земли Шлезвиг-Гольштейн г. Киль, Германия (проект NRoCK) и в медицинском центре протонов и тяжелых ионов г. Шанхай, Китай (проект ShaPHH).

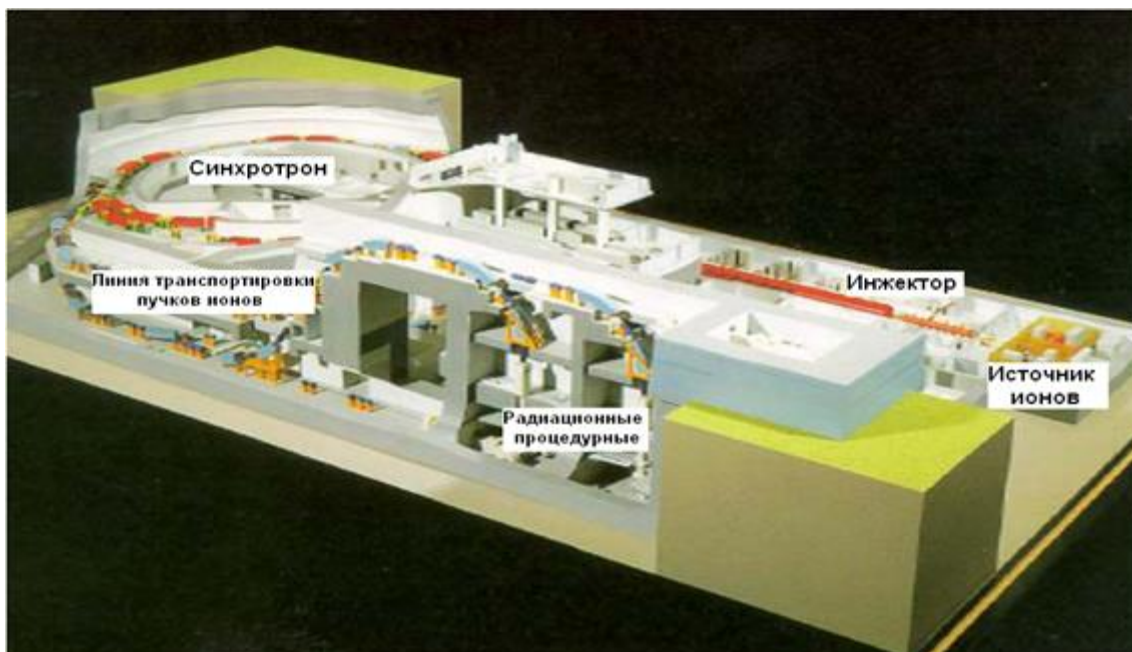


Рисунок 2.8 Общий вид радиационной части ионного центра на базе ускорительной системы IONTRIS в Шанхае и Киле [152]

Указанные центры оснащены типовым оборудованием (рисунок 2.8), включающим в себя медицинский ускоритель и средства доставки пучка. В центре в Марбурге имеется 3 терапевтических процедурных с горизонтальным фиксированным пучком ионов и 1 процедурная с фиксированным пучком  $45^\circ$ .

В ионно-протонном центре в Шанхае всего 3 терапевтических процедурных, в каждой по одному фиксированному горизонтальному пучку, в одной процедурной дополнительно фиксированный вертикальный пучок и в одной терапевтической процедурной дополнительно пучок под углом  $45^\circ$ .

Центр NRoCK в г. Киль по составу оборудования, включая количество терапевтических процедурных и их оснащение пучками, аналогичен центру в г. Шанхае. Этот центр должен был функционировать полностью на коммерческой основе. Однако введу чрезмерной стоимости строительства центра и, в первую очередь стоимости ускорительного оборудования – порядка €240 000 [153], руководство Siemens AG посчи-

тало нецелесообразным вводить центр в эксплуатацию. Именно из-за дороговизны строительства таких центров информации о других заказах у Siemens AG не появляется.

Ускорительное оборудование любого центра как протонной, так и ионной лучевой терапии является основой таких центров, так как оно в наибольшей степени определяет потенциальные возможности и качество лечения. На рисунке 2.9 схематично представлен вариант ускорительного оборудования системы IONTRIS, установленного в центрах ионной терапии в г. Киле и г. Шанхае.

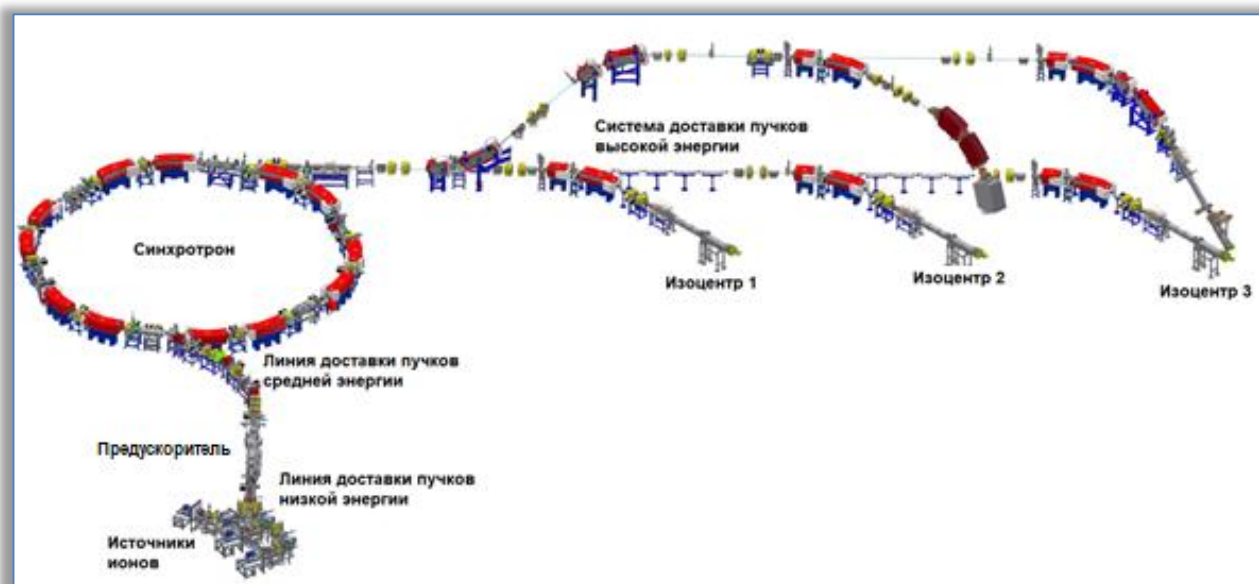


Рисунок 2.9 Вариант ускорительной системы IONTRIS в центрах ионной терапии в г. Киль и г. Шанхай [154].

Ускорительное оборудование всех существующих на сегодняшний день центров ионной терапии состоит из следующих частей:

- источники ионов;
- линия доставки пучков низкой энергии;
- предускоритель, как правило, в составе линейного ускорителя (LINAC) и радиочастотного квадрупольного (RFQ);
- линия доставки пучков средней энергии;
- синхротрон;
- система доставки пучков высокой энергии в терапевтические процедуры.

Рассмотрим особенности всех перечисленных составных частей.

## 2.4 Источники ионов

Источники ионов играют важную роль, так как определяют качество пучка в части вида частиц и стабильности их интенсивности. В таблице 2.1 приведены типы и основные характеристики источников ионов ряда центров ионной терапии [155].

Таблица 2.1 Типы источников ионов в основных центрах ионной терапии.

Наименование комплекса	Кол-во	Наименование источника	заряд С ионов	Напряжение вывода (кВ)	Интенсивность, едА
Bevalac	3	SuperHILAC EVE: PIG, local injector: PIG (Ne)	3+(Ne)	40	1050 для Ne
HIMAC	3	NIRS-ECR, NIRS-HEC, NIRS-PIG, NIRS Kei2	2+/4+	48/24	120/240
SIS	1	CAPRICE	2+	15	50
HIBMС	2	ECR1, ECR2	4+	25	105
HIRFL-CSR	1	LECR3	4+	20	150
HIT	2	SUPERNANOGUN	4+	24	200
GHMC	1	KeiGM	4+	30	300
CNAO	2	SUPERNANOGUN	4+	24	200
MIT	2	SUPERNANOGUN	4+	24	200
NRoCK	3	SUPERNANOGUN	4+	24	200

Прежде всего необходимо отметить, что почти все источники ионов, приведенные в таблице 2.1 за исключением SuperHILAC и NIRS-PIG, относятся к источникам ионов электронного циклотронного резонанса (electron cyclotron resonance ion source, обозначаемые ECRIS или ECR).

ECRIS был создан в 1973 году группой под руководством Рихарда Геллера (25.04.1927 – 1.07.2007) - физика-экспериментатора в области ядерной физики и физики плазмы, сотрудника Французской комиссии по альтернативным источникам энергии и атомной энергии.

Принцип работы ECRIS проиллюстрирован на рисунке 2.10, выполненном лично Рихардом Геллером.

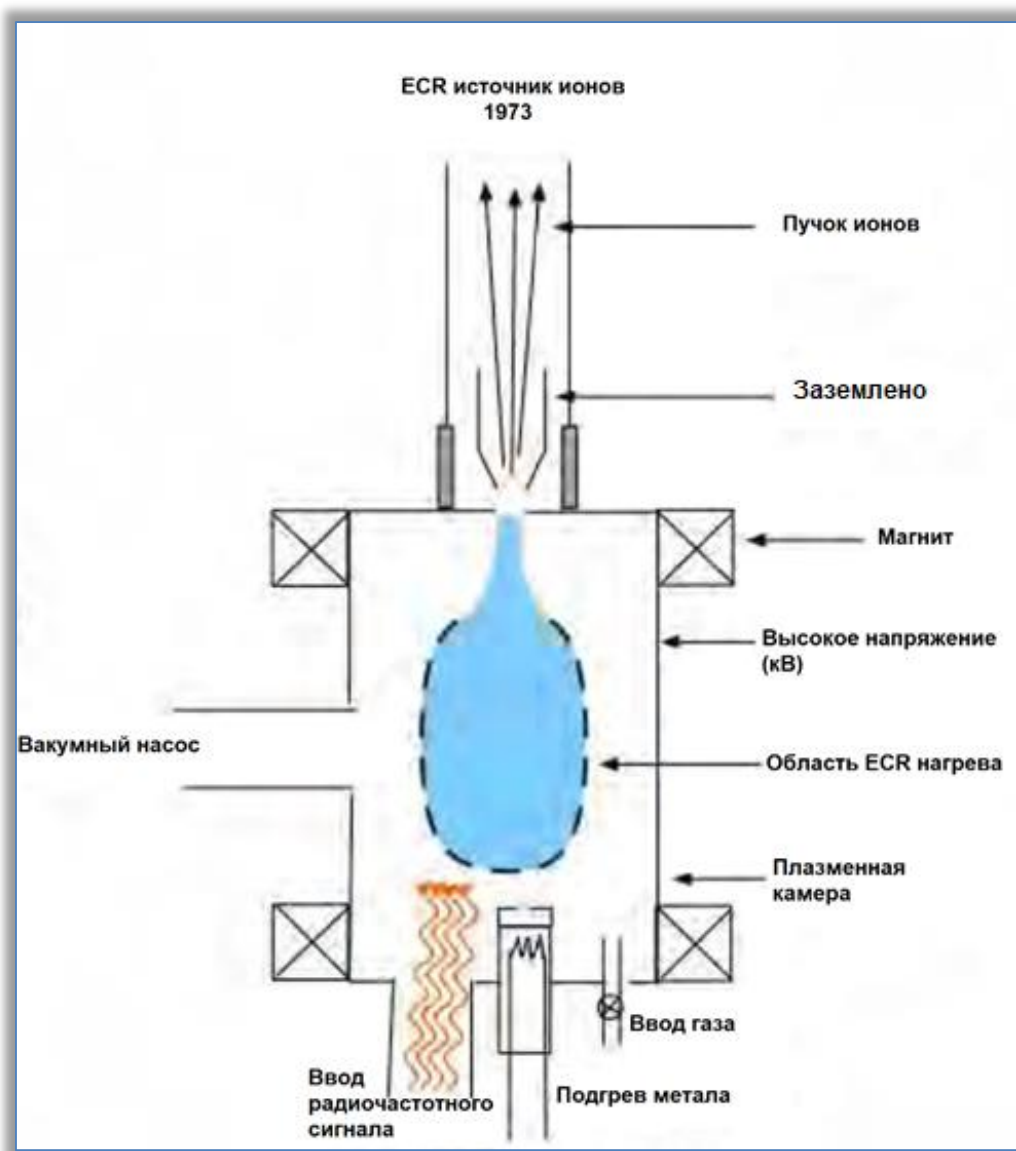


Рисунок 2.10 Рихард Геллер, ECR источник ионов [156] (обозначения даны в переводе с английского языка)

В источнике ионов, показанном на рисунке 2.10, для ионизации плазмы используется электронный циклотронный резонанс, при котором радиочастотный сигнал с частотой электронного циклотронного резонанса вводится в плазменную камеру. Данная частота определяется магнитным полем, созданным внутри плазменной камеры.

В плазменной камере давление газа понижается вакуумным насосом. Это делается для того, чтобы уменьшить число столкновений атомов и молекул газа между собой. Появление плазмы является результатом разогрева газа за счет подогрева металла плазменной камеры постоянным магнитным полем во взаимодействии с радиочастотным сигналом.

Переменное электрическое поле радиочастотного сигнала синхронно с периодом вращения свободных электронов газа и увеличивает их перпендикулярную кинетическую энергию. В процессе разгона возбужденные свободные электроны сталкиваются с газом и вызывают ионизацию атомов и молекул, если кинетическая энергия свободных электронов выше энергии ионизации встреченных атомов и молекул.

Образующиеся ионы соответствуют типу ионизируемого газа, который может быть чистым, составным или паром твердого или жидкого материала.

Возвращаясь к таблице 2.1, надо отметить, что наиболее распространенным является источник ионов ECR SUPERNANOGUN производства компании Pantechnik (Франция) [157]. Компания Pantechnik является мировым лидером в производстве источников ионов типа ECR. Этой компании Рихард Геллер доверил производство созданного под его руководством первого ECR источника ионов. В настоящее время Pantechnik выпускает различные источники ионов, применяемые в различных областях. В свою очередь SUPERNANOGUN создан специально для использования в радиационной медицине. Этот источник ионов позволяет получать пучки достаточно большого перечня ионов с различными зарядами. Последнее отображено в таблице 2.2.

Таблица 2.2 Интенсивность выводимых пучков ионов (мкА) в зависимости от величины их заряда.

Ион	Заряд иона							
	1	2	4	6	8	9	20	27
H	2000							
He	2000	1000						
C			200	2,5				
Ar	1000		250	200	200	90		
Xe	500				220		15	1
Au							20	6
Pb							10	1

Данные, представленные в таблице 2.2 показывают, что при использовании ионов углерода из-за возможности получения требуемой интенсивности пучков только с ионами  $^{12}\text{C}^{4+}$ , после их вывода из источника приходится использовать дополнительные технические решения для получения ионов  $^{12}\text{C}^{6+}$ .

Одним из ионных центров, где в качестве источников ионов применен SUPERNANOGUN является ускорительный комплекс в CNAO (Национальный центр онкологии андронной терапии в г. Павиа, Италия), поэтому на примере этого центра рассмотрим опыт применения данного источника ионов.

Итальянский национальный центр андронной терапии для лечения глубоких опухолей CNAO, использует ионные пучки, создаваемые двумя электронно-циклотронными резонансными источниками ионов SUPERNANOGUN [158].

Пучок энергией 8 кэВ/нуклон выводится из источника и транспортируется по линии доставки пучка низкой энергии (LEBT) в предускоритель. Сначала пучок поступает в линейный ускоритель типа RFQ, где ускоряется до 400 кэВ/нуклон. После RFQ пучок поступает в линейный ускоритель типа LINAC, в котором ионы ускоряются до энергии 7 МэВ/нуклон. После предускорителя пучок по линии доставки средней энергии поступает в синхротрон, где ускоряется до получения требуемой энергии, максимально до энергии 400 МэВ/нуклон.

В CNAO используются два ионных пучка:  $^{12}\text{C}^{4+}$  с интенсивностью, превышающей 160 мкА, или  $\text{H}^{3+}$  с интенсивностью, превышающей 700 мкА. В качестве альтернативы также могут быть использованы ионы  $\text{H}^{2+}$ . Нормировочный коэффициент излучения пучка ( $4 \cdot \epsilon_{\text{rms},n}$ ) должен быть ниже  $0,75\pi \cdot \text{мм} \cdot \text{мрад}$  для обоих пучков. Два источника ионов установлены на двух независимых линиях пучка и могут работать одновременно; в случае отключения пучка система может переключаться с одного источника на другой.

Такой режим работы позволяет планировать различные периоды технического обслуживания для каждого источника во время работы другого, что позволит без каких-либо перерывов подавать требуемые пучки на ускоритель. В связи с особым применением ионного пучка и с учетом требований с точки зрения интенсивности, качества и стабильности пучка были выбраны два источника ионов электронного циклотронного резонанса ECR SUPERNANOGAN производства Pantechnik.

SUPERNANOGAN (рисунок 2.11) представляет собой источник ионов ECR с частотой 14,5 ГГц, как с осевым, так и с радиальным магнитным полем, создаваемым постоянными магнитами, что обеспечивает соотношение осевых зеркал примерно в два раза выше, чем резонансное магнитное поле ECR.





Рисунок 2.11 Источник ионов SUPERNANOGUN в ускорительном комплексе CNAO в центре ионной терапии в г. Павия (Италия).

По мнению специалистов CNAO источник ионов SUPERNANOGAN имеет три преимущества для применения в медицинских целях:

- 1) Для магнитного поля не требуется электроэнергия.
- 2) Компактный (2,5 м на 3,5 м).
- 3) Отсутствует электроника под высоким напряжением (источники питания, органы управления и т.д.), что повышает надежность и долгосрочную стабильность.

Корпус источника, находящийся под положительным потенциалом (до 30 кВ), включает в себя:

двустенную плазменную камеру с водяным охлаждением и выходным отверстием диаметром 7 мм для вывода пучка;

систему постоянных магнитов, обеспечивающую осевое и радиальное удержание (максимальное осевое поле составляет 1,2 Т, минимальное осевое поле - 0,37 Т, максимальное радиальное поле - 1,1 Т, что идеально подходит для работы на частоте 14,5 ГГц);

медный куб для системы микроволнового впрыска, состоящий в свою очередь из переходника волновода в коаксиальный кабель с тунелем для минимизации отраженной мощности;

радиочастотное окно, которое создает соединение между медным кубом в условиях высокого вакуума и волноводом при атмосферном давлении, поступающем от генератора;

систему впрыска газа;

систему изменения постоянного тока для добавления электронов в плазму и уменьшения потенциала плазмы.

Для работы ионного источника ECR SUPERNANOGAN требуется радиочастотный генератор мощностью около 400 Вт на частоте 14,5 ГГц (эффективная мощность, используемая при работе, составляет менее 300 Вт). В качестве основных элементов генератора СНАО выбраны усилители на лампах бегущей волны (ЛБВ) с переменной частотой (TWTA: traveling-wave tube amplifier).

Вес SUPERNANOGAN составляет около 210 кг.

Потребляемая мощность источника равна только мощности, потребляемой радиочастотным генератором, источниками высокого напряжения и насосной системой (в общей сложности максимум 8 кВА).

Плазменная камера охлаждается потоком воды 200 л/час с температурой 20°C при давлении от 2 до 3 бар.

В конструкцию источника SUPERNANOGAN в СНАО были внесены небольшие улучшения, чтобы соответствовать требованиям, установленным Национальным институтом ядерной физики Италии (INFN).

В конструкцию были внесены изменения, улучшающие обслуживание составных частей источника.

1) Была модифицирована система впрыска газа с целью повышения стабильности ее функционирования.

2) Использована новая система вывода для улучшения коэффициента излучения и стабильности пучка.

3) Толщина свинцового экрана вокруг источника увеличена для повышения радиационной безопасности с 5 мм до 10 мм. Чтобы доза рентгеновского излучения оставалась ниже 2,5 мкз/час (допустимый предел), вокруг источника добавлен дополнительный свинец.

4) Снижен уровень шума электронных узлов.

В ходе предварительных экспериментов была выявлена четкая зависимость тока, выделяемого  $C^{4+}$ , от частоты СВЧ, что было названо "эффектом настройки частоты". В ходе численного моделирования процесса данный эффект был объяснен особенностью распределения электромагнитного поля внутри плазменной камеры. Поэтому было реализовано дополнительное усовершенствование, заключающееся в использовании перестраиваемого генератора сигналов, который управляет ЛБВ.

Так же изменения коснулись формы электродов. Были уменьшены расстояния между ними, что уменьшило зону, в которой пучок не компенсируется. Такие изменения позволили достичь более высоких значений наработки на отказ. В частности, уменьшение зазора между плазменным электродом и электродом съемника, а также зазора до фокусирующего электрода, в соответствии с моделированием (рисунок 2.12), значительно улучшило качество для всех пучков (особенно для  $H^{3+}$ ) и значительно уменьшило искрение в области вывода.

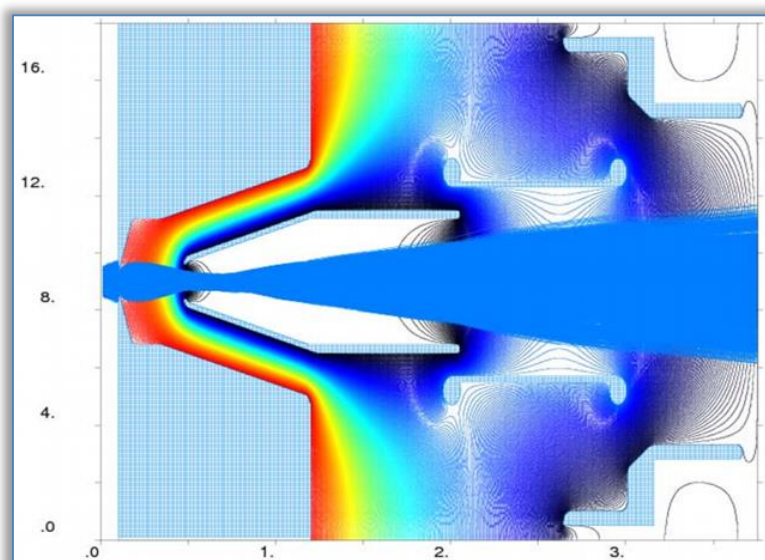


Рисунок 2.12 Моделирование вывода пучка

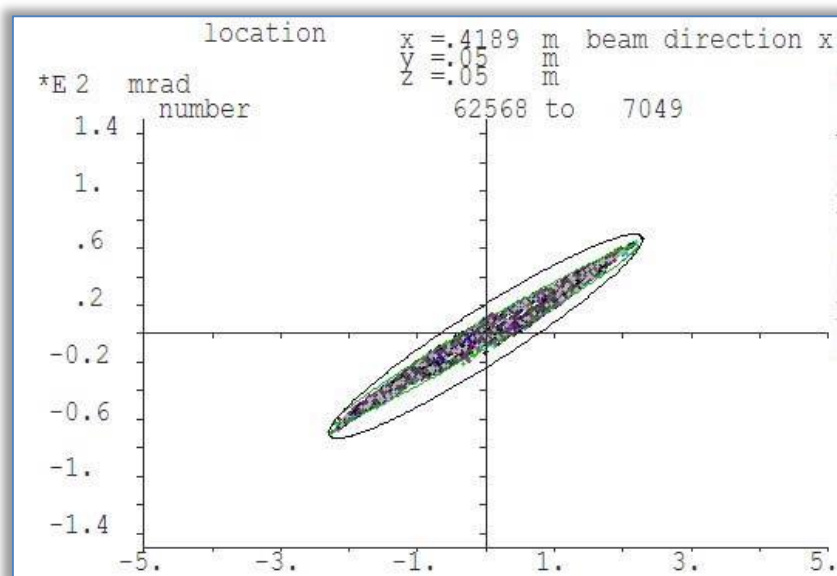


Рисунок 2.13 Коэффициент излучения в плоскости Y для  $C^{4+}$ : средне-квадратичное нормированное значение составляет 0,53 π мм мрад.

Результаты моделирования, показанные на рисунках 2.12 и 2.13, можно сравнить с результатами эксперимента на рисунке 2.14. Получено хорошее совпадение.

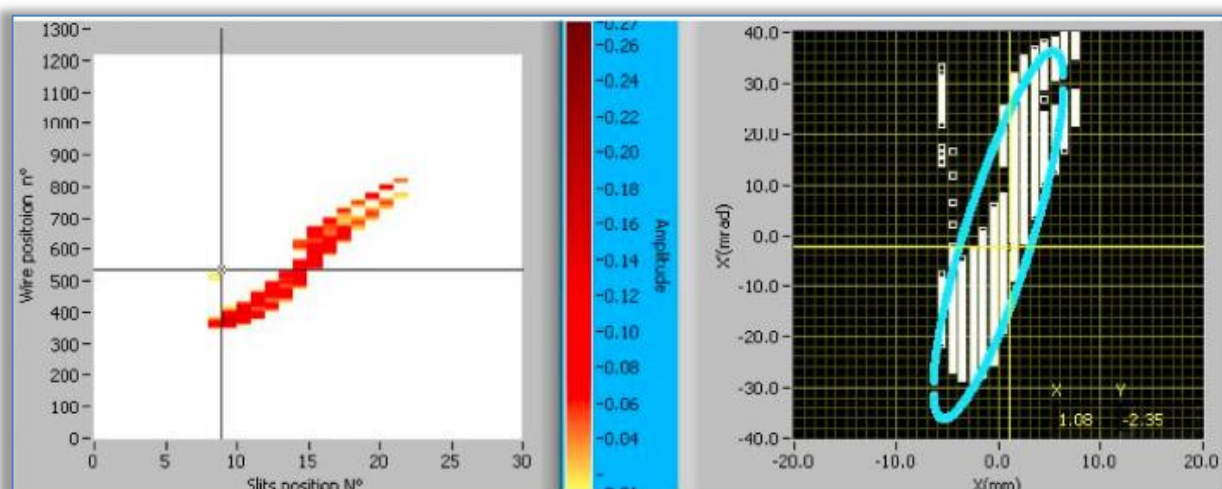


Рисунок 2.14 Измеренный коэффициент излучения для пучка  $C^{4+}$  250 эА: среднеквадратичное нормированное значение составляет  $0,52 \pi$  мм мрад.

Одним из основных направлений совершенствования источников ионов для оснащения центров ионной и протонной терапии является повышение интенсивности (тока) выводимых частиц. Примером проработки этого направления является создание сверхпроводящих ECR. Такая работа проводится, например, в Институте современной физики Китайской академии наук (IMP) в г. Ланьчжоу (Китай) [159]. Результатами этих работ явилось создание сверхпроводящего ECR SECRAI и последующая его модернизация SECRAI-II.

Разработка сверхпроводящего источника ECR с более высокими магнитными полями и более высокой частотой СВЧ является наиболее прямым путем для достижения более высокой интенсивности пучка и более высоких характеристик состояния заряда. SECRAI. Сверхпроводящий источник ионов ECR третьего поколения предназначен для работы на СВЧ частоте 24-28 ГГц с инновационной магнитной конфигурацией шестиполюсных катушек, расположенных снаружи трех соленоидов. SECRAI на частоте 24 ГГц уже произвел ряд рекордных интенсивностей луча таких ионов как  $^{40}\text{Ar}^{12+}$  1,4 эА,  $^{129}\text{Xe}^{26+}$  1,1 эА,  $^{129}\text{Xe}^{30+}$  0,36 эА и  $^{209}\text{Bi}^{31+}$  0,68 эА.

SECRAI-II (рисунок 2.15), модернизированная версия SECRAI, была успешно построена менее чем за три года и введена в эксплуатацию на полной мощности гиротрона 28 ГГц и трехчастотного нагрева (28 + 45 + 18 ГГц). Были достигнуты новые рекордные интенсивности пучка для производства высокозаряженных ионов, такие как 620 эА  $^{40}\text{Ar}^{16+}$ ,

15  $\mu\text{A}$   $^{40}\text{Ar}^{18+}$ , 146  $\mu\text{A}$   $^{86}\text{Kr}^{28+}$ , 0,5  $\mu\text{A}$   $^{86}\text{Kr}^{33+}$ , 53  $\mu\text{A}$   $^{129}\text{Xe}^{38+}$  и 17  $\mu\text{A}$   $^{129}\text{Xe}^{42+}$ . Испытания пучка на SECRAL и SECRAL II показали, что для получения более интенсивных пучков высокозаряженных тяжелых ионов требуется более высокая мощность СВЧ и более высокая частота.



Рисунок 2.15 SECRAL-II [160]

В IMP создается сверхпроводящий источник ионов ECR с частотой 45 ГГц FEER (первый источник ионов ECR четвертого поколения). FEER станет первым в мире источником ионов ECR на основе сверхпроводящих магнитов  $\text{Nb}_3\text{Sn}$  с осевым зеркальным полем 6,5 Тл, секступольным полем 3,5 Тл на внутренней стенке плазменной камеры и мощностью 20 кВт в системе СВЧ-связи 45 ГГц.

Безусловно, создание новых сверхпроводящих источников ионов повлияет не только на конфигурацию ускорительных комплексов для центров ионной терапии, но и расширит возможности самой терапии за счет применения более тяжелых ионов.

Еще одним примером сверхпроводящих источников ионов является созданный и производимый в ММО ОИЯИ (г. Дубна, Россия) сверхпроводящий электронно-струнный ионный источник (ЭСИС) (рисунок 2.16) [161]. В электронной пушке такого источника формируется электронный пучок с малым током порядка 1 мА, энергией электронов 2-4 кэВ и мощностью  $\sim 5$  Вт. С помощью специального электрода электроны в нем отражаются от потенциального барьера рефлектора и снова возвращаются

в источник. В результате они совершают несколько сот продольных осцилляций через электронно-оптическую систему источника, прежде чем покидают его в поперечном направлении. В источнике формируется плотное плазменное образование осциллирующих электронов — линейная электронная струна. В ЭСИС сформированы интенсивные пучки многозарядных ионов, таких как  $C^{6+}$ ,  $Ag^{16+}$  и  $Fe^{24+}$ , с током около 200 мкА при длительности импульса 8 мкс.



Рисунок 2.16 Электронно-струнный источник ионов углерода ОИЯИ

ЭСИС дополнительно может быть использован для формирования первичных пучков ионов углерода  $^{11}C^{4+}$  [162], получаемых из метана  $^{11}CH_4$ , нарабатываемого с помощью внешнего 18 МэВ-ного протонного циклотрона. Интенсивные радиоактивные пучки ионов углерода  $^{11}C^{4+}$  могут быть использованы для углеродной терапии и одновременно для верификации дозы в опухоли с помощью позитронно-эмиссионной томографии.

### ***2.5 Предускорители***

В качестве предускорителей частиц в центрах ионной (ионно-протонной) терапии в настоящее время используются различные линейные ускорители. Линейный ускоритель, по своей сути, это однопроходное устройство, которое увеличивает энергию заряженной частицы с помощью радиочастотного (ВЧ) электрического поля и оснащено магнитными элементами (квадрупольями, соленоидами, поворотными магнитами) для удержания заряженной частицы на заданной траектории.

Важным показателем, характеризующим как ускорители частиц вообще, так и линейные ускорители, является зависимость релятивистской беты (отношение скорости частицы к скорости света) от кинетической энергии для электронов и протонов, поскольку обе частицы используются в медицинских устройствах. Из рисунка 2.17 мы видим, что электроны являются релятивистскими при энергии в несколько МэВ, тогда как протоны (и ионы углерода) никогда не являются полностью релятивистскими в диапазоне энергий, интересном для адронной терапии (250 МэВ для протонов и 450 МэВ/нуклон для ионов углерода).

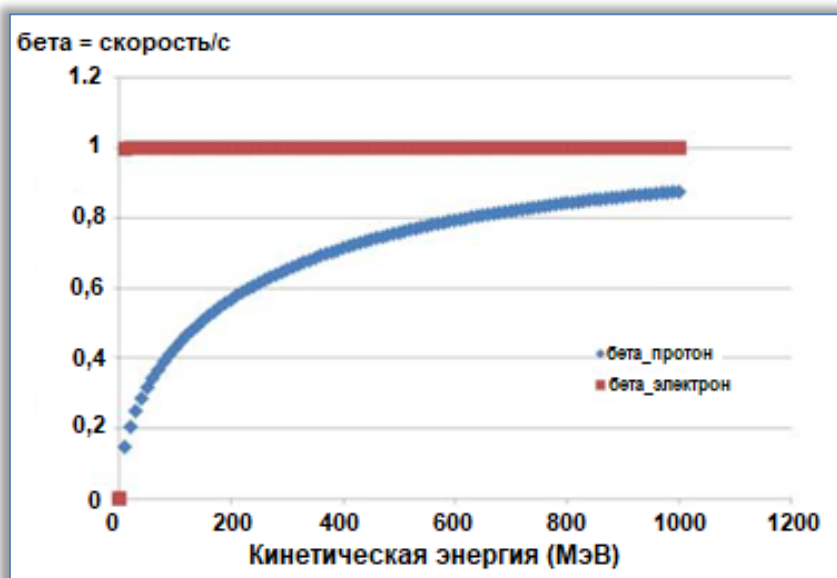


Рисунок 2.17 Зависимость релятивистской беты электрона и протона от кинетической энергии [163].

Предшественниками современных радиочастотных адронных линейных ускорителей являются электростатические линейные ускорители, основанные на статическом поле для ускорения частиц. Этот тип линейных ускорителей, использовавшийся до недавнего времени на первом этапе ускорения, пока размеры системы стали непрактичными, ограничен энергиями в несколько МэВ. Ускорение изменяющимся во времени электромагнитным полем преодолевает ограничение статического ускорения. Первый эксперимент по созданию радиочастотного (radio frequency - RF) линейного ускорителя был проведен норвежским физиком Р. Видеро [164] в 1928 году на основе предложения Г. Изинга, датированного 1925 годом [165]. В ходе эксперимента ионы калия были ускорены до 50 кэВ в системе дрейфовых трубок в вакуумированном стеклянном цилиндре. В 1931 году Д. Слоан (David Sloan, 12.03.1918-30.09.1990) и Э. Лоуренс (Ernest Orlando Lawrence, 08.08.1901-27.08.1958) в лаборатории Беркли разработали первый линейный ускоритель [166]. Человеком, который перенес линейный ускоритель из

эксперимента в практический ускоритель, был Луис Альварес (Luis Walter Alvarez, 13.06. 1911-01.01.1988). Он понял, что для перехода к более высоким энергиям необходимо на порядок увеличить частоту и поместить дрейфовые трубки в радиочастотный резонатор. Линейный ускоритель с дрейфовыми трубками (drift tube linac - DTL) с частотой 200 МГц и длиной 12 м, построенный Луисом Альваресом в Калифорнийском университете в 1955 году [167], ускорял протоны с 4 до 32 МэВ. Учитывая заслуги Л. Альвареса в создании линейных резонансных ускорителей с трубками дрейфа, последние в их первоначальной конфигурации принято называть линейными ускорителями Альвареса.

Принцип функционирования линейных ускорителей Альвареса показан на рисунке 2.18.

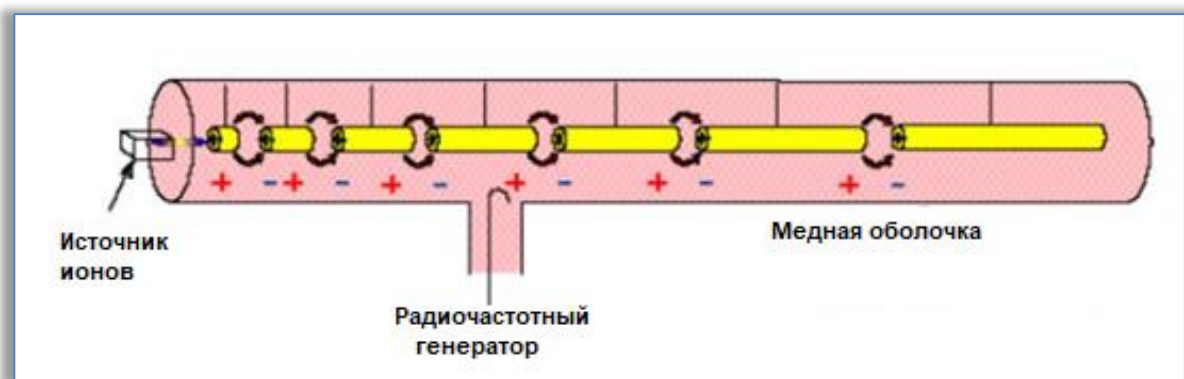


Рисунок 2.18 Линейный ускоритель Альвареса с трубками дрейфа [168]

Как видно из рисунка 2.18, линейный ускоритель Альвареса представляет собой резонатор с расположенными в нем несколькими дрейфовыми трубками. Частицы ускоряются в поле электромагнитных волн высокой частоты. Перемещение частиц происходит вдоль оси резонатора. Для того чтобы обеспечивать процесс непрерывного увеличения скорости частиц, состоящий из них пучок подвергается экранированию дрейфовыми трубками. В момент прохождения частицами ускоряющего зазора поле направлено в «положительную» сторону. За время перемещения частицы в дрейфовой трубке электрическое поле изменяет свое направление на противоположное.

Как уже отмечено выше, в ускорительных системах центров ионной (ионно-протонной) терапии в качестве предускорителей используются ускорители с различными типами радиочастотных структур. В тоже время, исходя из формулы 2.2, такие ускорители можно охарактеризовать параметром  $\gamma$ , который для таких ускорителей находится в диапазоне от 1 до 1,48, и величиной  $q/m_0$ , которая составляет от 1 для протонов и до 1/3 для ионов углерода. В этих рамках ускоряемые частицы (протоны и ионы) являются нерелятивистскими (или полурелятивистскими к



концу ускорения), поэтому выбор типа радиочастотной структуры имеет решающее значение для эффективности (и стоимости) ускорительного комплекса. В таблице 2.3 перечислены различные типы радиочастотных структур, используемых в центрах ионной (ионно-протонной) терапии.

Таблица 2.3 Типы предускорителей, применяемых в ионных (ионно-протонных) центрах

Институт/Клиника	Местонахождение (страна)	Тип предускорителя
LBL	Беркли (США)	Elec.stat. + Alvarez
NIRS	Чиба (Япония)	RFQ + Alvarez
HIMC	Хиого (Япония)	RFQ + Alvarez
IMP	Ланшоу (Китай)	Cyclotron
GSI	Дармштадт (Германия)	RFQ + IH + Alvarez
НIT	Гельдерберг (Германия)	RFQ + IH
CNAO	Павиа (Италия)	RFQ + IH
PTC-Marburg	Марбург (Германия)	RFQ + IH
NRoCK	Киль (Германия)	RFQ + IH
SPHITN	Шанхай (Китай)	RFQ + IH
MedAustron	Винер Нойштадт (Австрия)	RFQ + IH
GHMC	Маебаша (Япония)	RFQ + APFIH
HIMAT	Тосу (Япония)	RFQ + APFIH
i-ROCK	Иокогама (Япония)	RFQ + APFIH

Из таблицы 2.3 следует, что предускорители (за исключением центра IMP в г. Ланьчжоу), по сути, состоят из двух ступеней ускорения. В качестве первой ступени используются радиочастотные квадрупольные (RFQ - radio frequency quadrupole, согласно ГОСТ Р 52103-2003 - ускоритель с пространственно-однородной квадрупольной фокусировкой), а в качестве второй ступени - линейный ускоритель Альвареса или ускорители следующего поколения, так же построенные на дрейфовых трубках IH (Interdigital H-mode structure) или APFIH (Interdigital H-mode structure with alternative phase focusing, согласно ГОСТ Р 52103-2003 - ускоритель с переменнo-фазовой фокусировкой).

Использование двухступенчатых предускорителей вызвано, в основном, двумя моментами. Дело в том, что пучок частиц, выводимый из источника, недостаточно однороден энергетически, что не позволяет получить необходимые параметры пика Брэга. Второй момент связан с тем, что в качестве основного ускорителя ионов применяются синхротроны. Из-за особенностей динамического диапазона синхротронов энергия

вводимых в синхротрон частиц должна обладать энергией в несколько МэВ (обычно не менее 5 МэВ/нуклон для ионов углерода).

По сравнению с классическим линейным ускорителем тяжелых ионов, состоящим из RFQ и ускорителя Альвареса с квадрупольными магнитами внутри дрейфовых трубок (см. таблицу 2.3), комбинация RFQ с APFİN имеет меньшие размеры, но обеспечивает соответствующее качество пучка. Высокая скорость разгона и отсутствие магнитных линз внутри дрейфовых трубок являются наиболее привлекательными особенностями линейного ускорителя APFİN [169], которые существенно сокращают его длину и стоимость. Например, предускоритель HIMAC [170] с традиционной компоновкой состоит из RFQ-ускорителя на 0,8 МэВ/нуклон длиной 7 м и ускорителя Альвареса 6 МэВ/нуклон длиной 24 м, а конструкция линейного предускорителя в GSI на 7 МэВ/нуклон, состоящая из RDQ-ускорителя на 0,3 МэВ/нуклон и ускорителя APFİN, имеет общую длину всего 4,3 м.

Основным недостатком APFİN является рост эмиттанса пучка из-за связи между радиальным и продольным движением частиц. Для его уменьшения целесообразно ускорять пучки с частицами, сгруппированными в короткие импульсы. Сгруппированные в короткие импульсы пучки высокого качества получают за счет применения на первой стадии ускорения RFQ-ускорителей, располагаемых перед ускорителем со структурой APFİN. В такой компоновке предускорителя передача тока пучка от источника ионов (в частности – углерода) к синхротрону может достигать 90–100%. Таким образом, можно существенно уменьшить потери пучка в линейном ускорителе. Это важное преимущество такой схемы линейного ускорителя, поскольку источники ионов имеют ограниченные токи пучка.

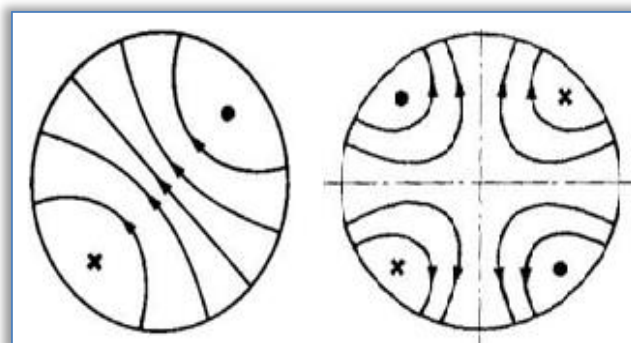
### *Поперечные электрические или поперечные магнитные режимы и режимы резонатора*

Необходимо констатировать, что в ограниченной среде, например, в волноводе, возможны только поперечные электрические (волны типа H) или поперечные магнитные (волны типа E) распределения полей.

Другими словами, при волнах типа H электрическое поле перпендикулярно направлению распространения, так же, как и при волнах типа E магнитное поле перпендикулярно направлению распространения. В цилиндрическом волноводе они обозначаются как  $H_{nml}$  и  $E_{nml}$  соответственно, где индексы  $n$ ,  $m$  и  $l$  относятся к азимутальной, радиальной и продольной составляющим. Заметим, что чаще всего индекс  $l$  не указывается и в обозначении типа волны опускается.

На рисунке 2.19 показаны первые два типа H в цилиндрическом волноводе. Разрез перпендикулярен направлению распространения пучка,

линии представляют электрическое поле, а точки и кресты являются точками, где магнитное поле, параллельное направлению распространения, входит/выходит из плоскости разреза.



Волна типа  $H_{11}$       Волна типа  $H_{21}$

Рисунок 2.19 Волны типа Н в цилиндрическом волноводе: дипольный режим  $H_{110}$  и квадрупольный режим  $H_{210}$

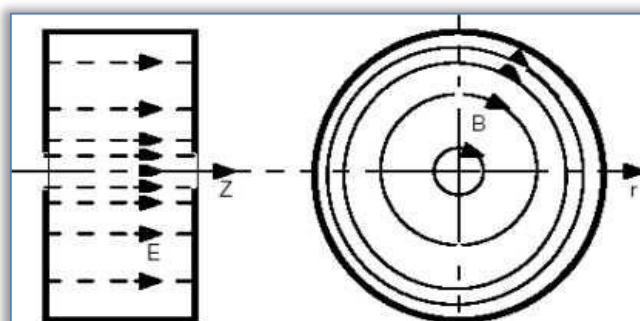


Рисунок 2.20  $E_{01}$  ( $TM_{010}$ ) мода, наиболее часто используемая для ускорения

На рисунке 2.20 показана конфигурация магнитного поля волны  $E_{01}$  в цилиндрическом волноводе. С левой стороны показан продольный разрез волновода, пучок распространяется слева на право. С правой стороны - поперечный срез, где пучок входит в плоскость разреза.

Линейный ускоритель состоит из цепочки резонаторов. В зависимости от фазового сдвига поля в одном резонаторе по отношению к соседнему резонатору можно выделить три основных вида ускорительных систем. К ним относятся:

0-вид: отсутствие сдвига фазы от резонатора к резонатору, поэтому поля в соседних резонаторах синфазны. Примером является линейный ускоритель на дрейфовых трубках;

$n$ -режим: сдвиг фазы от резонатора к резонатору на  $180$  градусов, поэтому поля в соседних резонаторах находятся в противофазе. Примером

являются многорезонаторные сверхпроводящие ускорительные системы;

$n/2$ -режим: сдвиг фазы от ячейки к ячейке на 90 градусов. На практике это бипериодические ускоряющие структуры с двумя видами резонаторов, ускоряющими резонаторами и согласующими ячейками [171]. Это предпочтительный режим для очень длинных многоэлементных ускорительных систем из-за очень хорошей стабильности поля.

### ***Радиочастотный квадрупольный ускоритель***

Радиочастотный квадруполь (RFQ) [172,173,174] состоит из резонатора, нагруженного четырьмя электродами и, следовательно, вынужденного резонировать с волновой модой  $H_{210}$  (рисунок 2.21).

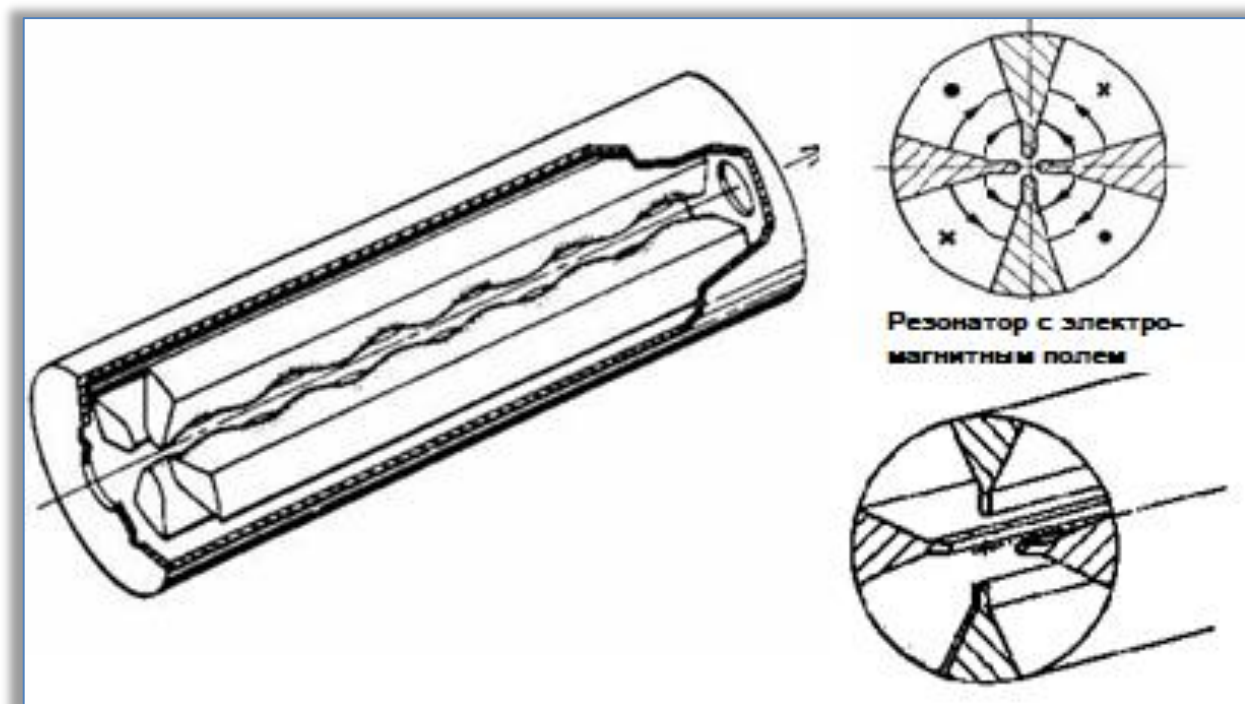


Рисунок 2.21 Эскиз радиочастотного квадрупольного резонатора, выполненный Т.Ваглером

Поперечное поле в RFQ обеспечивает структуру фокусировки с переменным градиентом с длиной периода, равной  $\beta\lambda$ , где  $\beta$  — скорость частицы, а  $\lambda$  — длина волны ВЧ. Это легче понять, взглянув на рисунки 2.22 и 2.23.

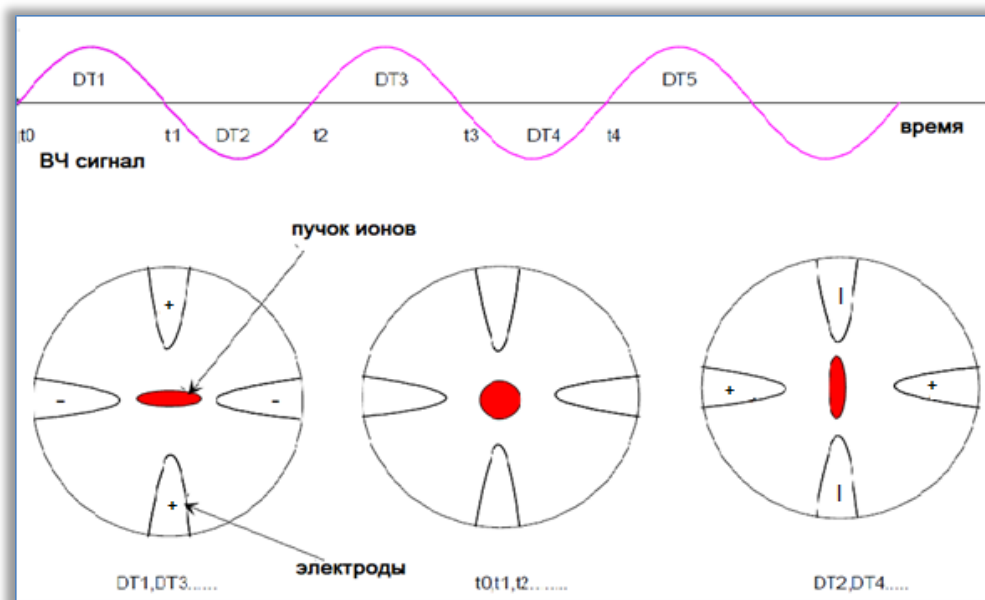


Рисунок 2.22 Изменяющееся во времени поле поперечной фокусировки в RFQ-ускорителе

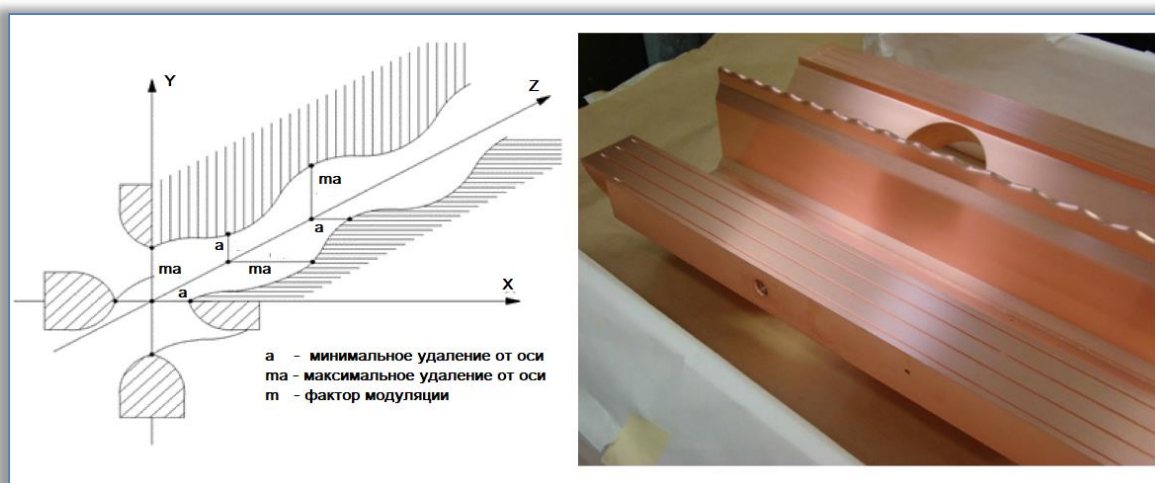


Рисунок 2.23 Продольная модуляция на электродах RFQ

Предположим, что верхний и нижний электроды имеют положительную полярность во время  $DT1, DT3, \dots$ , тогда как левый и правый электроды имеют отрицательную полярность в это время. Положительно заряженный ионный пучок будет отталкиваться от верхних/нижних электродов и тянуться влево/вправо. В течение этого времени ( $DT1, DT3, \dots$ ) RFQ ведет себя как расфокусирующий квадруполь. И наоборот, во время временных интервалов  $DT2, DT4, \dots$ , RFQ ведет себя как фокусирующий квадруполь.

Никакая сила не оказывается на пучок при пересечении нуля между положительным и отрицательным электрическими полями. В течение

любого из временных интервалов  $DT$  пучок проходит расстояние, равное  $\beta\lambda/2$ , и поэтому получается фокусирующий канал с периодом  $\beta\lambda$ .

Ускорение в RFQ достигается путем периодической модуляции электродов в продольном направлении, как показано на рисунке 2.23. Периодическая продольная модуляция, которая находится в противофазе в верхних/нижних электродах по отношению к паре левый/правый электрод, деформирует пространственную форму  $H$ -моды, создавая продольную составляющую, пропорциональную глубине модуляции. Синхронизмом между возрастающей скоростью частицы и продольной составляющей можно управлять с помощью длины волны модуляции.

### *Линейные ускорители со встречно-штыревой $H$ -волновой структурой*

Структура, используемая во всех существующих установках адронной терапии, представляет собой встречно-штыревую структуру  $H$ -моды ( $H$ ). Такая структура наиболее предпочтительна для ускорения частиц после RFQ в слаботочных ускорителях. Структура состоит из дрейфующих трубок, попеременно удерживаемых боковыми штоками, и секций, включающих в себя магнитные квадруполь для поперечной фокусировки (рисунок 2.24).



Рисунок 2.24 Встречно-штыревая  $H$ -моды структура ( $E_z$  и  $E_t$  – соответственно продольная и поперечная составляющая электрического поля,  $B_z$  – продольная составляющая магнитного поля)

Резонирующим режимом камеры ускорителя является дипольный режим  $H_{110}$ . Камера оснащена тонкими дрейфующими трубками, и чередование стержней с каждой стороны дрейфующих трубок создает поле в направлении распространения пучка, которое ускоряет пучок. Фокусировка обеспечивается квадрупольными триплетами, расположенными внутри ускорителя в выделенной секции. Структура ИН очень эффективна в области с низким бета ( $\beta =$  от 0,02 до 0,08) и на низкой частоте (до 200 МГц). ИН адаптирован для ускорения низких бета-ионов, идеально подходит для установки, которая ускоряет как протоны, так и ионы углерода.

## ***2.6 Основной ускоритель пучков ионов***

Существует несколько типов ускорителей заряженных частиц, например, синхротроны, циклотроны, линейные ускорители, которые рассматриваются в качестве основных ускорителей пучков протонов и ионов. Исходя из задачи построения медицинского терапевтического центра основными требованиями к ускорителю являются: обеспечение медикотехнических требования к пучку, компактность ускорителя, достаточная простота в эксплуатации, надежность и по возможности низкое энергопотребление.

Необходимо отметить, что из упомянутых трех типов ускорителей линейные ускорители пока не применяются при создании ионных терапевтических центров, так как чтобы разогнать ионы до требуемой скорости, требуется линейный ускоритель длиной до 59 и более метров. Поэтому кандидатами на основной ускоритель сегодня, в первую очередь, рассматриваются циклические ускорители циклотроны и синхротроны.

### ***Циклотрон***

Циклотрон — циклический ускоритель нерелятивистских тяжелых заряженных частиц (протонов, ионов), в котором частицы двигаются в постоянном и однородном магнитном поле, а для их ускорения используется высокочастотное электрическое поле неизменной частоты.

Первый циклотрон была создан в 1930 году американскими физиками Э. Лоуренсом [175] и С. Ливингстоном [176]. Это был маленький ускоритель 4-дюймового диаметра на энергию 80 КэВ, для проверки принципов резонансного ускорения. Э. Лоуренц предложил вместо того, чтобы разгонять частицы в трубе, вытянутой в длину, направить их движение по кругу. Для этого вполне можно использовать магнитное поле. И всякий раз после прохождения полукруга на частицы будет действовать противоположное по направлению поле, что значительно упрощает контроль над их своевременным «подталкиванием». По мере ускорения

частиц их круги в магнитном поле постепенно расширяются, а время прохождения кругов сохраняется на том же уровне. В конце этой спиральной траектории частицы вылетают из циклотрона (который в действительности состоит из двух полукружий, называемых дуантами) и атакуют мишень.

В 1931-32 году была создана более серьёзная машина, диаметр циклотрона составил 25 см ("11-дюймовый циклотрон"); достигнутая кинетическая энергия протонов в их экспериментах составила 1.2 МэВ.

В 1932 году этими же учёными была создана более крупная машина, размером 69 см (27 дюймов), на энергию протонов 5 МэВ. Эта установка активно использовалась в экспериментах по исследованию ядерных реакций и искусственной радиоактивности.

Строительство первого в Европе циклотрона проходило в Радиовом институте в г. Ленинграде в период 1932—1937 годов. Установка создана и запущена в 1937 году.

В 1939 году в Калифорнийском университете был построен циклотрон с магнитами 5 футов в диаметре, разгоняющий частицы до 20 МэВ, что в два раза выше энергии самых мощных альфа-частиц, испускаемых радиоактивными источниками. В том же году Лоуренс был удостоен Нобелевской премии по физике.

Однако циклотрон в чистом виде можно использовать для ускорения частиц только до энергии 20 МэВ из-за релятивистского изменения массы с увеличением скорости, предсказанного Эйнштейном. Этот эффект приводит к тому, что частица с увеличенной массой движется не в фазе с переменным электрическим полем.

Крупнейший в мире циклотрон — циклотрон лаборатории TRIUMF в Университете Британской Колумбии, в г. Ванкувере, Канада. Магнит этого циклотрона, ускоряющего ионы H<sup>+</sup> до энергии 500 МэВ, весит 4000 тонн, создаёт поле 4.6 кГс. Ускоряющее электрическое ВЧ-поле имеет частоту 23 МГц и амплитуду напряжения 96 кВ. Выпускаемый ток составляет 300 мкА. Выпуск осуществляется с помощью обдирки электронов при прохождении через графитовую фольгу [177].

### *Принцип действия*

Идея циклотрона проста (рисунок 2.25): между двумя полукруглыми полюсами электродами (3) - дуантами, приложено переменное электрическое напряжение (4). Дуанты помещены между полюсами электромагнита, создающего постоянное магнитное поле.



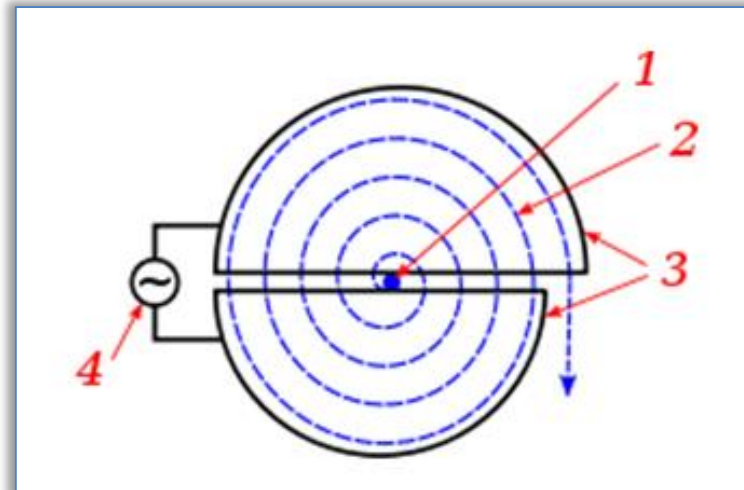


Рисунок 2.25 Принцип работы циклотрона

Частица (1), вращаясь по окружности в магнитном поле, ускоряется на каждом обороте (2) электрическим полем в щели между дуантами, если частота изменения полярности напряжения на дуантах равна частоте обращения частицы (циклотрон является *резонансным ускорителем*).

С увеличением энергии на каждом обороте радиус траектории частицы будет увеличиваться, пока она не выйдет за пределы дуантов. На последнем витке этой спирали включается дополнительно отклоняющее поле, и пучок ускоренных частиц выводится наружу [178].

Главным недостатком циклотрона является то, что заряженные частицы в нём не могут быть ускорены до больших энергий, так как для релятивистской частицы частота обращения начинает зависеть от энергии:

$$\omega_c = \frac{eH}{mc} * \frac{1}{\gamma} \quad (2.1)$$

С нарушением условия синхронизма частицы приходят в ускоряющий зазор не в правильной фазе и перестают ускоряться. Таким образом, циклотрон существенно ограничен нерелятивистскими энергиями частиц, так, например, в обычных циклотронах протоны можно ускорять до 20-25 МэВ. Для ускорения тяжёлых частиц (например, ионов углерода) до существенно больших значений энергии (до 1000 МэВ) используют модифицированную установку: *изохронный циклотрон*. В *изохронных циклотронах* для сохранения неизменной частоты обращения создаётся неоднородное, нарастающее по радиусу магнитное поле.

Другая модификация циклотрона — синхроциклотрон (фазотрон), в котором частота ускоряющего электрического поля не остаётся постоянной, а уменьшается синхронно с частотой обращения частиц. Однако, понятно, что в отличие от классического циклотрона, который может работать в непрерывном режиме, синхроциклотрон может ускорять пучок только импульсно. Наконец, самый дальний родственник циклотрона — ускоритель FFAG (Fixed Field Alternate Gradient accelerator) [179]. В таком ускорителе магнитное поле не имеет азимутальной симметрии, но в процессе ускорения пучка остаётся постоянным, а частота ускоряющего электрического поля — варьируется.

Нужно отметить, что компания ИВА (Бельгия) совместно с ММО ОИЯИ (г. Дубна, Россия) разработали для ускорения пучков ионов для ионной терапии сверхпроводящий циклотрон С-400 [180]. Основные характеристики С-400 указаны в таблице 2.4. Этот циклотрон предусмотрен для использования в лучевой терапии с использованием либо протонов, либо легких ионов. Ионы  $^{12}\text{C}^{6+}$  и  $^4\text{He}^{2+}$  могут быть ускорены до энергии 400 МэВ/нуклон и извлечены электростатическим дефлектором, ионы  $\text{H}_2^+$  могут быть ускорены до энергии 260 МэВ и извлечены путем удаления.

Таблица 2.4 Основные характеристики сверхпроводящего циклотрона С-400

<b>Общие характеристики</b>	
ускоряемые частицы	$\text{H}^{2+}$ , $^4\text{He}^{2+}(\alpha)$ , $(^6\text{Li}^{3+})$ , $(^{10}\text{B}^{5+})$ , $^{12}\text{C}^{6+}$
энергия инжекции	25 кэВ/нуклон
выходная энергия ионов, протонов	400 МэВ/нуклон 265 МэВ
эффективность экстракции	~70 % (по дефлектору)
количество витков ускорения	~2000
<b>Магнитная система</b>	
общий вес	700 т
внешний диаметр	6.6 м
высота	3.4 м
радиус поля	1.87 м
глубина поля	0.6 м
предел изгиба	$K = 1600$
магнитное поле в холме	4.5 Тс
магнитное поле в долине	2.45 Тс
<b>Радиочастотная система</b>	
рабочая частота	75 МГц, 4-я гармоника
радиальный размер	1.87 м
вертикальный размер	1.16 м

Циклотрон (рисунок 2.26) создан для применения в центре ионно-протонной терапии ARCHADE (г. Кайен, Франция).

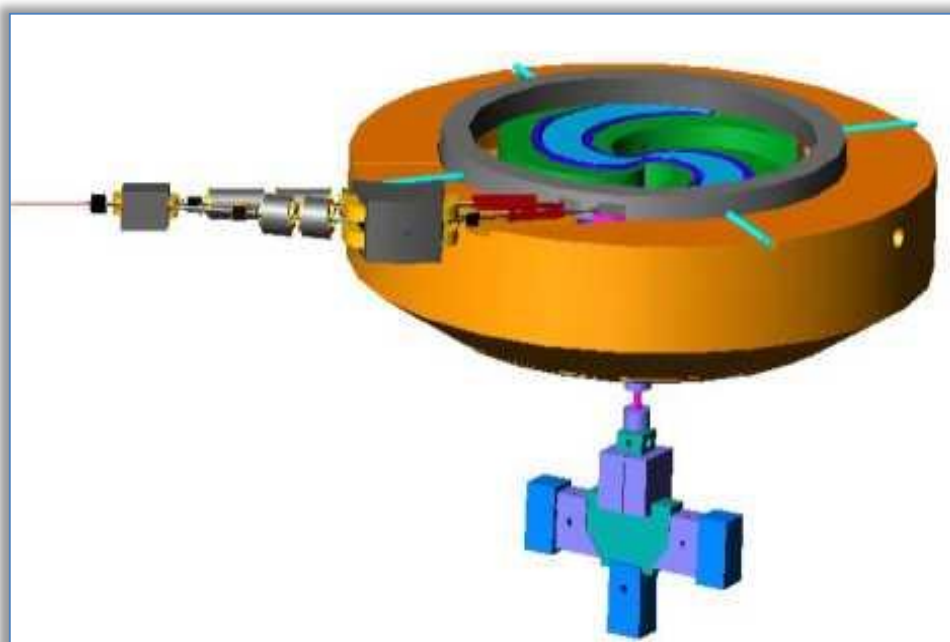


Рисунок 2.26 Вид срединной плоскости в сверхпроводящем циклотроне С-400

К сожалению, недостатки присущие циклотронам делают их применение проблематичным при построении ускоряющих систем ионных систем медицинского назначения [181,182]. Так, например, основным недостатком циклотрона является невозможность обеспечения качественного активного сканирования опухоли пучком, так как вывод пучка из циклотрона осуществляется только при фиксированной энергии. Для изменения энергии пучка в схемах, построенных на базе циклотрона (например, в PSI - Paul Scherrer Institute: Пауль Шерер Институт, Швейцария) [183]), используются деградаторы (поглотители), что приводит к существенному ухудшению качества пучка. Такие ухудшения проявляются в «размывании» значений энергии частиц. Так, например, **при уменьшении энергии пучка в 2 раза, разброс энергии частиц на выходе деградатора достигает 20% от величины энергии на входе деградатора** [184,185].

Стоит отметить, что использование дополнительных коллиматоров может в определенной степени решить проблему качества пучка, но, в свою очередь, приведет к снижению интенсивности пучка, в результате чего требуемая интенсивность выведенного пучка из циклотрона примерно в десять раз выше, чем из синхротрона. Кроме того, как показала

практика применения в центрах ионной терапии в Японии пассивных методов создания дозного поля пучками ионов с применением коллиматоров, в этом случае появляется вторичное нейтронное излучение, которое оказывает отрицательное влияние на здоровые ткани, лежащие до и после опухоли [186].

### *Синхротрон*

Синхротрон представляет собой электровакуумную установку с приблизительно кольцевой вакуумной камерой, в которой частицы ускоряются до скорости, близкой к скорости света, а стоящие на их пути мощные электромагниты задают их движения. В вакуумной камере постоянно поддерживается высокий вакуум (порядка  $10^{-9}$  Торр и выше), чтобы избежать рассеяния частиц пучка на атомах остаточного газа. Синхротрон действует по резонансному принципу ускорения, то есть циркулирующий сгусток частиц попадает в ускоряющее поле ВЧ-резонатора всегда в одной и той же фазе, и частицы получают небольшую порцию энергии, много меньшую, чем уже имеющаяся у них кинетическая энергия. Ускорение частиц происходит за счёт многократного пролёта ( $\sim 10^6$  раз в секунду) через ускоряющую секцию.

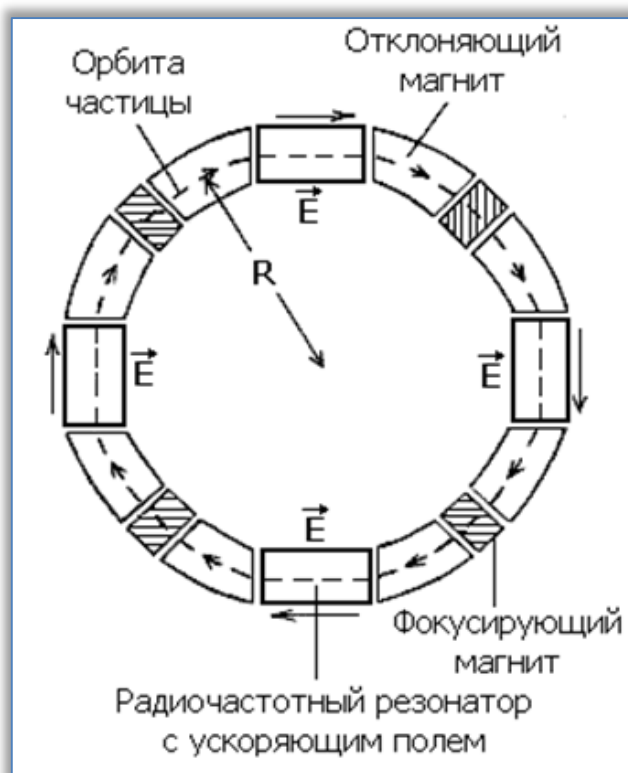


Рисунок 2.27 Структурная схема синхротрона

В *синхротронах* (рисунок 2.27) магнитное поле переменное и частицы двигаются по одной и той же замкнутой траектории, многократно проходя прямолинейные промежутки с ускоряющим электрическим полем радиочастотного диапазона. Частицы, увеличивающие свою энергию, удерживаются на фиксированной орбите с помощью нарастающего поля мощных отклоняющих (в том числе и сверхпроводящих) кольцевых магнитов.

Для удержания частиц на орбите постоянного радиуса темп нарастания поля синхронизован с темпом нарастания энергии частиц (отсюда происходит название этого типа ускорителя). По достижении максимального магнитного поля ускоренные частицы либо направляются на неподвижную мишень, либо (в коллайдерах) сталкиваются со встречным пучком, после чего цикл ускорения повторяется. В синхротронах есть два типа чередующихся кольцевых магнитов: отклоняющие двухполюсные (дипольные), удерживающие частицы на орбите, и фокусирующие четырёхполюсные (квадрупольные). Последние фокусируют частицы (как линзы свет), собирая их в узкий пучок, циркулирующий в вакуумной камере.

Практика показывает, что для обеспечения требуемых параметров медицинского пучка, оптимально использовать синхротрон, рассчитанный на максимальную энергию ускоренных ионов углерода 450 МэВ на нуклон, поскольку получение протонов с энергией до 250 МэВ на этом же ускорителе не вызовет принципиальных проблем. Недостатки, присущие другим типам ускорителей, делают их применение в задаче построения ускоряющих систем ионных нецелесообразными или невозможным вовсе [187,188].

Применение синхротрона в качестве ускорителя видится наиболее целесообразным в силу ряда причин [189]

**1** Синхротрон в отличие от циклотрона является импульсным устройством, что дает возможность оперативно (в принципе от одного цикла ускорения к другому) менять энергию пучков.

**2** Энергия выводимого пучка в каждом цикле ускорения однозначно определяется моментом выведения пучка из ускорителя.

Таким образом, использование синхротрона позволяет решать задачу оперативного трехмерного сканирования опухоли, а также обеспечивает удобство перехода с одного типа частиц на другой, обеспечивает возможность достижения верхнего предела энергии ядерного пучка.

Первым синхротроном, специально построенным для терапии тяжелыми ионами, был HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba) в NIRS (г. Чиба, Япония). Установка была введена в эксплуатацию в 1994

году [190]. Синхротрон имеет два отдельных, идентичных кольца, каждое из которых способно ускорять ионы с кинетической энергией от 100 до 800 МэВ/нуклон. Затем было разработано несколько подобных синхротронов для достижения тех же клинических требований с меньшими габаритами и меньшими затратами. Одним из вариантов стал ускорительный комплекс PATRO (Particle Accelerator for Therapy, Radiology and Oncology), в составе центра ионной терапии НІВМС (Hyogo Ion Beam Medical Center, г. Хиого, Япония), где в 2003 году началось лечение ионами углерода [191]. Для того, чтобы достичь уменьшения габаритов, разработчики PATRO пошли на уменьшение магнитных полей для ускорения углерода, поэтому пучки протонов ускорялись энергии 230 МэВ (соответствует глубине проникновения в воде равной 30 см), а пучки ионов углерода только до энергии 320 МэВ/нуклон (глубина проникновения в воде 20 см) [192].

Следующим шагом эволюции медицинских синхротронов в Японии стал ускоряющий комплекс для центра ионной терапии GHMC (Gunma University Heavy-ion Medical Center, только  $^{12}\text{C}$ ) в клинике университета в г. Гунма, Япония. Отличительной особенностью применяемого синхротрона стало, увеличение количества отклоняющих дипольных магнитов до трех на ячейку [193]. Конструкция GHMC стала основой для последующего поколения японских центров ионной терапии.

В Европе первыми к проблемам ионной терапии подошли в Германии. Во второй половине 80-х годов прошлого столетия в г. Дармштадт, в Институте тяжёлых ионов (Gesellschaft für Schwerionenforschung - GSI) был построен и введен в эксплуатацию синхротрон с длиной ускорительного кольца 216 м [194]. Ускоритель был создан, в первую очередь для научных исследований, однако в период с 1997 по 2008 год в GSI проводились работы по ионной терапии. За этот период пучками ионов было пролечено (рисунок 2.29) 440 пациентов [195].

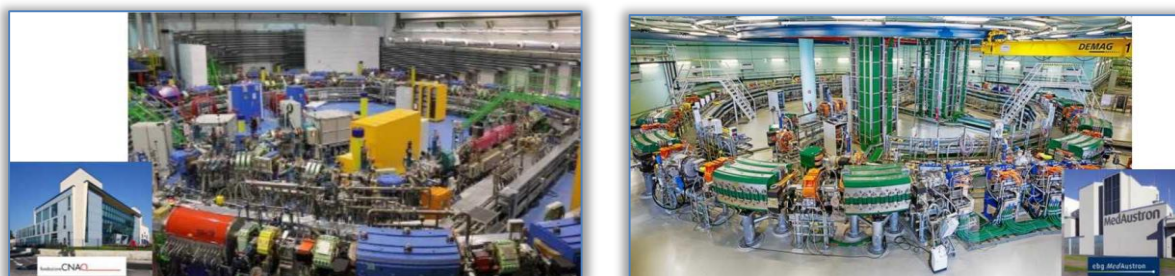


Рисунок 2.29 Лечение опухоли в области головы фиксированным горизонтальным пучком в GSI

Одновременно с началом лечения пучками ионов было начато строительство центра ионно-протонной терапии НИТ. В 2009 году центр был принят в эксплуатацию и, в отличие от центров ионной терапии в Японии, в GSI с момента начала лечения применяется полное 3D-растровое сканирование протонами, ионами углерода и более тяжелыми ионами [196].

В 1996 году было заключено соглашения между MedAustron (Междисциплинарный и межрегиональный австрийский центр лечения рака с использованием адронной терапии, Австрия) и Фондом TERA (г. Навара, Италия) об объединении их усилий в разработке синхротрона для лечения рака. Позже к исследовательской группе присоединилась компания Onkologie 2000 (Чехия). Так появилась группа PIMMS (Proton-Ion Medical Machine Study), которую ЦЕРН ввел в состав отдела протонных синхротронов (Proton Synchrotron Division – PS division).

Работы были направлены на создание конструкции протонно-ионного медицинского синхротрона, оптимизированной для лечения онкологических больных протонами и ионами углерода. Предлагаемый дизайн был подробно описан в двух отчетах, выпущенных в 2000 г. [197]. Концепция PIMMS была дополнительно усовершенствована Фондом TERA. Структура предложенного PIMMS ускорителя использует триплетную фокусировку, а свободные от дисперсии прямые используются для инъекции, вывода (с использованием бетатронного ядра) и ВЧ ускорения пучка. Впоследствии по данному проекту построены ускорительные комплексы (рисунок 2.30) в центрах ионной терапии CNAO (г. Павиа, Италия) и MedAustron (г. Винер-Нойштадт, Австрия). Помимо первоначального исследования конструкции синхротрона, ЦЕРН также внес вклад в создание лечебных центров CNAO и MedAustron, в части рабочего проектирования как ускорителя в целом, так и магнитов, а также в обучении персонала [198].



а) синхротрон в CNAO

б) синхротрон в MedAustron

Рисунок 2.30 Синхротроны, построенные по программе PIMMS [199].

На рисунке б) поворотные магниты (окрашены зелёным цветом) изготовлены в Институте ядерных исследований имени Г.А.Будкера Сибирского отделения Российской Академии Наук

Преемником PIMMS, является стартовавший в 2019 году проект Next Ion Medical Machine Study (NIMMS), разрабатываемый специалистами ЦЕРН в кооперации с Юго-Восточным Европейским Международным институтом Устойчивых Технологий (The South East European International Institute for Sustainable Technologies - SEEI-IST, институт объединяет специалистов 10 юго-восточно-европейских стран, расположен в Швейцарии) [200]. Целью проекта является разработка ускорителя с большей плотностью пучка ионов углерода на сброс, но с меньшими габаритами по сравнению с предшественниками. При этом ожидается, что будет реализован медленный вывод пучков с несколькими энергиями за сброс, а также быстрый вывод пучка в микросекундных временных масштабах.

В рамках NIMMS предполагается проработка трёх вариантов ускорителей [201]: усовершенствованный «теплый» синхротрон с использованием магнитов нормальной проводимости (NC); синхротрон малых размеров с использованием сверхпроводящих (SC) магнитов; линейный ускоритель.

### *Усовершенствованный «теплый» синхротрон по проекту NIMMS*

В качестве исходного образца для усовершенствования был выбран синхротрон типа PIMMS, ранее предложенный SEEI-IST [202] и дополненный новыми функциями для оптимизации доставки дозы. В частности, была указана возможность доставки дозы в объеме 2 Гр для 1-литровой опухоли за один или несколько синхротронных циклов (это же требование принято и для синхротрона с теплыми магнитами). Это соответствует интенсивности пучков  $2,0 \times 10^{10}$  ионов углерода/сброс (и соответствующей более высокой интенсивности для других видов ионов [203]).

Такая интенсивность требует увеличения тока источника ионов, лучшей передачи через предускоритель и оптимизации процесса многовиткового ввода. Весь пучок должен либо медленно выводиться при нескольких энергиях, либо быстро извлекаться [204] для схем создания дозных полей «FLASH» [205,206].

Кроме того, также рассматривается новая конструкция предускорителя для более высокого тока с более низкой стоимостью, с энергией в диапазоне от 5 до 10 МэВ/нуклон и возможностью производства радиоизотопов для терапии и визуализации между синхротронными циклами.

Синхротрон обеспечивает три терапевтических процедурных, оснащенных соответственно горизонтальным фиксированным пучком, гори-



зонтальным и вертикальным фиксированными пучками, и 3-координатной ротационной системой доставки пучка типа «гантри», а также две линии пучка для экспериментов. Компоновка установки «теплого» синхротрона представлена на рисунке 2.31.

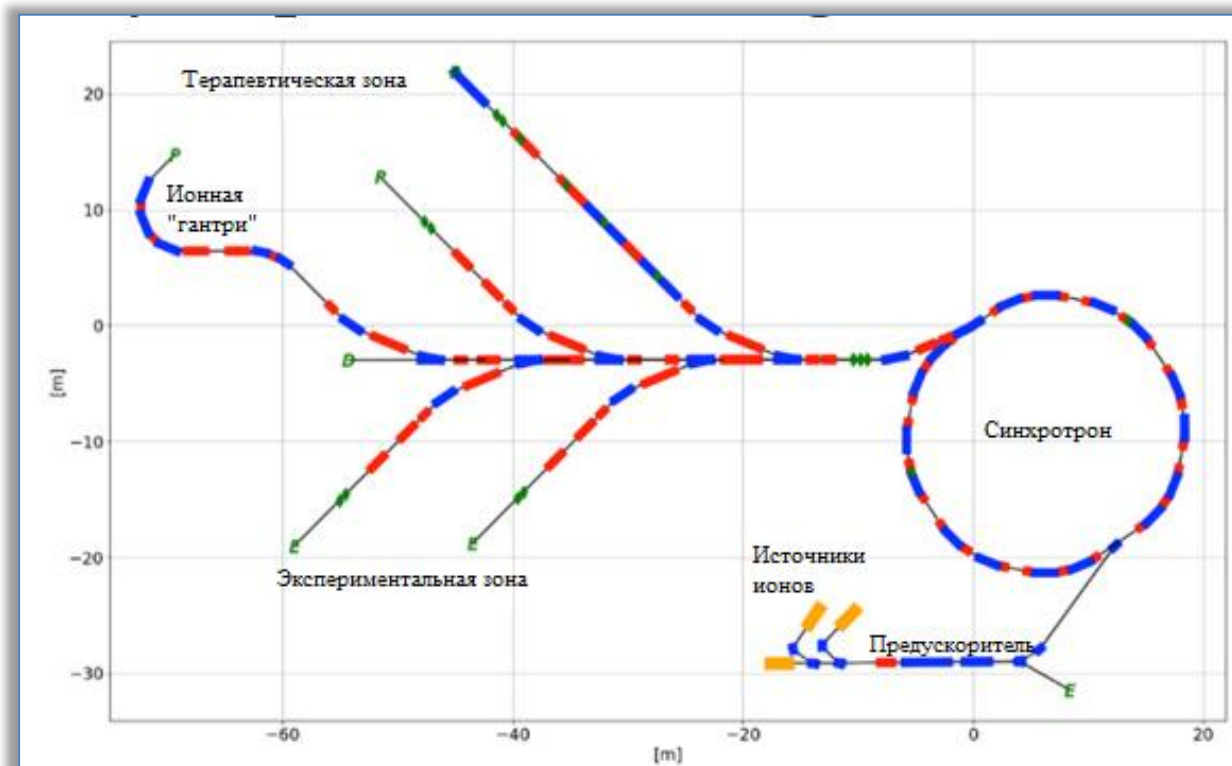


Рисунок 2.31 Компоновочная схема ускоряющей и транспортной систем с прототипом синхротрона на «теплых» магнитах по проекту NIMMS

«Теплый» синхротрон рассматривается в двух вариантах: рассмотренная выше модификация конструкции PIMMS с улучшенной инжекцией и выводом, а также новая конструкция синхротрона на базе ахроматических линз с двойным изгибом (Double Band Achromat: DBA [207]) с меньшими размерами [208].

#### ***Синхротрон на базе ахроматических линз с двойным изгибом по проекту NIMMS***

Конструкция синхротрона ограничена требованием к методу создания дозного поля: растровое сканирование. Выполнение этого требования предполагает медленный вывод пучка в течение 1 с, что обычно достигается за счет резонансного вывода на третьей целочисленной частоте.

Другими требованиями и условиями, предъявляемыми к конструкции синхротрона стали:

хроматизм установки должен быть отрицательным для максимальной поперечной устойчивости пучка при выводе [209];

оптические характеристики кольца должны оставаться постоянными во время вывода пучка, в то время как для возбуждения резонанса третьего порядка должна использоваться секступольная линза;

частицы должны плавно ускоряться в направлении резонанса с помощью ВЧ-резонатора или бетатронного ядра;

резонансный секступоль (SXR) предпочтительно разместить в свободной от дисперсии части кольца, чтобы обеспечить независимый контроль резонанса и хроматичности;

частицы должны извлекаться из кольца через комбинацию электростатических септулолей (ЭС) и магнитных септулолей (МС);

размер стабильной области в фазовом пространстве должен медленно уменьшаться по мере извлечения частиц, чтобы обеспечить постоянное рассеяние пучка.

Вышеизложенные требования и условия решено достигнуть за счет использования ячеек ахромата с двойным изгибом DBA [210].

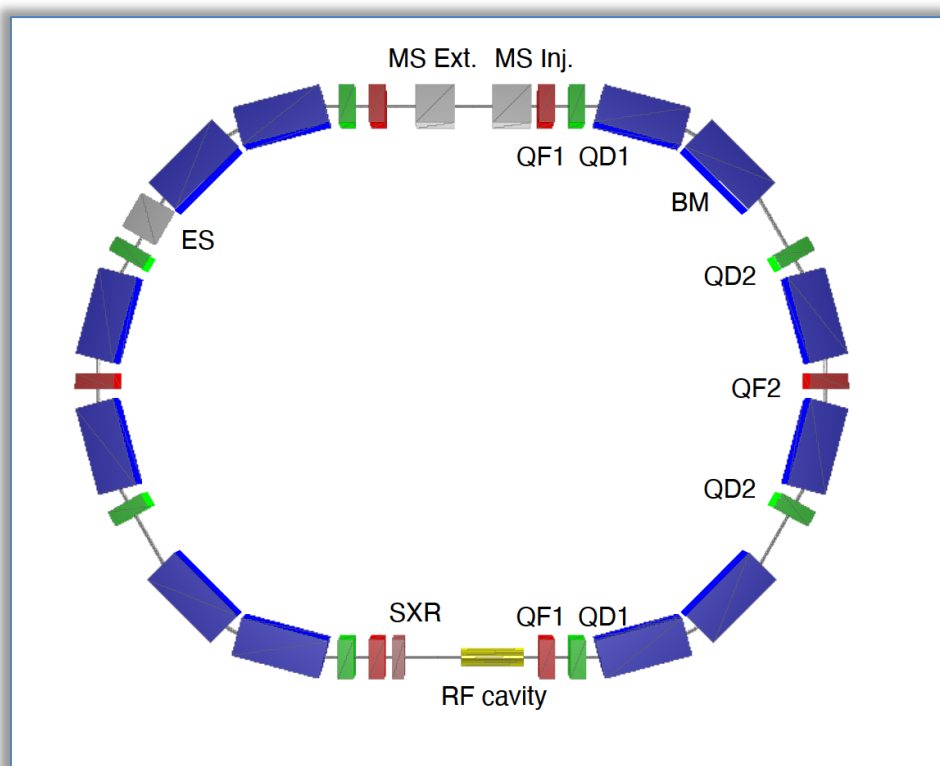


Рисунок 2.32 Схема синхротрона на базе ахроматических линз с двойным изгибом. Проектируемые дипольные магниты представляют собой 30 секторных диполей. QF: фокусирующий квадруполь, QD: дефокусирующий квадруполь.

Использование ячеек DBA позволяет снизить естественный эмиттанс по сравнению с применением ячеек FODO примерно в 15,5 раз [211]. Кроме того, по сравнению с компактной решеткой FODOF типа PIMMS [212], ускоритель DBA (рисунок 2.32) потребует меньшего количества квадрупольных магнитов и независимых источников питания (таблица 2.6).

Таблица 2.6 Сравнение параметров синхротронов основных действующих центров ионной терапии и предлагаемого ускорителя DBA.

Параметр	PIMMS	GSI	Hitachi	NIRS	Siemens	DBA
Протоны	•	-	•	-	•	-
Ионы углерода	•	•	•	•	•	•
Построено	2	2	1	5	1	-
Длина решетки, м	75	65	60	62	65	55
Тип ячейки	FODOF FD	дуплет	FODO	FODO	FODO	DBA
Число ячеек	8	6	6	6	6	2
Число диполей	16	6	12	18	12	12
Число квадрупольных	24	12	12	12	12	14
$E_{\max}$ ионов, МэВ/нук.	400	430	480	400	430	430
Мах. размер, м	15	22	13	13.4	15.5	11.8

Из таблицы 2.6 видно, что кроме меньшего количества квадрупольных магнитов, предлагаемый синхротрон DBA по размерам меньше всех эксплуатируемых сегодня медицинских синхротронов для ионной лучевой терапии.

Расчет решетки синхротрона (рисунок 2.32) был выполнен с использованием программного продукта MADX [213]. Два 180-градусных DBA были объединены в замкнутое кольцо с двумя бездисперсионными длинными дрейфами. Общая длина изгиба составила 27,72 м, что соответствует максимальному дипольному полю 1,5 Тл. Каждая секция диполя была разделена на три диполя, каждый длиной 2,31 м. Дополнительные квадрупольные магниты были добавлены симметрично по обеим сторонам центрального квадрупольного магнита для достижения хроматизма, близкого к третьему целому числу. SXR и ВЧ-резонатор расположены в одной из бездисперсионных секций, а инжекционная и экстракционная магнитные перегородки расположены в другой бездисперсионной секции.

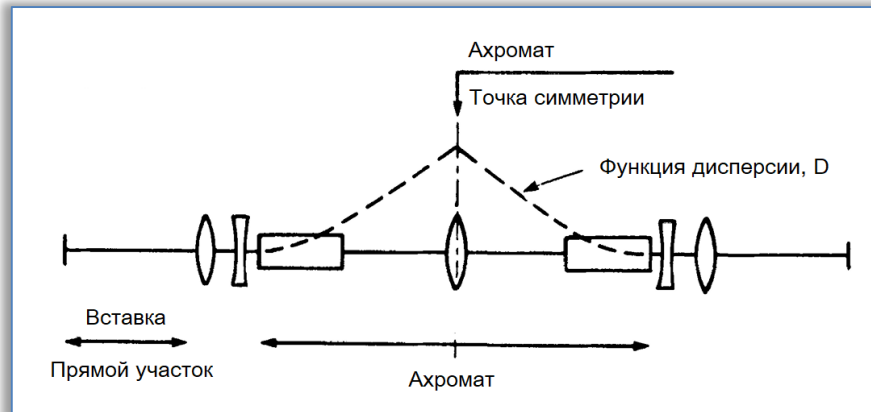


Рисунок 2.33 Структура ячейки DBA, применяемая в синхротроне DBA по проекту NIMMS

Первоначально ячейка DBA (рисунок 2.33) была разработана для колец разгона и удержания электронов, в которых для устройств ввода требуются малая расходимость пучка и очень низкий эмиттанс в длинных дрейфовых секциях. В ходе проектирования ускорителя по программе NIMMS исходный DBA был оптимизирован для минимальной бетатронной функции в длинных дрейфах путем изменения расстояния между изгибающими диполями и центральным квадруполем [214].

### *Сверхпроводящий синхротрон по проекту NIMMS*

Фонд TERA, вдохновленный аналогичными текущими разработками в Японии [215], разработал компактную сверхпроводящую синхротронную конструкцию, характеризующуюся тем, что один и тот же магнитный поворотный блок  $90^\circ$  используется как для синхротрона, так и для 3-координатной ротационной системой доставки пучка типа «гантри» [216].

Новизной в данной конструкции является то, что она построена на магнитах с наклонным косинусом  $\theta$  и с переменным градиентом (alternating gradient Canted-Cosine-Theta: AG-CCT), разработанных для протонных «гантри» [217]. Эта конструкция была доработана и рассматривается в качестве альтернативы для предложений SEEI-IST.

Кольцо (рисунок 2.34) состоит из четырех  $90^\circ$  CCT магнитов, которые несут по кривизне переменный градиент [218] либо фокусируя, либо расфокусируя одну и ту же абсолютную амплитуду. Кольцо имеет двойную симметрию, где прямые участки для систем впрыска, экстракции и ВЧ должны быть как можно короче.

Полученное кольцо имеет окружность 27 м, для максимального поля изгиба 3,5 Тл.

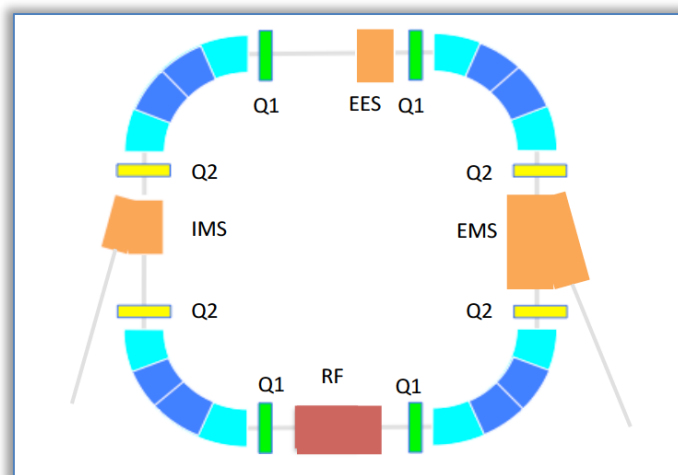


Рисунок 2.34 Компонентная схема сверхпроводящего синхротрона.

На рисунке 2.34 обозначены: Q1 и Q2 квадрупольные линзы, IMS - вводной (инжекция) модуль секступольных линз, EES и EMS выводные (экстраполяция) модули секступольных линз, RF – радиочастотный резонатор (ускоряющая станция).

### *Методы вывода (экстракции) пучка*

В большинстве установок ионной терапии (таблица 2.5) в настоящее время используется метод медленного вывода пучка путем возбуждения резонанса третьего порядка в сочетании с RF-КО (RF-knockout extraction: вывод частиц посредством ВЧ-квадруполья), поскольку его можно использовать для извлечения нескольких энергий пучка в течение одного цикла [219].

RF-КО позволяет быстро доставлять сгустки частиц с различной энергией, однако время переключения энергии слишком велико для применения технологий облучения типа FLASH [220]. Поэтому в некоторых медицинских синхротронах для быстрого извлечения и доставки всех ускоренных частиц за один оборот используется кикер (ударный магнит синхротрона, согласно ГОСТ Р 52103-2003).

Одним из направлений развития для будущих методов вывода частиц из медицинских синхротронов является возможность доставки нескольких видов ионов за один цикл ускорения.

Последнее могло бы позволить создавать более конформные дозы облучения, чем с одним видом ионов [221], или же реализовывать новые методы визуализации процесса создания дозного поля [222]. Для мульти-ионной обработки проблема аналогична проблеме быстрого переключения энергии, и пока неясно, какие технологии обеспечат необходимые достижения.

Таблица 2.5 Основные параметры некоторых действующих и перспективных медицинских ускорителей для ионной терапии.

Название	Страна	Метод вывода	Дл.ко- льца, м	Тип	Виды ионов	Энергия, МэВ/нукл.	Интенсив- ность
HIMAC	Япония	Резонатор	130 x 2	Синхр.	He	100-800	$1.2 \times 10^{10}$
					C	100-800	$2.0 \times 10^9$
GSI	Германия	Резонатор	216.7	Синхр.	C	80-430	$1.0 \times 10^8$
HIBMC	Япония	Резонатор	94	Синхр.	C	70-320	$2.0 \times 10^9$
iRCMS	Проект	—	60	Синхр.	C	96-450	$2.7 \times 10^7$
HIT	Германия	RF-КО	65	Синхр.	He	51-221	$1.0 \times 10^{10}$
					C	88-430	$1.0 \times 10^9$
					O	103-430	$5.0 \times 10^8$
GHMC	Япония	RF-КО	63	Синхр.	C	140-400	$1.3 \times 10^9$
HIRFL-CSR	Китай	быстрый: кикер медл.: рез-тор	161	Синхр.	C	100-430	$5.0 \times 10^8$
PAMELA	Проект	Кикер	58	FFA	C	110-440	$5.0 \times 10^6$
CNAO	Италия	RF-КО	77.6	Синхр.	C	120-400	$1.5 \times 10^9$
MIT	Германия	RF-КО	65	Синхр.	C	85-430	$7.0 \times 10^8$
ARCHADE	Проект	Дефлектор	21	Цикл.	C	400	—
KHIMA	Проект	Резонатор	75	Синхр.	C	110-430	$1.4 \times 10^9$
HIMM	China	RF-КО	56.2	Синхр.	C	120-400	$4.0 \times 10^9$
Quantum Scalpel	Проект	—	28	Лазер и синхр.	C	56-430	$1.0 \times 10^8$
NIMMS	Проект	быстр.: кикер медл.: RF-КО	NC: 76	Синхр.	He	60-250	$8.2 \times 10^{10}$
			DBA: 55		C	100-430	$2.0 \times 10^{10}$
			SC: 27		O	100-430	$1.0 \times 10^{10}$

### Варианты совершенствования синхротронов

В рамках совершенствования синхротронов существует определенный интерес к созданию ионного быстрого циклического медицинского синхротрона (ion Rapid Cycling Medical Synchrotron: iRCMS), позволяющего более быстро изменять энергию при одновременном её извлечении [223].

Наиболее проработанным предложением в данном направлении является предложение Брукхейвенской национальной лаборатории (Brookhaven National Laboratory: BNL) в коллаборации с компанией BEST Medical International Inc. (рисунок 2.35) [224].

По предложению BNL ускорительная решетка синхротрона состоит из двух прямых секций и двух поворотных секций на  $180^\circ$ . В каждой прямой секции имеется по 2 ячейки FODO в составе 2 квадрупольных магнитов (QFA – фокусировка и QDA – дефокусировка) без отклоняющих диполей. Каждая поворотная секция состоит из 3 разнесенных модулей, состоящих из двух ячеек FODO.

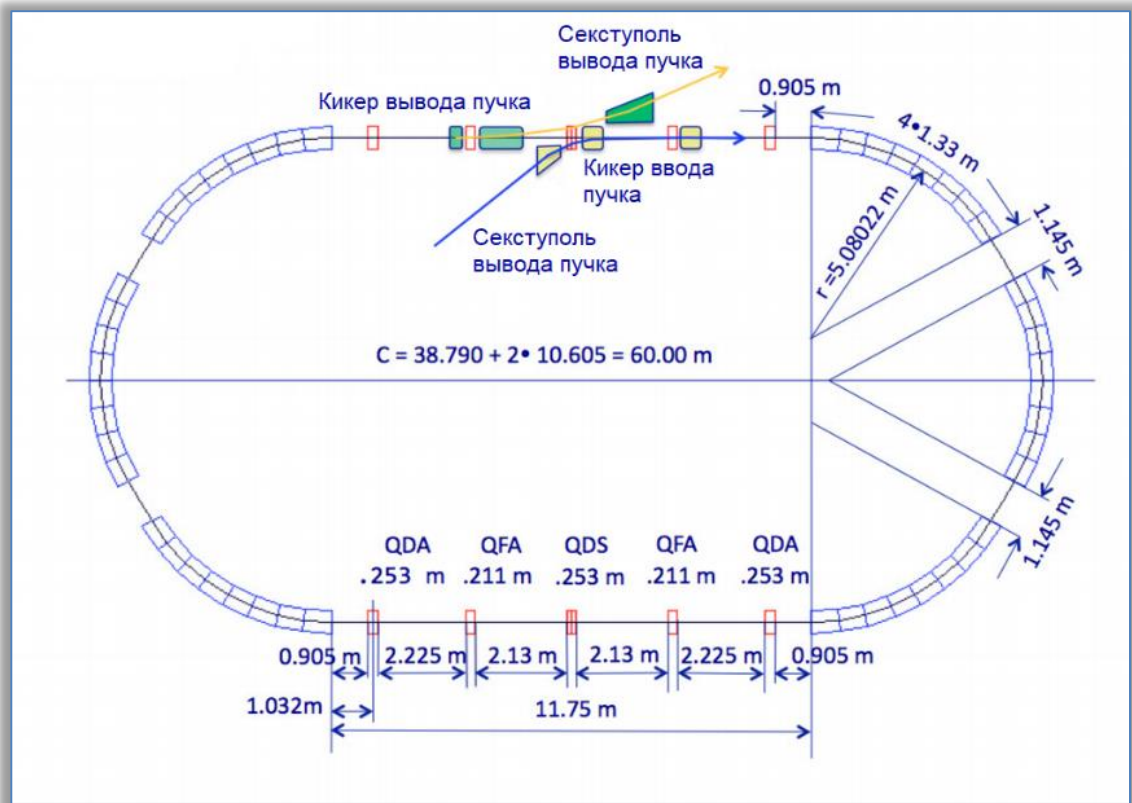


Рисунок 2.35 Структурная схема iRCMS, предложенная BNL и BEST Medical International Inc.

В одной прямой секции размещены кикеры и секступольные линзы ввода и вывода пучка, а в другой прямой секции размещены резонаторы радиочастотного ускорения пучка.

Конструкция узла ввода-вывода позволила разместить вводной (инжекторный) блок вместе с источником ионов внутри синхротрона, что значительно сэкономило место, необходимое для монтажа всего ускорительного комплекса.

Один резонансный источник питания последовательно запрашивает синхротронные комбинированные функциональные магниты, комбинируя синусоидальный переменный ток с частотой  $f$  ( $=30$  Гц) и амплитудой  $I_{AC}$  с постоянным током  $I_{DC}$  таким образом, что общий изгибающий магнитный ток составляет:

$$I(t) = I_{DC} - I_{AC} * \cos(2\pi * f * t) \quad (2.6)$$

Из рисунка 2.36 видно, что каждый цикл в синхротрон вводится сгусток частиц с энергией 8 МэВ/нук. и в этом же цикле осуществляется вывод частиц с заданной энергией.

Важнейшим преимуществом предлагаемого проекта является то, что позволяет параллельно создавать дозные поля нескольким пациентам, используя временные промежутки, необходимые для переключения сканирующих магнитов при растровом способе создания дозного поля.

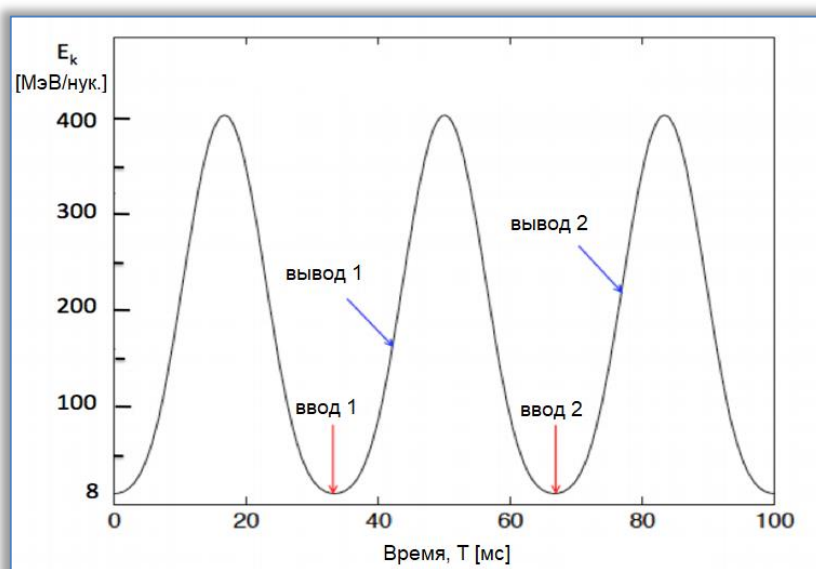


Рисунок 2.36 Диаграмма работы ускорителя iRCMS

### *Синхротроны на магнитах с фиксированным полем переменного градиента*

Другим направлением совершенствования синхротронов является применение независящих от времени цикла ускорения магнитов фиксированного поля переменного градиента (fixed field alternating gradient – FFAG – фиксированные поля с управляемым градиентом), обеспечивающих более высокую скорость цикла, которая может увеличивать количество доставляемых частиц, не требуя большего количества частиц на сброс.

Тем не менее, FFAG, как правило, больше сложные, чем эквивалентные синхротронные аналоги, в конструкции магнитов. Существует множество предложений по адронным FFAG, наиболее проработанным из них является проект PAMELA (Particle Accelerator for MEDical Applications – ускоритель частиц для медицинского применения), предлагаемый широкой международной коллаборацией [225]. Проект (рисунок 2.37) предусматривает наличие двух колец для ускорения протонов и ионов



углерода в их полных энергетических диапазонах (таблица 2.5), но имеющих гораздо более высокую скорость цикла (до 1 кГц), чем эквивалентные синхротроны (<1 Гц).

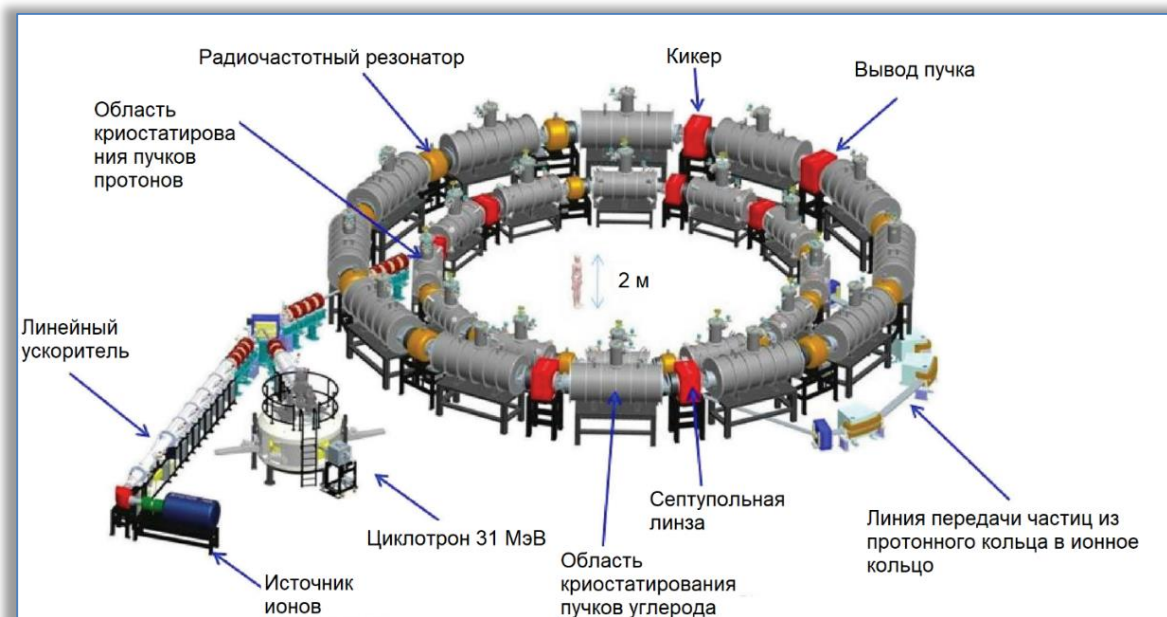


Рисунок 2.37 Схема медицинского ускорителя по проекту PAMELA

При работе в режиме ускорения протонов источником является циклотрон и для ускорения используется только протонное кольцо. В режиме ускорения ионов ионы от источника поступают в линейный ускоритель, ускоряющий ионы до энергии 7 МэВ/нуклон. В этом режиме протонное кольцо используется в качестве бустера, ускоряя ионы до энергии 68,8 МэВ/нук.

#### *Квантовый скальпель*

Интересным проектом является, реализуемый в NIRS лазерно-гибридный ускоритель, известный как «Квантовый скальпель» [226], разрабатывается японской промышленностью по проекту QST-NIRS (Quantum Science and Technology – квантовая наука и технология). Предлагается использовать лазерный ускоритель для низких энергий и сверхпроводящий синхротрон в качестве второй ступени ускорения. На первой стадии петаваттный лазерный луч попадает на тонкую мишень, производя ионный пучок с низкой средней энергией, но широким разбросом энергии (рисунок 2.38) [227].

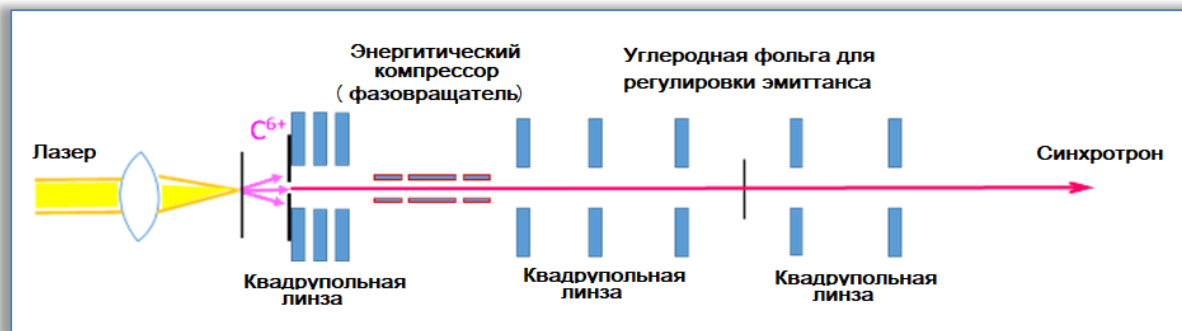


Рисунок 2.38 Схема получения и предускорения ионов в «Квантовом скальпеле»

Система позволяет получать пучки ионов углерода с плотностью от  $0,5$  до  $2,0 \times 10^8$  частиц/сброс. В настоящее время ускоритель работает с частотой  $10$  Гц, однако для осуществления эффективного лечения такая частота считается недостаточной и сегодня ведутся работы по ее увеличению.

*Лазерный гибридный ускоритель для радиобиологического применения*

Аналогичным «Квантовому скальпелю» является предложение LhARA (Laser-hybrid Accelerator for Radiobiological Applications – лазерный гибридный ускоритель для радиобиологического применения) [228], разрабатываемое коллаборацией ученых из Великобритании. Суть разработки состоит в создании установки (рисунок 2.39) в составе лазерного источника ионов и FFAG-ускорителя.

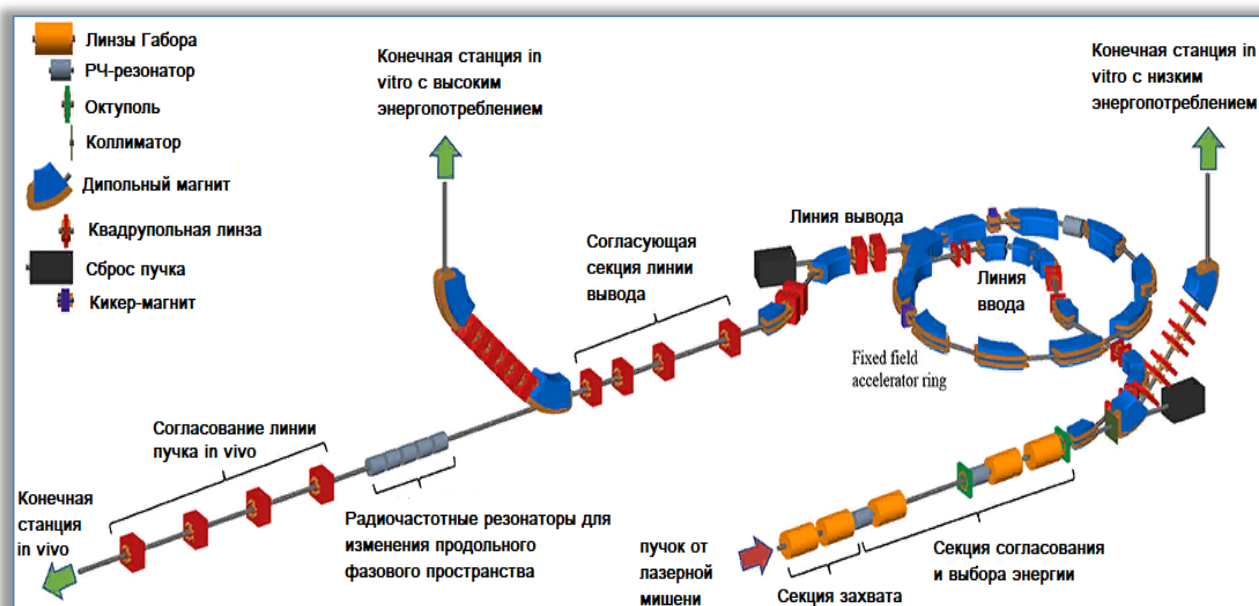


Рисунок 2.39 Структурная схема ускорительного комплекса по проекту LhARA

Интересным отличием проекта LhARA от «Квантового скальпеля» является использование электронного облака в качестве фокусирующего элемента для пучков заряженных частиц, которое впервые было предложено Габором [229]. Электронное облако ограничено линзой с помощью длинного цилиндрического анода, помещенного в однородное соленоидное поле (рисунок 2.40).

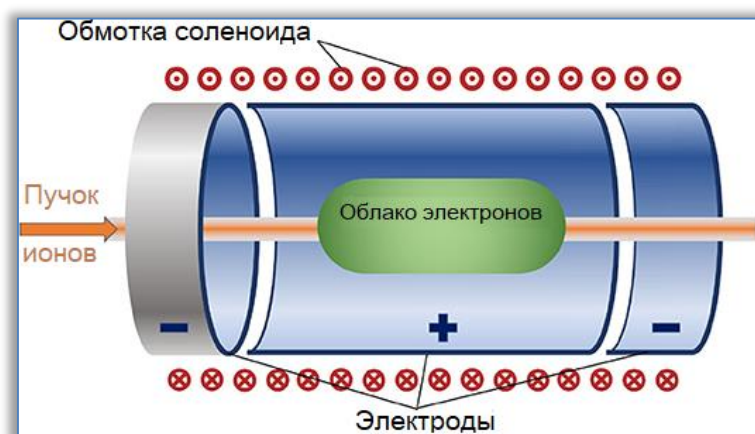


Рисунок 2.40 Принципиальная схема ловушки Пеннинга-Мальберга

Такая конфигурация широко известна как «ловушка Пеннинга» и нашла широкое применение во многих областях [230]. Вариации ловушки Пеннинга с введением осевых отверстий в катодах, такие как ловушка Пеннинга-Мальмберга [231,232], привлекательны для применения благодаря отличному доступу, предоставляемому плазменной колонне.

Из рисунка 2.40 видно, что линзы Габора используются сначала для захвата заряженных частиц (две линзы), а также для согласования и выбора энергии (три линзы).

В то же время, практики применения линз Габора в представленной конфигурации еще нет и возникает вопрос о стабильности их работы, обусловленной нестабильностью электронного облака [233].

Сегодня же главным назначением проекта LhARA является проведение биологических исследований для отработки установки, обеспечивающей лечение онкобольных по FLASH-методике сверхкороткими импульсами пучков ионов. Ожидается, что это позволит многократно сократить время и стоимость лечения при значительном снижении токсичности.

## 2.7 Альтернативы синхротронам

Создание альтернативных синхротронам медицинских ускорительных систем для ионной лучевой терапии обусловлено несколькими причинами. И это не только снижение капитальных и эксплуатационных затрат, но и увеличение пропускной способности за счет сокращения времени лечения пациентов. Последнее осуществляется несколькими путями. Во-первых, это гиперфракционирование, когда за один сеанс пациент облучается ионами с разных ракурсов, во-вторых, это совершенствование методик облучения подвижных тканей. При облучении подвижных тканей сегодня используются приемы, позволяющие доставлять дозы в момент, когда облучаемая подвижная ткань находится в определенном положении. Это ведет к увеличению времени процедуры. Поэтому вызывает интерес создание ускоряющих систем с высокой частотой модуляции выводимой энергии, однако последнее можно реализовать только на базе однопроходных ускорителей, таких как линейные ускорители.

Сегодня линейные ускорители, в частности, в протонной лучевой терапии имеют высокую степень проработки и в ближайшее время они будут иметь преимущества по сравнению с протонными синхротронами в части капитальных и эксплуатационных затрат и качества терапевтического пучка [234,235,236].

Этим, собственно, и объясняются попытки создания относительно компактных линейных ускорителей для ионной лучевой терапии.

### ***Поворотный линейный ускоритель, разрабатываемый по программе NIMMS***

Вариант линейного ускорителя для ионов углерода требует значительной длины около 50 м, но площадь для его размещения может быть уменьшена, если линейный ускоритель сложить на две прямые секции с изогнутым  $180^\circ$  сечением между ними. Такая конструкция получила название «поворотный линейный ускоритель» (рисунок 2.41). Цель состоит в том, чтобы оптимизировать площадь и разместиться в прямоугольном помещении, сохраняя при этом качество пучка ионов [237].

Из-за высоких рабочих частот, 750 МГц в предускорителе и 3 ГГц в основной секции, линейный ускоритель может ускорять только частицы с минимальным  $q/m = 0,5$ , требуя разработки специального источника ионов.

В настоящей конструкции полностью ободранные ионы углерода производятся в источнике TwinEBIS, который находится в эксплуатации в ЦЕРНе и предназначен для генерации  $10^9$  ионов в импульсе 5 пс при частоте повторения 200 Гц [238]. За RFQ 5 МэВ/нуклон 750 МГц следует

фиксированная энергетическая секция до 30 МэВ/нуклон и поворотная секция в составе чередующихся ускоряющих резонаторов и коротких постоянных диполей, работающих при 1 Тл до 100 МэВ/нуклон.

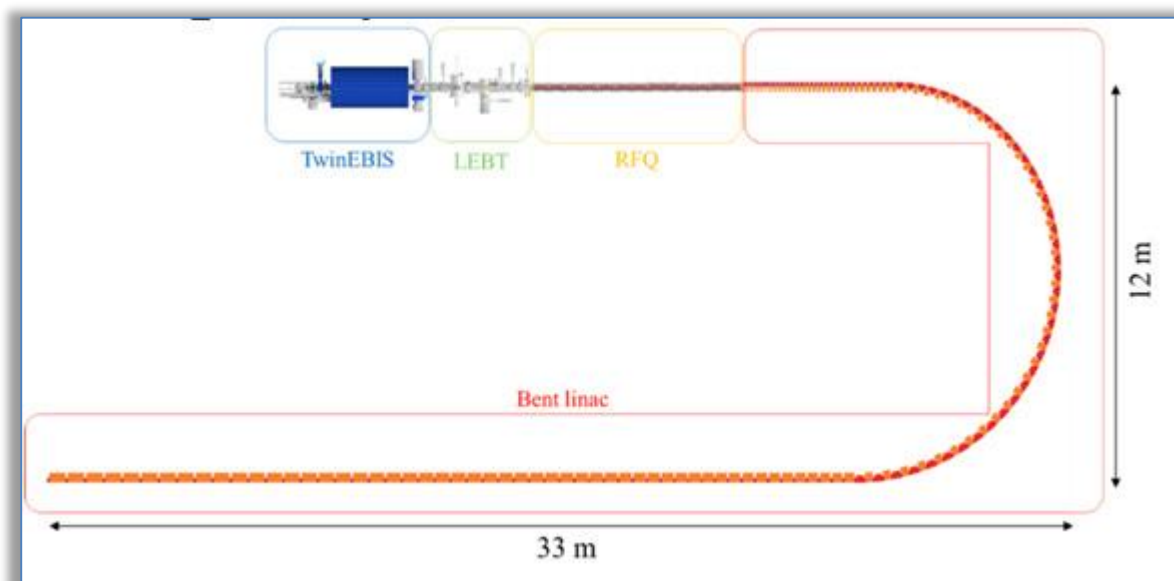


Рисунок 2.41 Компоновка поворотного линейного ускорителя.

Замыкает ускорительный тракт прямая энергетически модулированная секция, ускоряющая ионы углерода до 430 МэВ/нуклон.

Для секции фиксированной энергии рассматриваются три вида ускоряющих резонаторов: 750 МГц линейный ускоритель на дрейфовых трубках (DTL), работающий в стандартной (вид 1) или квази-альваресовской (вид 2) конфигурации, а также 3 ГГц ускорители (вид 3) на дрейфовых трубках с боковыми резонаторами связи (Side Coupled DTL) [239].

При всех плюсах линейных ускорителей нельзя не отметить, что разработка линейного ускорителя по программе NIMMS требует значительно большего объема НИОКР [240] по сравнению с «теплым» или сверхпроводящим синхротроном, разрабатывающихся по той же программе.

### *Линейный ускорительный комплекс ACCIL*

Другим проектом использования линейных ускорительных комплексов является создание центра ионной терапии в Чикаго, разрабатываемого специалистами Аргоннской Национальной Лаборатории (ANL, США) и отделением радиационной и клеточной онкологии Чикагского университета (UChicago) в коллаборации со специалистами из протонных центров в Лома-Линда и Чикаго [241].

Ускорительный комплекс ACCIL (Advanced Compact Carbon Ion Linac: Усовершенствованный компактный углеродно-ионный линейный

ускоритель) является наиболее компактным полноэнергетическим ионным линейным ускорителем ионов углерода, предназначенным для лучевой терапии [242]. АССИЛ предназначен для ускорения ионов углерода, протонов и других ионов.

Надо отметить, что в основе всего проекта АССИЛ лежат успехи команды разработчиков в части создания высокоградиентных ускорительных структур.

Для основной секции АССИЛ выбрана структура S-диапазона стоячей волны. Данная конструкция предполагает 19 модулей связанных резонаторов (ССЛ) с электромагнитными фокусирующими квадрупольными дублетами между ними для покрытия диапазона энергий 45 — 450 МэВ/нукл. Каждый модуль состоит из нескольких одинаковых ячеек — от 20 до 36 ячеек на модуль и обеспечивает градиент ускорения 50 МВ/м [243].

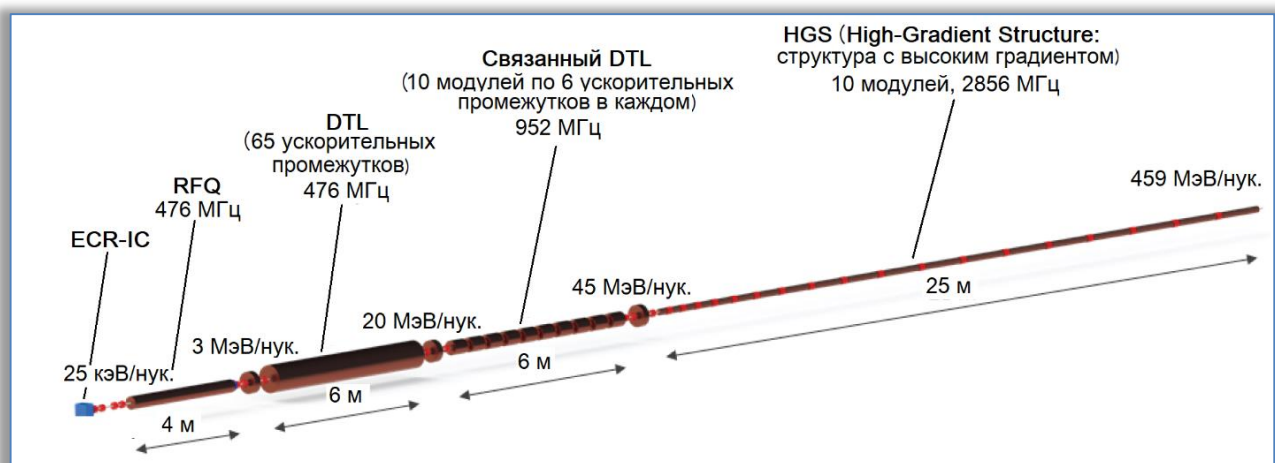


Рисунок 2.42 Схематическая компоновка конструкции АССИЛ

На рисунке 2.42 представлена схематическая компоновка конструкции АССИЛ. Система имеет длину около 45 м, однако, в принципе, может быть сложена в две секции длиной 25 м.

На рисунке 2.43 показано возможное расположение АССИЛ на существующей площадке IPNS (Intense Pulsed Neutron Source: интенсивного импульсного источника нейтронов) в Аргонне.

В этой конфигурации АССИЛ размещается в старом здании линейного ускорителя, в то время как линии доставки пучка в терапевтические процедурные будут смонтированы в здании синхротрона с нулевым градиентом (ZGS). Между секциями RFQ и DTL разместить предлагается поворотную секцию на 90°.

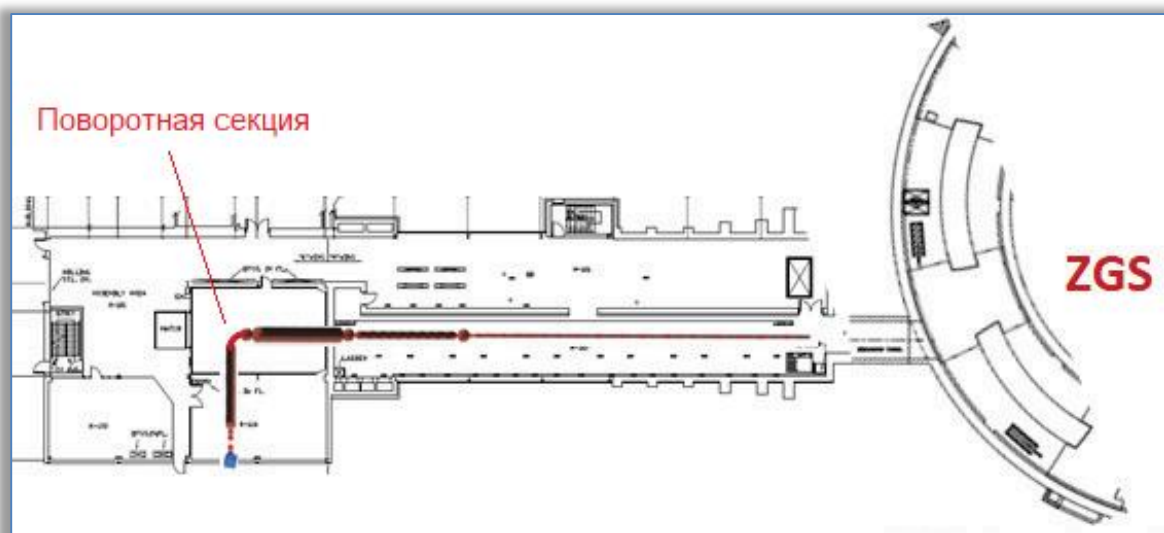


Рисунок 2.43 Предлагаемое размещение АССИЛ

Ориентировочная стоимость создания центра ионной терапии с нуля, по оценкам разработчиков АССИЛ, составляла бы 300 миллионов долларов, в то время как текущее предложение будет стоить всего около 100 миллионов долларов. После этапов разработки и ввода в эксплуатацию до клинических испытаний будет проведена первоначальная исследовательская программа, включающая клеточную радиобиологию и терапию животных.

### ***Проект САВОТО***

Проект САВОТО (CARbon BOoster for Therapy in Oncology) был представлен в 2013 году [244] фондом TERA (Италия) совместно с Институтом атомной физики (IFIC, Испания) и Брукхейвенской национальной лабораторией (BNL, США). Проект финансируется Европейским Союзом в рамках программы PARTNER (Particle Training Network for European Radiotherapy [245]).

Первоначально по проекту предлагалась ускорительная система в составе циклотрона и линейного ускорителя (рисунок 2.44).

Частота повторения импульсов ускорительной системы — 300 Гц, что позволяет облучать подвижные ткани в растровом режиме создания дозного поля при наличии 3D – системы контроля дозного поля.

Линейный ускоритель разделен на модули, каждый из которых запитывается своим собственным клистроном. Модули, в свою очередь, состоят из набора (модулей) резонаторов с боковой связью (SCC), изготовленных из меди (рисунок 2.45). Схема SCC была выбрана за ее стабильность, так как она работает в режиме  $n/2$ . Каждый резонатор имеет радиочастотную структуру стоячей волны 5,7 ГГц.

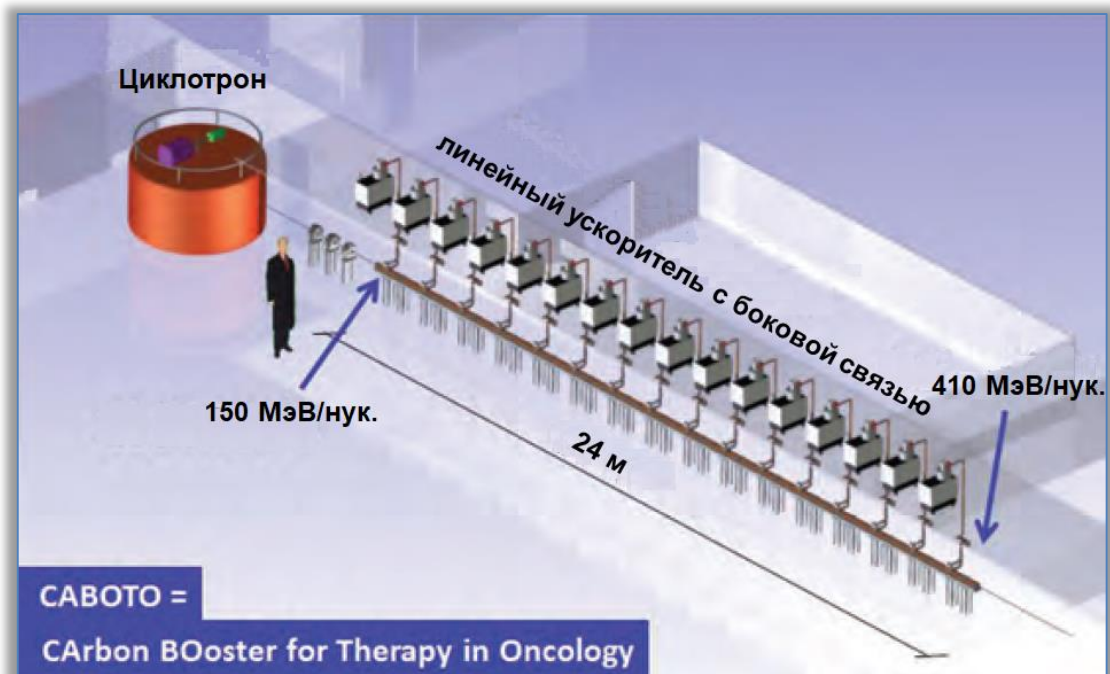


Рисунок 2.44 Предложенная компоновка ускорительной системы

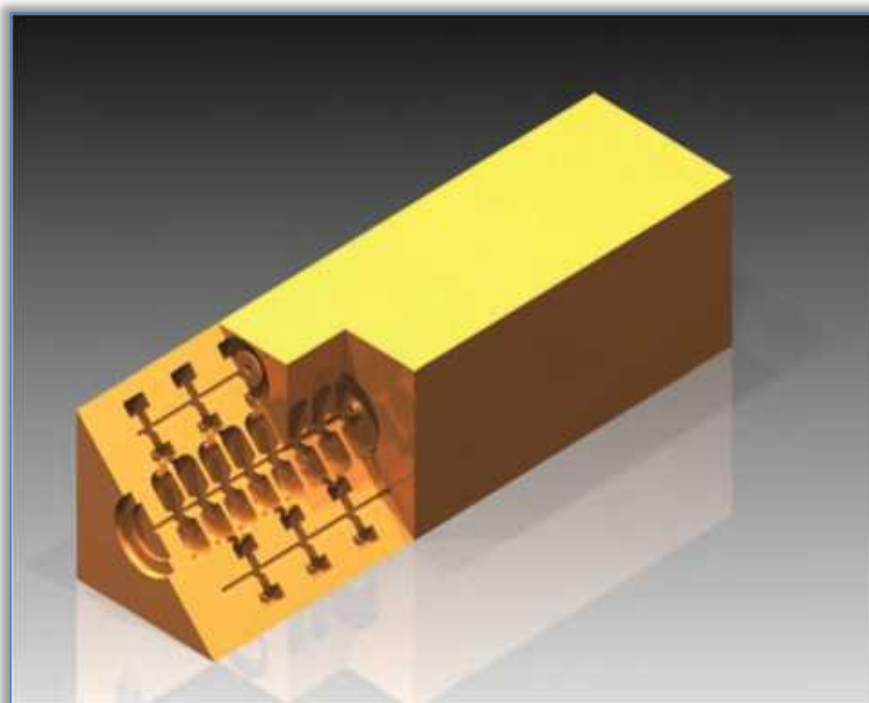


Рисунок 2.45 Пример SCC модуля

В ходе дальнейшей проработки проекта от циклотрона отказались в пользу RFQ и ИН структур [246] (рисунок 2.46).



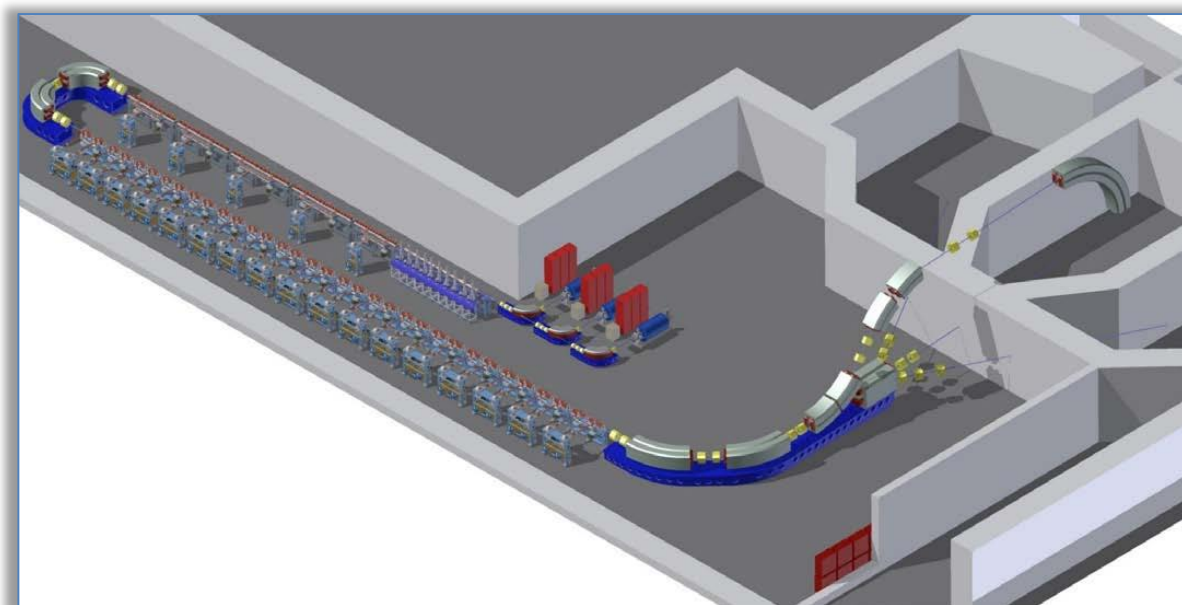


Рисунок 2.46 Предложение по размещению ускорительной системы по проекту SAVOTO [247]

Как показано на рисунке 2.43, в конструкцию был введен поворотный узел на  $180^\circ$ . Это позволило сохранить размеры установки и вписать ее в перспективный центр ионной терапии.

Несмотря на видимую перспективность, практическая реализация проекта сдерживается отсутствием стабильно работающих мощных клистронов на рабочую частоту используемых SCC модулей в 5,7 ГГц [248].

### 3 СВЕРХПРОВОДЯЩИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УСКОРИТЕЛЬ ММО ОИЯИ

#### 3.1 Предпосылки к созданию

Как можно сделать вывод из предыдущего раздела, сегодня наиболее проработанным вариантом в качестве перспективного основного ускорителя частиц для центров ионной/ионно-протонной терапии являются сверхпроводящие ускорители. Естественно, для реализации этих изделий в рамках проектов NIMMS и «Квантовый скальпель» требуется время для завершения проектирования и перехода к строительству. Поэтому целесообразно рассмотреть более подробно уже готовый к реализации проект сверхпроводящего медицинского синхротрона для ионной терапии, разработанного специалистами Международной Межправительственной организации «Объединенный институт ядерных исследований» (ММО ОИЯИ, г. Дубна, Российская Федерация) [249].

Проект был разработан в ООО «Протион», дочерней компании ММО ОИЯИ, под руководством профессора, доктора физико - математических наук Малахова А.И.

ММО ОИЯИ является признанным мировым лидером в части создания сверхпроводящих синхротронов. Работа над ними была начата в начале 70-х годов прошлого столетия [250]. Первым результатом этой работы стало создание в 80-х годах прошлого столетия сверхпроводящего синхротрона погружного типа «СПИН» (рисунок 3.1).



Рисунок 3.1 Монтаж сверхпроводящего синхротрона погружного типа «СПИН», 1986 год (из архива А.И. Малахова)

Ускоритель был построен, запущен, однако дальнейшее его развитие было остановлено из-за громоздкости и ненадежности системы криостатирования, которая кроме всего прочего требовала большие объемы жидкого гелия.

Параллельно со СПИНОм в ММО ОИЯИ разрабатывался сверхпроводящий синхротрон – нуклотрон на непогружных магнитах. В ходе этих работ удалось коренным образом упростить магнитокриостатную систему сверхпроводящего ускорителя на основе разработанной в ЛВЭ (Лаборатории высоких энергий) новой сверхпроводящей технологии. Были созданы элементы магнитной оптики дипольного и квадрупольного типа с обмоткой из трубчатого сверхпроводящего кабеля (рисунок 3.2), специально разработанного для этих целей, с магнитопроводами традиционных конструкций, применяемых в обычных «теплых» синхротронах.

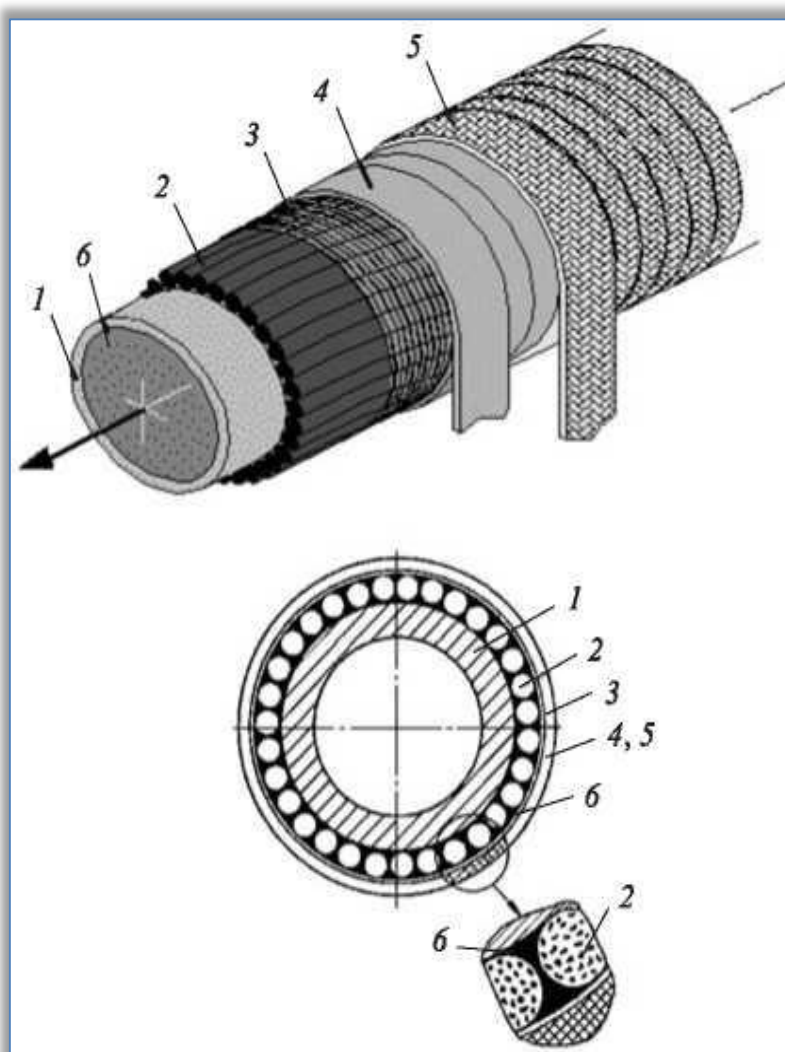


Рисунок 3.2 Конструкция трубчатого сверхпроводящего кабеля для обмоток магнитов и линз нуклотрона.

Обозначения на рисунке 3.2:

- 1 — мельхиоровая трубка диаметром 5x0,5 мм;
- 2 — сверхпроводящая проволока диаметром 0,5 мм;
- 3 — бандаж из нихромовой проволоки;
- 4 — полиамидная лента (каптон);
- 5 — стеклолента, пропитанная эпоксидным компаундом;
- 6 — эпоксидный компаунд.

Основные параметры кабеля:

- диаметр NbTi-нитей 10 мкм;
- число нитей 1045;
- шаг твиста нитей 5 мм;
- шаг транспонирования проволок 47 мм;
- число проволок 31;

Сверхпроводящий кабель для изготовления обмоток возбуждения магнитов нуклотрона проектировался исходя из следующих требований: номинальный рабочий ток — 6,0 кА; критический ток кабеля в поле — 2,5 Тл не ниже 6,8 кА; рабочее напряжение изоляционного покрытия — 2,5 кВ, минимальный радиус изгиб  $a$  — 18-20 мм; изоляция должна иметь хорошую механическую прочность при температуре жидкого гелия и выдерживать большие радиационные нагрузки (суммарная поглощенная доза за время полной жизни принят  $a$  равной  $\sim 5 \cdot 10^6$  Гр). Новая конструкция сверхпроводящего трубчатого кабеля базировалась в своем изготовлении на стандартных промышленных компонентах. Технология его изготовления заключается в следующем: с помощью намоточной машины на мельхиоровую трубку диаметром 5 мм (толщина стенки 0,5 мм) наматывается 31 сверхпроводящая проволока спирально с шагом транспонирования 47 мм; перед навивкой проволоки в едином процессе с намоткой на мельхиоровую трубку наносится слой эпоксидного компаунда — терморезистивного связующего — толщиной примерно 0,1-0,15 мм.

Выполненный цикл работ по моделированию и исследованиям нового типа магнитов позволил в условиях ММО ОИЯИ разработать проект и создать в России первый действующий сверхпроводящий синхротрон, основанный на миниатюрных экономичных сверхпроводящих магнитах нового типа — с железным ярмом и обмоткой возбуждения из трубчатого сверхпроводящего кабеля, разработанного для быстрого циклирующего режима работы.

По мнению А.А. Смирнова (27.10.1930 - 10.02.2008), предложившего в 1978 году идею трубчатого сверхпроводящего кабеля [251], основные концептуальные преимущества и новизна магнитной системы нуклотрона состоят в нижеследующем.

1. Система нуклотрона способна работать как с частотой повторения циклов ускорения до 0,5-1 Гц при соответствующей мощности гелиевых рефрижераторов и источников электропитания, так и в режиме с длинными плато магнитного поля, обеспечивая медленный вывод пучка из нуклотрона длительностью от 0,1 до 10 с и более. Конструкция позволяет использовать в качестве хладагента в обмотках двухфазный гелий, что в несколько раз снижает расход прокачиваемого через магнит гелия и упрощает в целом систему криогенного обеспечения нуклотрона. Сравнительно малое количество гелия в магнитной системе ускорителя и высокое значение допускаемого давления в ее охлаждающих каналах магнитов обеспечивают системе высокую безопасность в аварийных режимах и при быстрых отеплениях.

2. Магнитная система на основе магнитов с трубчатой обмоткой не имеет гелиевого сосуда. Это обстоятельство приводит к упрощению целого ряда узлов и в целом всей магнитокриостатной системы ускорителя, облегчает доступ к магнитам и линзам и др. устройствам, расположенным внутри разборного вакуумного кожуха, уменьшает вероятность появления гелиевых течей в вакуумной камере ускорителя. Стенки ионопровода разделяют сверхглубокий вакуум в камере  $10^{10}$  —  $10^{11}$  торр и вакуум в изоляционном пространстве криостатной системы порядка  $10^6$  —  $10^7$  торр.

3. В трубчатой сверхпроводящей обмотке магнитов нуклотрона поток тепла, вызванный ее импульсным возбуждением, на своем пути к криоагенту не встречает витковую и корпусную изоляцию обмотки. Поэтому даже быстроциркулирующий магнит из трубчатого сверхпроводника можно сделать с высокой электрической прочностью. Это преимущество — залог эксплуатационной надежности, особенно при работе в радиационных условиях — и позволяет делать обмотку отдельно от магнитопровода с жесткими допусками на геометрические размеры и большой механической прочностью.

4. Ввиду большой ( $12 \text{ кА/см}^2$ ) конструктивной плотности тока в сверхпроводящей обмотке ее геометрические размеры во много раз меньше по сравнению с резистивными обмотками «теплых» магнитов. В результате сверхпроводящий магнит по металлоемкости получается в ~ 5 раз меньше по сравнению с «теплым» магнитом, имеющим такую же апертуру.

5. Высокая однородность магнитного поля в рабочей апертуре магнитов (соответственно градиента поля в линзах) в динамическом диапазоне токов возбуждения от 0,1 до 6 кА позволила инжектировать в кольцо ускорителя пучки ядер с низкой энергией (5 МэВ/нуклон).

6. Магниты с трубчатой сверхпроводящей обмоткой чрезвычайно просты по конструкции, технологичны и дешевы в изготовлении.

7. Новая технология, в принципе, упростила задачу применения техники сверхпроводимости в магнитных системах ускорительных комплексов, она перспективна в использовании и ее можно развивать дальше, создавая более простые устройства с магнитопроводами, работающими при комнатной температуре или температуре жидкого азота.

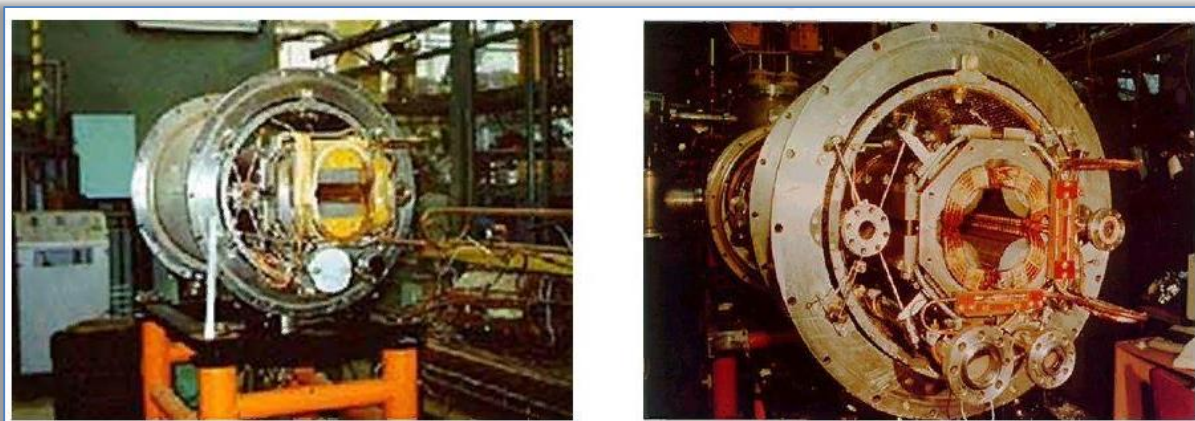
Успешная разработка и производство магнитов с использованием трубчатого кабеля позволила в 1987-1992 годах построить и ввести в эксплуатацию нуклотрон (рисунок 3.3).



Рисунок 3.3 Фрагмент нуклотрона [252]

### ***3.2 Проект медицинского сверхпроводящего синхротрона***

Проект сверхпроводящего медицинского синхротрона разработан творческим коллективом [253] под руководством главного конструктора проекта Е.А. Матюшевского (13.02.1938 - 24.09.2011) [254] на базе технологий, реализованных при создании нуклотрона. Сверхпроводящие прямоугольные дипольные магниты и квадрупольные фокусирующие магниты, аналогичные магнитам нуклотрона (рисунок 3.4). Использование сверхпроводящей технологии позволяет заметно снизить энергопотребление (в 5÷10 раз по сравнению с «тёплым» синхротроном) и вес магнитной системы синхротрона и каналов транспортировки пучков.



а)

б)

Рисунок 3.4 Дипольный (а) и квадрупольный (б) магниты нуклотрона.

Поле дипольных магнитов сверхпроводящего медицинского синхротрона не превышает 2 Тл. При разработке оптической структуры синхротрона осуществлена минимизация как габаритных размеров кольца (периметра), так и размеров и параметров структурных элементов (диполей и квадруполей). Размеры апертуры дипольных и квадрупольных магнитов выбраны с учетом возможного размера инжектируемого пучка. Минимизация апертуры дипольного магнита ведет к общему уменьшению габаритного размера и потребления тока. При этом рассчитана так называемая область «хорошего поля», то есть допуск на искажения магнитного поля в области циркуляции пучка при ускорении и выводе. Кроме того, размер апертуры учитывает возможные искажения замкнутой орбиты и необходимый «зазор» между пучком и областью «плохого поля». Что касается квадрупольных магнитов, то оптимизация структуры проведена с точки зрения уменьшения максимальных градиентов.

В кольце синхротрона предусмотрены области – прямолинейные промежутки с нулевой дисперсией. Они могут быть эффективно использованы для размещения устройств ввода-вывода, а также ускоряющей станции (что развяжет продольные и поперечные бетатронные колебания).

В данном медицинском ускорителе тщательно рассчитаны условия для медленного вывода пучка. При этом в кольце предусмотрены системы возбуждения резонанса и перестройки бетатронной частоты во время резонанса. В случае использования резонанса 3-ого порядка секступоли возбуждения резонанса располагаются в бездисперсионных промежутках. При этом секступоли коррекции хроматичности, размещенные в дисперсионной области, создают нерезонансную конфигурацию.

### 3.3 Оптические свойства кольца

Представленный медицинский сверхпроводящий синхротрон предназначен для ускорения ионов углерода  $^{12}\text{C}^{+6}$  до максимальной кинетической энергии 450 МэВ/нуклон, что соответствует магнитной жесткости  $B\rho=6.8205$  Тл\*м. В целом, эта величина и определяет габариты кольца и параметры дипольных магнитов. В таблице 3.1 приведены параметры пучка при его вводе в кольцо и максимальной энергии вывода.

Таблица 3.1 Параметры пучка ионов  $^{12}\text{C}^{+6}$  при вводе и выводе

Параметр	Ввод	Вывод (макс)
Кинетическая энергия, МэВ/н	0.300-0.350	450
Зарядовое состояние	$^{12}\text{C}^{+6}$	$^{12}\text{C}^{+6}$
$\gamma$	1.000373	1.479744
$\beta$	0.027310	0.737091
$\beta\gamma$	0.027320	1.090706
Магнитная жесткость ( $B\rho$ ), Тл*м	0.1708	6.8205
Время обращения, мкс.	8.3	0.3
Горизонтальный эмиттанс, норм, $\pi$ мм мрад	0.7	0.7
Вертикальный эмиттанс, норм, $\pi$ мм мрад	0.7	0.7
Горизонтальный эмиттанс, геом., $\pi$ мм мрад	25.62	0.64
Вертикальный эмиттанс, геом., $\pi$ мм мрад	25.62	0.64
Импульсный разброс, полный	0.002	0.001
Число частиц	$1e^{+09}$	$0.8e^{+09}$
Ток пучка, [мА]	0.1	2.5

Схематически ускоритель состоит из двух поворотных арок, соединенных прямолинейными промежутками (рисунок 3.5). Арка является ахроматической, с соответствующими набегам бетатронных фаз  $\mu_x=\mu_y=2\pi$ . Каждая арка осуществляет поворот пучка на  $180^\circ$  и замкнутый дисперсионный бамп.

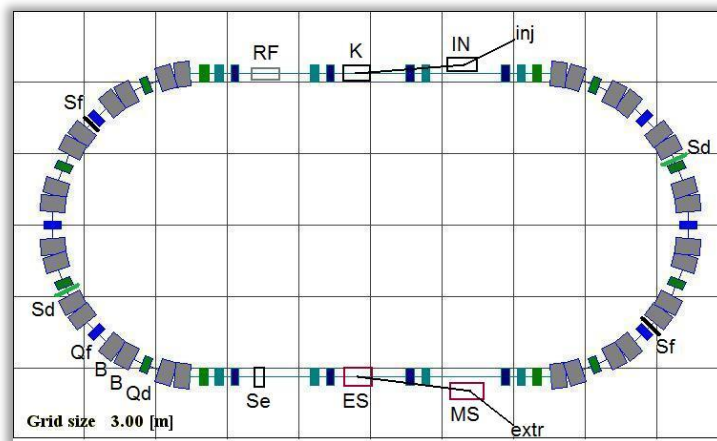


Рисунок 3.5 Схема медицинского сверхпроводящего ускорителя.



На рисунке 3.5 Показаны структурные дипольные и квадрупольные магниты  $B$ ,  $Q_f$ ,  $Q_d$ ;  $IN$ ,  $K$  – инфлектор, кикер инжекции;  $RF$  – ускоряющая станция;  $S_f$ ,  $S_d$  - корректоры хроматичности;  $Se$  – секступоль системы вывода;  $ES$ ,  $MS$  – электростатический и магнитный септумы системы вывода.

В качестве элемента периодичности принята ячейка типа FODO. Данный тип периода отличается компактностью, при этом два семейства квадрупольных разделены дипольными магнитами, что определяет умеренные градиенты линз. Каждая арка состоит из 4-х FODO периодов с набегам бетатронных фаз  $\mu_x = \mu_y = \pi/2$ . На рисунке 3.6 изображены амплитудные и дисперсионные функции и схема самой периодической ячейки длиной 5.018 м, содержащей две линзы  $Q_f$ ,  $Q_d$  длиной 0.350 м и два дипольных магнита длиной 0.670 м. Промежуток между диполем и линзой 0.4 м служит для размещения дополнительного оборудования: датчиков положения пучка (пикап электродов), корректоров замкнутой орбиты и хроматичности.

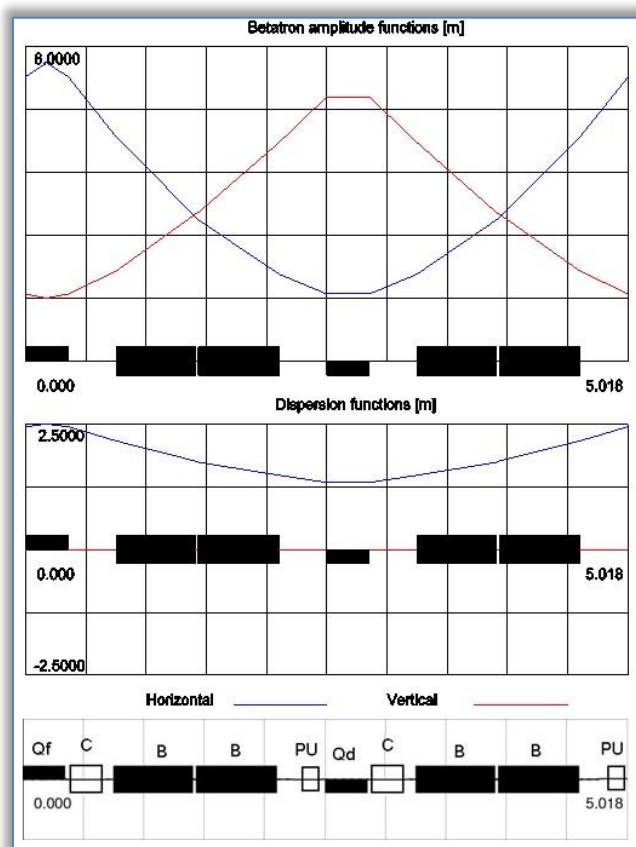


Рисунок 3.6 Амплитудные и дисперсионные функции периодической  $90^\circ$  ячейки FODO. Указаны элементы структуры:  $Q_f$ ,  $Q_d$  – квадрупольные линзы,  $B$  – дипольные магниты,  $C$  – корректор,  $PU$  – гориз. /верт. датчик положения пучка.

Согласованный с арками длинный прямолинейный промежуток предназначен для размещения систем ввода (электростатические дефлектор и кикер) и медленного вывода (электростатический и магнитный септумы), ускоряющей станции, секступолей медленного вывода. Перестройка бетатронной частоты во время вывода (движение через полосу резонанса) осуществляется за счет квадруполей данного промежутка.

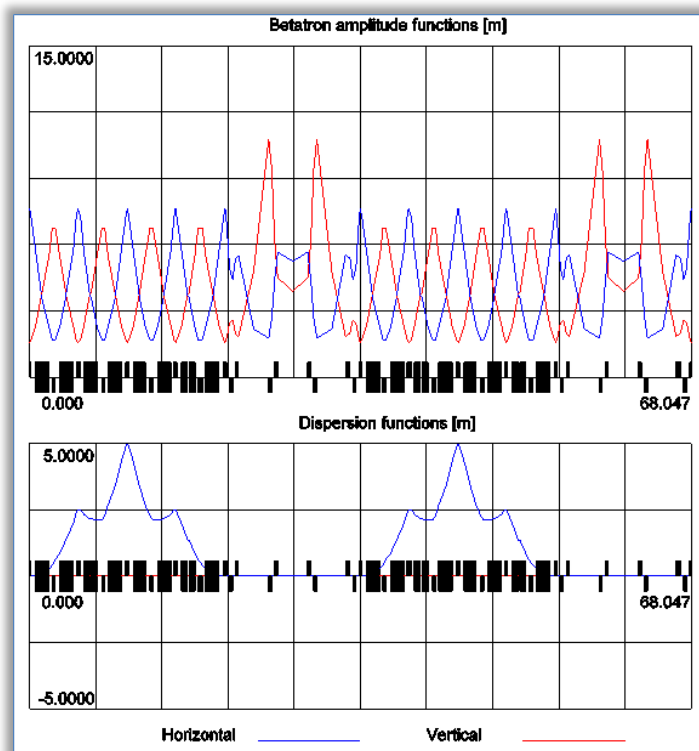


Рисунок 3.7 Амплитудные и дисперсионные функции вдоль кольца ускорителя.

Амплитудные и дисперсионная функции всего кольца показаны на рисунке 3.7. Максимальные значения этих функций в арке составляют соответственно:  $\beta_{X, \max} = 7.6$  м,  $\beta_{Y, \max} = 6.7$ ,  $D_{X, \max} = 5.0$  м. При этом максимальный градиент квадрупольной линзы в арке 11 Тл/м. Близкое расположение разнополярных линз согласования и перестройки частоты в длинном прямолинейном промежутке требует повышенного градиента.

При  $\beta_{X, \max} = 5.6$  м,  $\beta_{Y, \max} = 10.7$  м,  $D_X = 0$  в промежутке, максимальный достижимый градиент квадруполя 20.6 Тл/м. Для разрабатываемого дизайна сверхпроводящей квадрупольной линзы поле на полюсе составит 0.6 Тл. В ускорителе принята стандартная эффективная длина линз 0.350 м. Увеличением эффективной длины специфических линз возможно снизить их максимальный градиент.

Максимальный размер циркулирующего пучка при инжекции (таблица 3.1), плюс запас на искажения замкнутой орбиты ( $\pm 5$  мм) и допустимый зазор ( $\pm 5$  мм) определяют необходимые апертуры магнитных

элементов. На рисунках 3.8 и 3.9 приведены огибающие пучка: максимальные при инжекции, минимальные при энергии 450 МэВ/н.

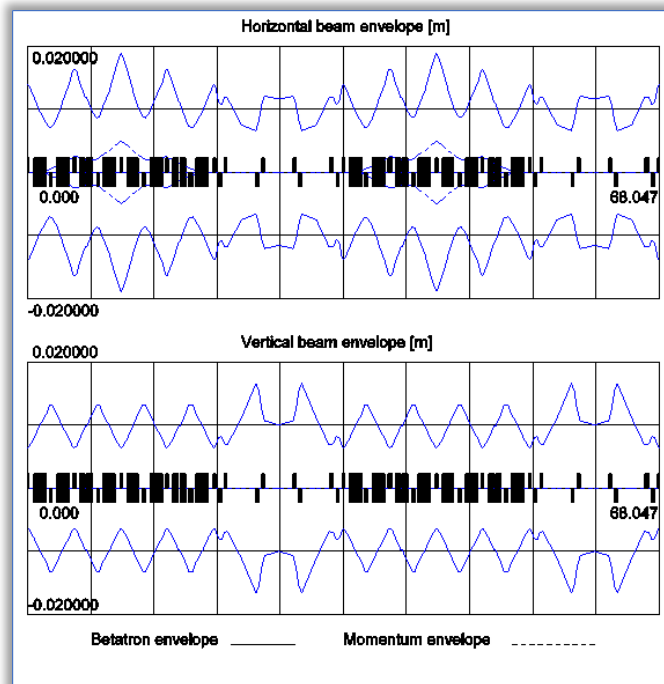


Рисунок 3.8 Поперечные размеры пучка при инжекции.

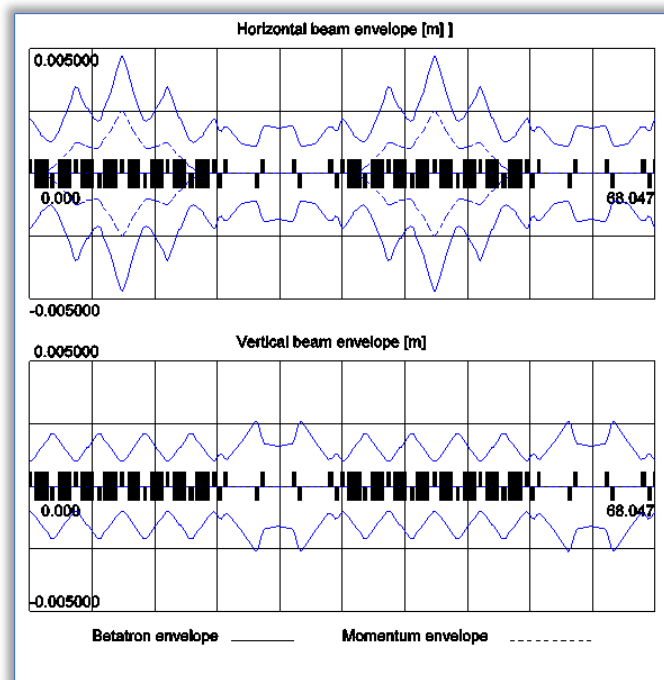


Рисунок 3.9 Огибающие пучка при номинальной энергии 450 МэВ/н.

В Таблице 3.2 приведены основные параметры ускорителя, полученные в результате расчета и оптимизации оптической структуры кольца для ионов  $^{12}\text{C}^{6+}$  и максимального поля дипольных магнитов 2 Тл.

Таблица 3.2 Основные параметры кольца.

Периметр, м	68.0472	
Радиус арки, м	6.3522	
Длина прямолинейного промежутка, м	12.8806	
Количество диполей	32	
Эф. длина дипольного магнита, м	0.6696	
Угол поворота диполя, рад.	0.19635	
Радиус поворота диполя, м	3.4102	
Сагитта в диполе, м	0.0167	
Краевая фокусировка в диполе, угол входа/выхода орбиты, рад.	Прямоугольный магнит, 0.09817	
Количество квадрупольных линз	34	
Эффективная длина квадрупольного магнита, м	0.350	
Горизонтальная бетатронная частота, $Q_{x0}$	3.400	
Вертикальная бетатронная частота, $Q_{y0}$	3.250	
Горизонтальная хроматичность, $Q'_{x0}$	-2.540	
Вертикальная хроматичность, $Q'_{y0}$	-2.930	
$\gamma_{\text{transition}}$	2.471	
Макс. гориз. ампл. функция, $\beta_x$ , м	7.614	
Макс. верт. ампл. функция, $\beta_y$ , м	10.744	
Макс. дисп. функция, $D_x$ , м	5.0	
	Инжек-ция	Вывод (450 МэВ/н)
Поле дипольных магнитов, Тл	0.0501	2.0
Нормализованный градиент квадр. линз в арках $Q_F/Q_d$ , м <sup>-2</sup>	1.624/1.334	
Градиент квадр. линз в арках $Q_F/Q_d$ , Тл/м	0.277/ 0.227	11.077/ 9.098
Максимально нормализованный градиент квадрупольных линз в промежутке, м <sup>-2</sup>	3.020	
Максимально градиент квадрупольных линз в прямолинейном промежутке, Т/м	0.516	20.597

### 3.4 Инжекция в кольцо

Предполагаемая схема горизонтального ввода пучка в ускоритель приведена на рисунке 3.10. Элементы системы инжекции – септум и кикер - располагаются в 3 м промежутках прямолинейного участка кольца. Септум устанавливается за огибающей циркулирующего пучка.

И при данном расположении инфлекторов существует зазор между инжектируемым и циркулирующим пучком для перегородки септумного инфлектора. При энергии инъекции ионов (таблица 3.1) в качестве инжекционных возможно использовать электрические устройства. При характерных углах отклонения в септуме 100 мрад и кикере 10 мрад, напряженности электрических полей для данных элементов длиной 1 м 1.4 кВ/см и 0.14 кВ/см соответственно.

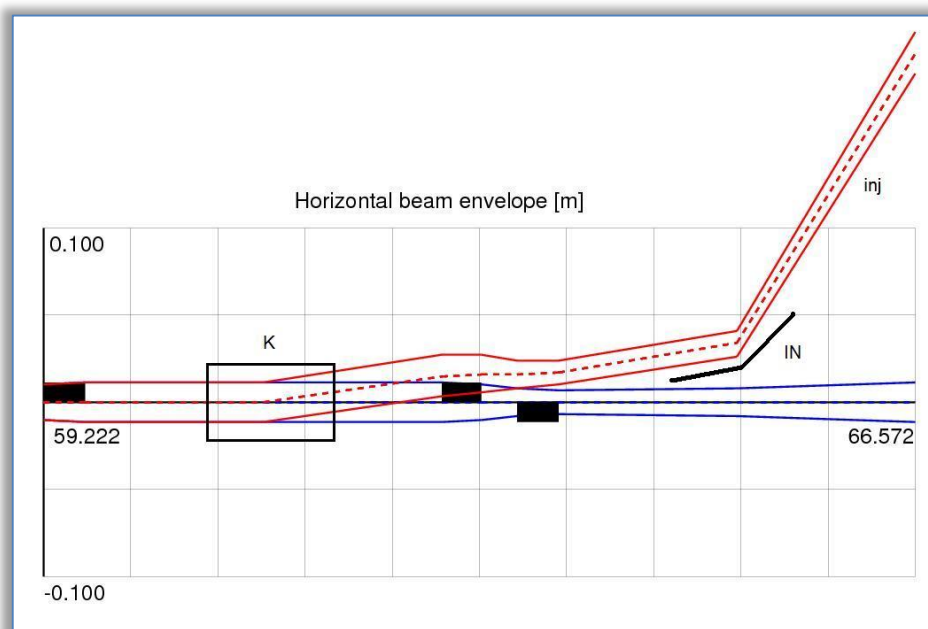


Рисунок 3.10 Схема однооборотной инъекции пучка в ускоритель по горизонтали (показаны огибающие инжектируемого и циркулирующего пучков).

### ***3.5 Коррекция частот бетатронных колебаний***

Два семейства квадруполей, расположенных в арке, запитываются одинаковыми токами и обеспечивают условия ахроматизма для поворотной арки. Перестройка бетатронных частот в пределах  $0.2 \div 0.3$  осуществляется в прямолинейном промежутке. Градиенты линз меняются на  $5 \div 10\%$ . При этом обеспечивается согласование прямолинейного промежутка и арок. Либо перестройка частоты производится квадрупольными обмотками мультипольных корректоров.

### ***3.6 Коррекция искажения замкнутой орбиты***

У каждой квадрупольной линзы, а также у каждой группы линз промежутка предполагается размещать мультипольный корректор длиной 0.3 м, включающий дипольные, квадрупольные, секступольные обмотки. Каждый корректор может обеспечивать как горизонтальное, так

и вертикальное дипольное поле, необходимые для коррекции вертикальных или горизонтальных искажений замкнутой орбиты. При максимальном возможном искажении горизонтальной и вертикальной орбит  $\pm 5$  мм и общем количестве используемых корректоров: 20, максимальный угол коррекции 0.5 мрад, что при поле инжекции соответствует 3 Гс, при максимальном поле 120 Гс.

### 3.7 Система коррекции хроматичности

Для данной системы используются два семейства секступольных линз, расположенных в арках, в местах со значительными значениями функций  $\beta$  и  $D$  (рисунок 3.1). Для компенсации натурального хроматизма кольца  $Q'_{x0} = -2.54$  и  $Q'_{y0} = -2.93$  необходимы следующие нормализованные градиенты секступольных корректоров  $k_{2,F} = 4.8 \text{ м}^{-3}$ ,  $k_{2,D} = 6.4 \text{ м}^{-3}$

### 3.8 Медленный вывод пучка из ускорителя

Медленный вывод пучка осуществляется на резонансе бетатронных колебаний  $3Q_x = 10$ . Резонансная гармоника возбуждается секступолем (или секступолями), расположенным в бездисперсионном прямолинейном промежутке. Движение в полосе резонанса  $Q_x = (3 \frac{1}{3} \pm \Delta Q_x)$  производится перестройкой корректирующих квадрупольных обмоток.

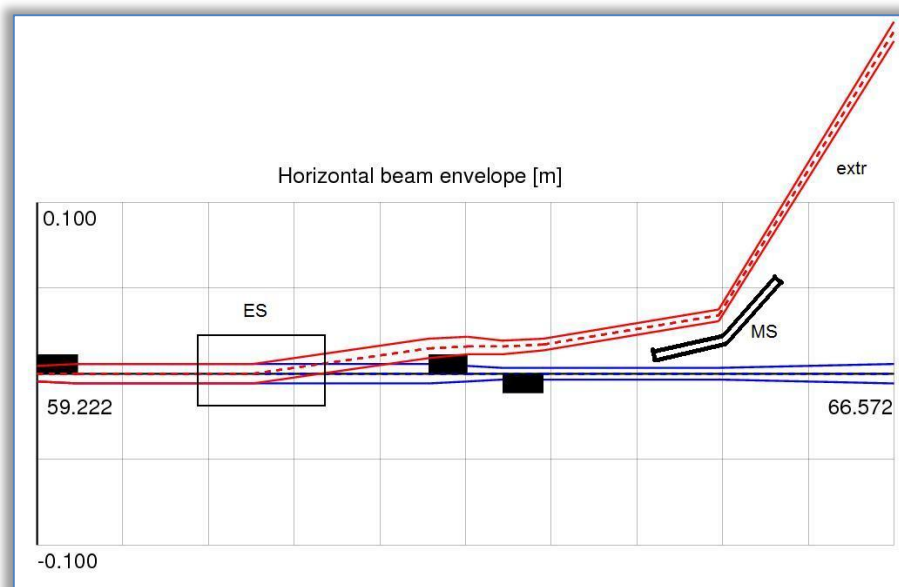


Рисунок 3.11 Схема вывода пучка из ускорителя

Частицы забрасываются в зазор электростатического септума, отклоняются и попадают в апертуру магнитного септума, расположенного вне области циркулирующего пучка (рисунок 3.11). В качестве магнитного септума может быть использован магнит Ламбертсона (вывод по вертикали) или магнит с токовой перегородкой (вывод по горизонтали). Углы отклонения в септумах 5 и 100 мрад соответственно. При эффективных

длинах этих устройств 1 м, необходимые поля для вывода 450 МэВ/н пучка равны 75 кВ/см и 0.7 Тл.

### **3.9 Размещение элементов ускорителя в криостатной системе**

Использование магнитных элементов со сверхпроводящими обмотками и полем, формируемым железом, обязывает размещать их в криостате с изоляционным вакуумом и «холодными» экранами. Магнитные элементы арок разделены на модули, включающие два дипольных магнита и квадрупольные линзы (рисунок 3.12). Элементы закреплены на общем ложементе, который подвешивается в криостате. Точность установки магнитных элементов обеспечивается выполнением отверстий для фиксирующих элементов магнитов и линз на высокоточном расточном оборудовании. Криостаты блоков закреплены на регулируемых подставках, обеспечивающих перемещение ложементов в 3-х взаимно перпендикулярных плоскостях. Перемещение блоков модулей относительно друг друга и относительное смещение частей криостатного блока обеспечивается включением в конструкцию пластинчатых компенсаторов. Внутри магнитных элементов модуля заложены вакуумные камеры с блоками пикап-электродов.



Рисунок 3.12 Модуль регулярной структуры из блока двух дипольных магнитов и квадрупольной линзы.

### **3.10 Конструкция модуля**

Арки ускорителя разделены на модули, каждый из которых включает блок дипольных магнитов и квадрупольных линз магнитных элементов с полем, формируемым железом и обмотками из трубчатого сверхпроводника. Рабочая апертура дипольного магнита составляет 58x80 мм, что позволяет разместить внутри магнита участок вакуумной камеры необходимых размеров. Обеспечение поля в зазоре 2 Тл достигается

двухслойной обмоткой из трубчатого сверхпроводника с наружным диаметром 7.2 мм. Проведенные расчеты дипольного магнита показали, что наилучшая равномерность поля в зазоре достигается при небольшом шиммировании полюса и использовании ярма магнита из электротехнической стали 2212 (рисунок 3.13). В этом случае значение 3-ей гармоники на нормализованном радиусе 23.5 мм не превышает  $16.674^{E+01}$ .

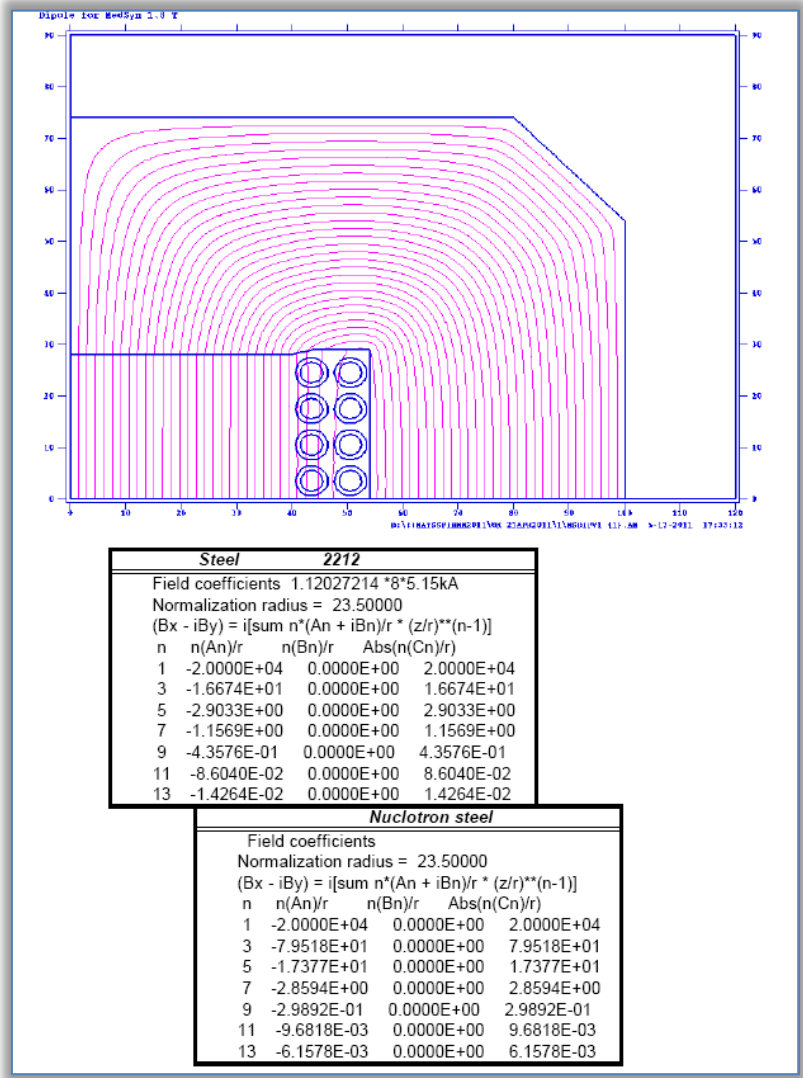


Рисунок 3.13 Сравнение значений составляющих поля в зазоре магнита для стали 2212 и стали Э312 (Нуклотрон)

Уменьшение искажений поля за счет лобовых частей достигается уменьшением их размера (толщины) по пучку. Решением стало использование общей обмотки для двух блоков ярма, как показано на рисунке 3.15. Поле внутри квадрупольных линз для линзы с диаметром вписанной окружности 70 мм и однослойной обмоткой при токе 6 кА достигается градиент 1.54 кГс/см (рисунок 3.14). Линза явнополюсная с гиперболическими полюсами.



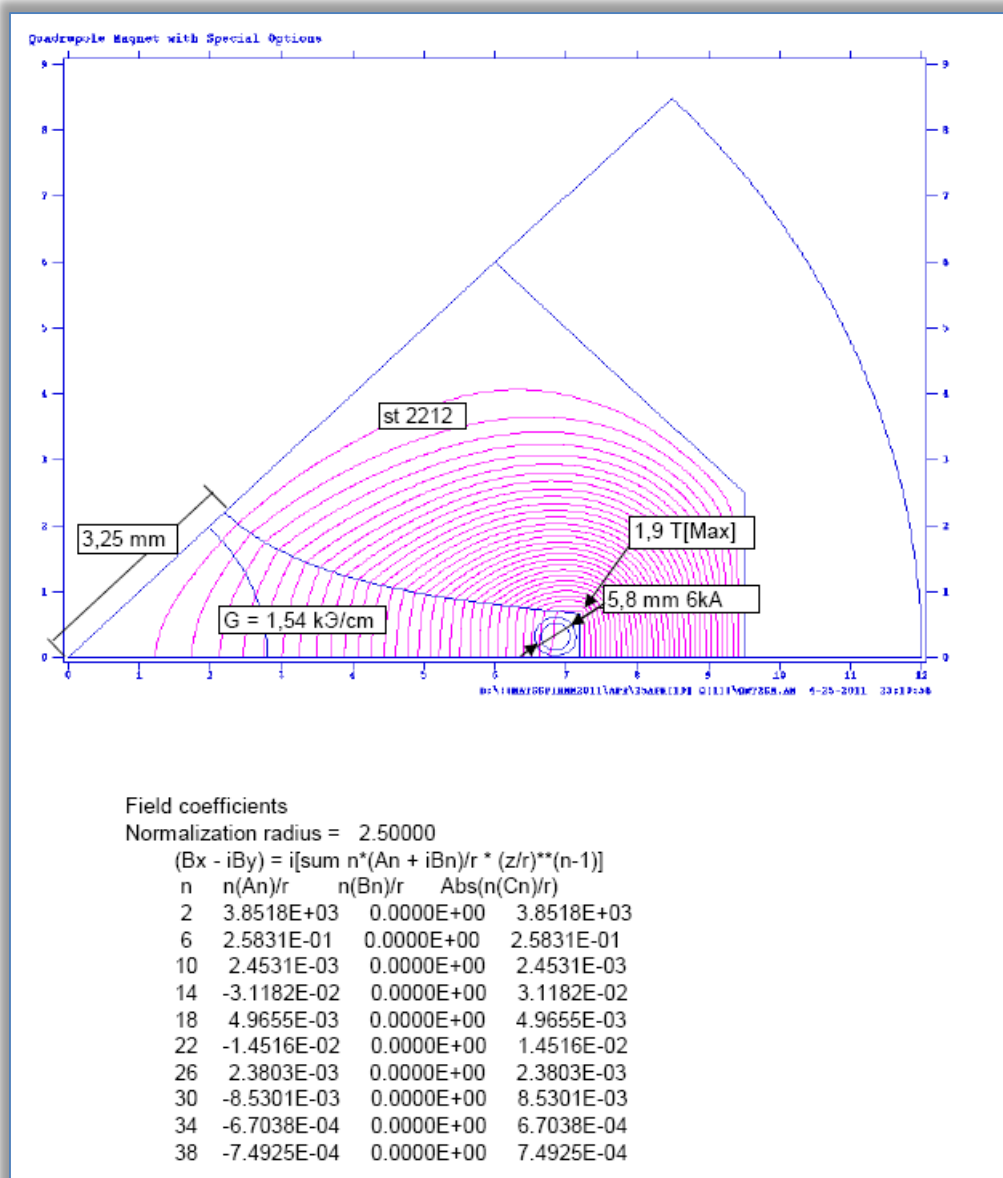


Рисунок 3.14. Поле в зазоре квадрупольной линзы регулярной структуры

Технические решения, принятые при разработке технического проекта, видны из рисунка 3.15

Два магнита и линза устанавливаются на общий ложемент, который размещается в неразъемном блоке криостата. Установка диполей и линзы производится через фиксирующие штыри по отверстиям в ложементах, выполняемых на расточных станках с высокой точностью. Ложементы подвешиваются на подвесках и фиксируются растяжками внутри неразъемного кожуха криостата. Система подвески обеспечивает минимальный теплоприток к «холодному» объему.

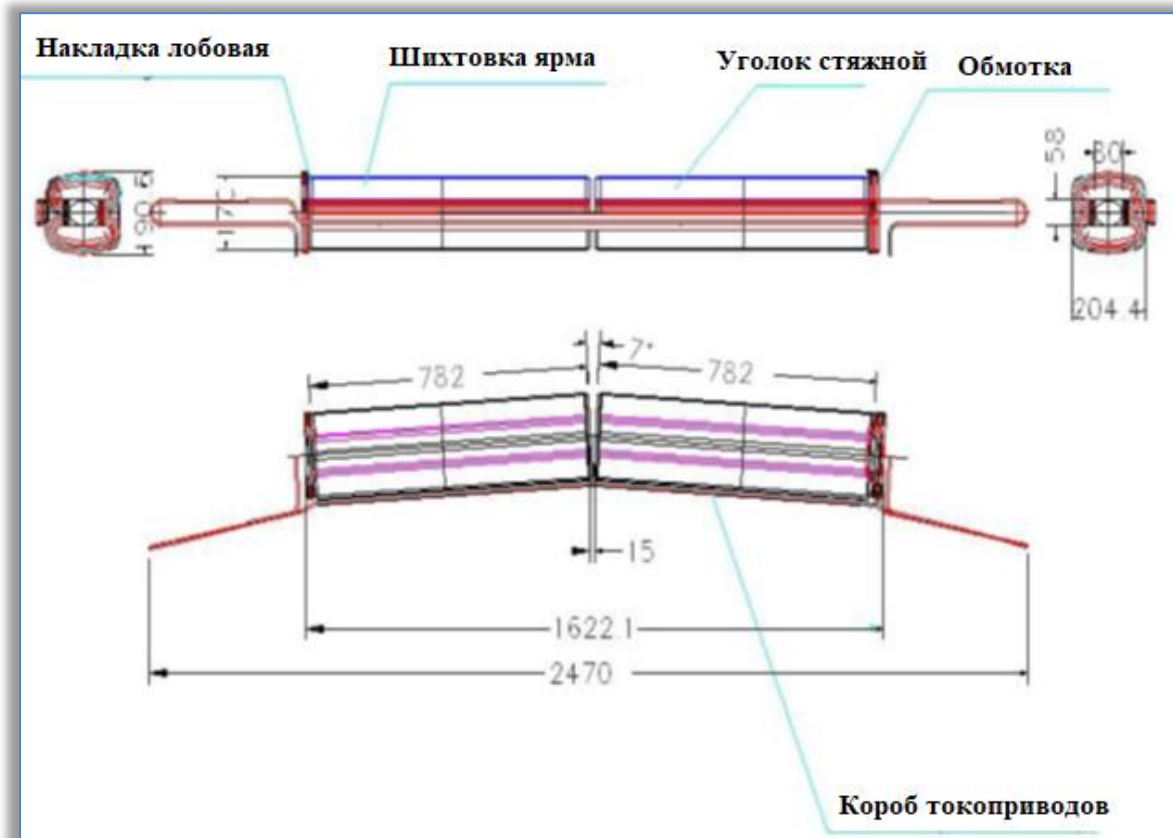


Рисунок 3.15 Блок дипольных магнитов

Ложемент выставляется в горизонтальной плоскости с использованием геодезических методов определения уровня, а по направлению пучка - методом триангуляции. Диполи и квадруполи разъемные в горизонтальной плоскости, что обеспечивает возможность устанавливать полностью собранную и испытанную вакуумную камеру в зазоры магнитных элементов. Поперечные размеры диполей и линз (204 мм и 180 мм) позволяют разместить их в цилиндрическом криостате с наружным диаметром вакуумного кожуха 415 мм ( $\varnothing 475$  мм по фланцам). Вакуумный кожух выполняется из немагнитной листовой стали толщиной 5 мм и состоит из 3-х участков, соединяемых через компенсаторы. Средний участок разъемный в горизонтальной плоскости, что облегчает доступ к магнитам внутри модуля. Участок в районе линзы регулярной структуры оборудован патрубком для подключения насоса откачки вакуумной камеры.

Вакуумная камера (рисунок 3.16) выполнена из стандартных тонкостенных труб, которым придается необходимая форма, по условиям прохождения пучка без потерь. Трубы из немагнитной нержавеющей стали марки 12X18Н10Т. Участки вакуумной камеры, закладываемые в магнитные элементы, соединяются через соединительные коробки с гиб-

кими мембранами, обеспечивающими угловой поворот участков относительно друг друга. Мембраны выполнены штамповкой из тонкостенного листового проката. На участке камеры перед входом в магнит расположен короб блока пикап-электродов. На участке линз расположена коробка с патрубком для откачки камеры. Горизонтальный участок патрубка гибкий за счет сильфона, включенного в его конструкцию. Все внутренние соединения камеры производятся на сварке вакуумно-плотным швом.

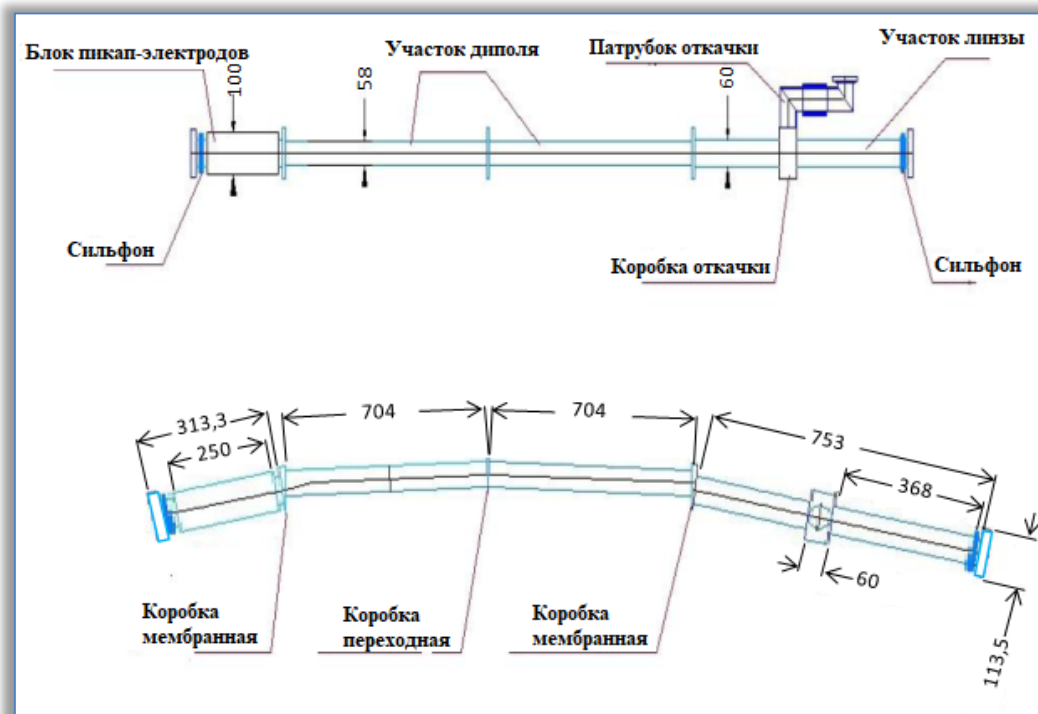


Рисунок 3.16 Камера вакуумная модуля регулярной структуры

Соединение вакуумных камер друг с другом производится через фланцы типа «конфлат» с медными прокладками. Перед установкой камера подвергается высокотемпературному обезгазованию при температуре 400° С и консервируется сухим азотом. Откачка камеры производится системой магнито-разрядных насосов, подключаемых к откачным патрубкам. Дополнительные мощности откачки создаются за счет крионасосов по периметру орбиты пучка на участках камеры, свободных от оборудования.

Охлаждение обмоток магнитных элементов производится жидким гелием, подводимым по гелиепроводам прямого и обратного потока, размещенных внутри ложементов. Гелиепроводы выполнены из труб немагнитной нержавеющей стали и соединяются через фланцы типа конфлат с медными прокладками. Соединение гелиепроводов между соседними участками производится через металлизированные рукава, которые обеспечивают компенсацию температурных изменений длины труб.

Обмотки магнитных элементов подключены к гелиепроводам по схеме параллельного питания, когда вход в обмотку подключен к гелиепроводу прямого потока, а выход – к гелиепроводу обратного потока. Подключение производится через керамические переходники, что обеспечивает развязку по току. Гелиепроводы допускают повышение давления гелия до 25 бар. Рабочий перепад давления между прямым и обратным потоками не превышает 0.5 бар.

Тепловые потери жидкого гелия, которые складываются из притока тепла путем теплопередачи по подвескам, теплового излучения и конвективного теплопритока по газу в вакуумном кожухе, уменьшаются за счет принятых мер. Теплоприток через подвески уменьшается за счет выбора минимальной величины сечения подвесок при максимально возможной длине и за счет применения материала подвесок с максимальным тепловым сопротивлением. Конвективный теплоприток практически ликвидируется за счет создания в вакуумном кожухе изоляционного вакуума на уровне  $10^{-4}$  Па. Теплоприток за счет радиационного теплового излучения уменьшается за счет установки между «горячими» стенками вакуумного кожуха и «холодными» элементами теплового экрана, охлаждаемого потоком обратного гелия. Экран, охлажденный до температуры жидкого азота, понижает теплоприток к холодным элементам более чем в 330 раз. Теплоприток к экрану уменьшается за счет установки суперизоляции из 10 слоев металлизированной лавсановой пленки толщиной 0.1 мм

Вакуумный кожух криостата устанавливается на регулируемую подставку и жестко закрепляется на ней. Конструкция подставки обеспечивает возможность углового поворота блока магнитов и линзы (ложемента) и перемещение в продольном и поперечном направлениях относительно пучка, что создает условия для качественного монтажа блоков линзы по реперным точкам арок ускорителя с точностью  $\pm 0.1$  мм.

### *3.11 Перспективы реализации*

Надо отметить, что с момента разработки представленного в этом разделе проекта медицинского сверхпроводящего синхротрона прошло уже более 10 лет и в ММО ОИЯИ появились более совершенные конструкции магнитов, созданные по проекту NICA [255]. Последнее позволяет строить более компактные медицинские сверхпроводящие синхротроны, не превышающие по габаритам синхротроны, разрабатываемые по программам NIMMS и «Квантовый скальпель».

В дальнейшем видится перспективным применение в конструкциях магнитов высоко температурных сверхпроводников второго поколения (ВТСП-2), позволяющих использовать хладагенты с температурой жидкого азота.

Последнее не только упростит всю систему криостатирования, но и принесет заметную выгоду в части удешевления как строительства, так и эксплуатации ускорительного оборудования центров ионной терапии. В России имеются хорошие наработки в части создания и производства ВТСП-2, например, компанией АО «СуперОкс» [256].

Более того, в Институте физики высоких энергий Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» совместно с ЗАО «СуперОкс» разработан и испытан дипольный магнит с ВТСП второго поколения [257] (рисунок 3.17).



Рисунок 3.17 Общий вид ВТСП-2 дипольного магнита

Как видно на рисунке 3.17, представленный магнит отличается компактностью (таблица 3.3) и, безусловно, будет способствовать более быстрому развитию ионной терапии.

Таблица 3.3 Геометрические характеристики магнита

Параметр	Значение
Номинальное магнитное поле в апертуре	1 Тл
Номинальный ток	100 А
Количество обмоток в обмоточном блоке	2
Количество слоев в обмотке	2
Число витков в обмотке	180
Число витков в обмоточном блоке	360
Размеры ВТСП-2 ленты без изоляции	0,1x12 мм <sup>2</sup>
Толщина изоляции ВТСП-2 ленты	40 мкм
Длина магнита	425 мм
Длина обмотки	418 мм
Длина прямолинейной части обмотки	250 мм
Длина магнитопровода	250 мм
Размеры апертуры	40x80 мм <sup>2</sup>
Вес магнита	103 кг

К сожалению, в ходе испытаний магнита были выявлены некоторые вопросы, требующие дальнейшей проработки, однако нет сомнения, что данное направление является перспективным и после начала реализации проекта создания Сети Федеральных центров ионно-протонной лучевой терапии новообразований необходимо обратить внимание на создание синхротронов с применением магнитов на базе ВТСП-2.

## 4 МЕДИКО-ТЕХНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

### 4.1 Системы формирования дозного поля

Все описанное выше, касающееся получения и формирования пучка ионов или протонов, ускорения пучка до требуемой скорости и доставки к терапевтической процедурной, нацелено на создание требуемого дозного поля в мишени (опухоли). Притом в идеале границы дозного поля должны совпадать с границами мишени. Получить последнее достаточно сложно. Во-первых, информация о границах мишени, получаемая различными средствами визуализации (компьютерная томография, магнито-резонансная томография, однофотонная или позитронно-электронная компьютерная томография), имеет определенную точность, которую необходимо учитывать при построении дозного поля. Во-вторых, мишень может иметь самую разную конфигурацию и здесь возникает главная трудность: создать дозное поле с границами, повторяющими границы мишени.

С началом применения протонной, а позже и ионной терапии при формировании дозного поля применялся так называемый «пассивный способ» (или «метод широкого пучка» в лаборатории Беркли при применении ионной терапии [258]). Способ позволяет минимизировать дозную нагрузку на здоровые ткани и в первую очередь на критические структуры.

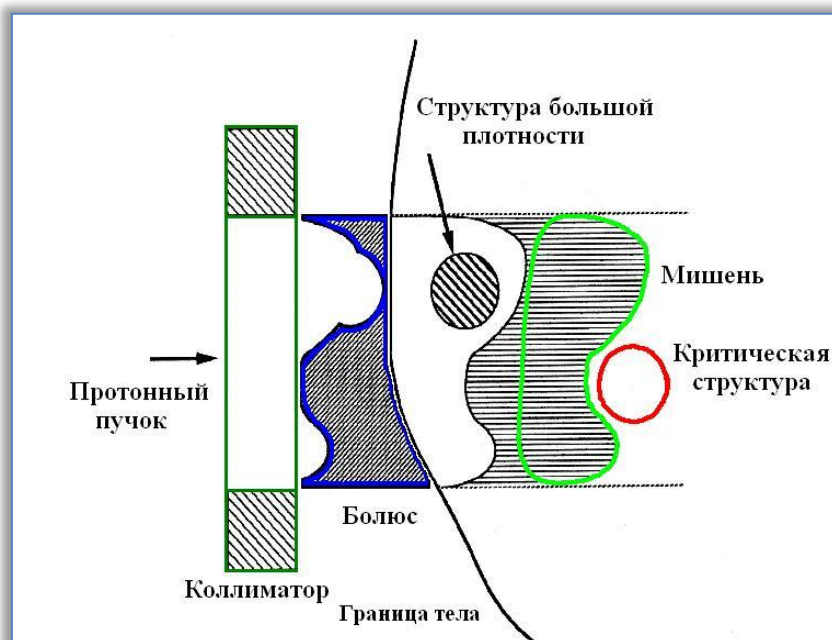


Рисунок 4.1 Иллюстрация принципа пассивного способа формирования дозного поля

На рисунке 4.1 показано, что основными элементами, формирующими дозное поле, максимально совпадающее с контурами мишени, являются коллиматор и болюс.

Индивидуальные коллиматоры (рисунок 4.2) – устройства, позволяющие сформировать дозное поле в соответствии с контуром мишени в плоскости, перпендикулярной оси пучка, путем копирования контура мишени. В качестве материала для создания коллиматоров, чаще всего, используется сплав Вуда и латунь. Сплав Вуда - легкоплавкий материал, температура плавления которого равна 68 градусам. Сплав предложен в 1860 году английским инженером Б. Вудом и состоит из Bi (50%), Pb (25%), Sn (12,5%) и Cd (12,5%). На рисунке 4.2 показаны несколько индивидуальных коллиматоров, изготовленных из этого сплава. Для изготовления коллиматоров может применяться также сплав - латунь. Латунь - наиболее распространенный материал для создания формирующих устройств. Хотя этот материал требует обязательной механической обработки, но, в отличие от сплава Вуда, он лишен его недостатков, связанных с определенной токсичностью.



Рисунок 4.2. Индивидуальные коллиматоры из сплава Вуда

Болюсы – устройства, позволяющие формировать заднюю границу дозного поля в соответствии с дистальной границей мишени и являющиеся аналогом замедлителя, но с переменной по поперечному сечению толщиной [259]. В качестве материала для изготовления болюса (замедлителя переменной толщины) применяются оргстекло, “машинный воск (machinable wax)”, также могут применяться и более экзотические материалы – например, пластилин.

При расчете болюса система планирования должна учитывать контур поверхности тела на входе пучка, форму дистальной границы и разницу в плотностях тканей и структур на пути пучка. Поэтому очень важная



процедура верификация рассчитанного и изготовленного замедлителя переменной толщины. На рисунке 4.3 показаны болюсы из пластилина, обрамленные оправкой из оргстекла.

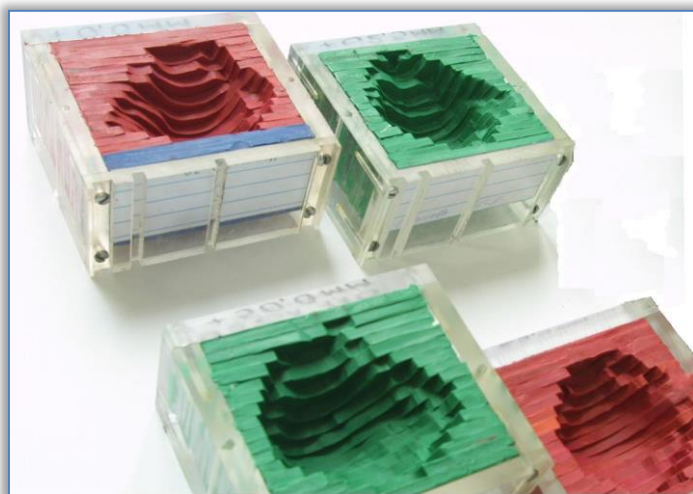


Рисунок 4.3. Болюсы сделанные из материала пластилин

Для создания пучка, формирующего равномерное поле в мишени, существует два способа.

В первом способе из относительно узкого в поперечном сечении пучка (1-2 см) формируется пучок диаметром до 25 см и более с однородностью дозы в сечении не хуже, чем  $\pm 4\%$ . Это может быть достигнуто за счет установки в пучок на некотором расстоянии от изоцентра рассеивателя определенной толщины. При этом используется только центральная однородная часть пучка, а его "хвосты" обрезаются коллиматором. Потери пучка в этом методе составляют около 95 %. Кроме того, при этом возникает значительный нейтронный фон от взаимодействия протонов с веществом коллиматора, что увеличивает дозу на здоровые ткани и органы пациента.

Поэтому, как правило, на практике используется второй метод так называемого двойного рассеяния. Принцип его действия иллюстрирует рисунок 4.4 [260]. В этом методе на пути пучка устанавливается два рассеивателя с некоторым расстоянием между ними. Первый по ходу пучка рассеиватель - плоскопараллельный. Его толщина выбирается недостаточной для того, чтобы в районе изоцентра сформировать пучок, равномерный в сечении (рисунок 4.4 б). Второй рассеиватель состоит из двух различных материалов: центральная часть изготавливается из материала с большим коэффициентом рассеивания  $Z$  (свинец, вольфрам), периферийная часть - из материала с малым  $Z$  (оргстекло, алюминий). Его вклад в профиль пучка приведен на рисунке 4.4 г. Как можно видеть, за счет

более "тяжелого" центра второго рассеивателя определенная доля частиц пучка из его центральной части рассеивается к краям, компенсируя их нехватку в профиле от первого рассеивателя. Материал с малым  $Z$  играет роль компенсатора остаточного пробега заряженных частиц.

При правильно подобранных соотношениях всех параметров рассеивателей такая система позволяет сформировать пучок достаточного диаметра, равномерный в поперечном сечении на уровне  $\pm 2\%$  (рисунок 4.4 б), при этом КПД использования пучка составляет 30-40%.

Еще одной важной задачей, которую необходимо решить в пассивном методе формирования пучка, является модификация его глубинно-дозного распределения. Необходимость этого связана с тем, что протяженность пика Брэгга моноэнергетичного пучка не превышает нескольких миллиметров, тогда как размеры мишени, подлежащей облучению, могут составлять 10 см и более.

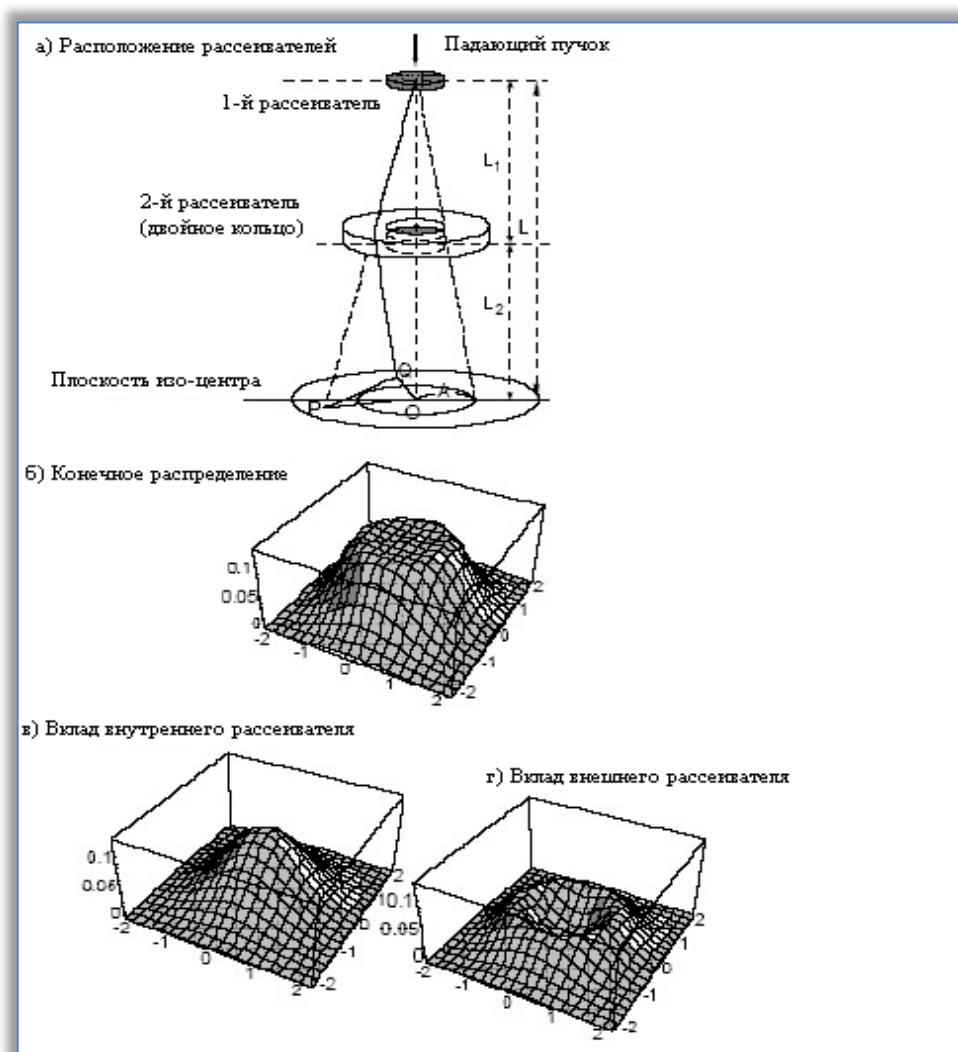


Рисунок 4.4 Схема формирования широкого однородного пучка методом двойного рассеяния

Существует несколько различных методов, позволяющих сформировать протонный и ионный пучки с плоской вершиной пика Брэгга различной протяженности (рисунок 4.5), т.н. модифицированный пик Брэгга.

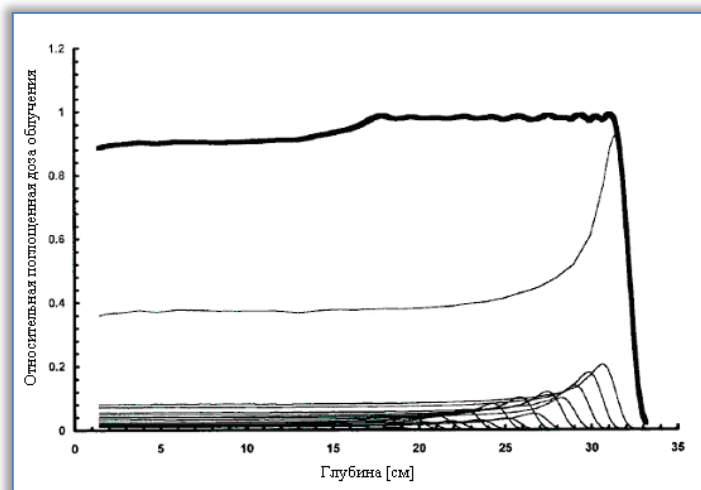


Рисунок 4.5 Вид модифицированного пика Брэгга

Все эти методы объединяет общий принцип получения модифицированного пика Брэгга, который заключается в переменном замедлении пучка, в результате чего получается суперпозиция пучков - пик Брэгга с растянутой вершиной.

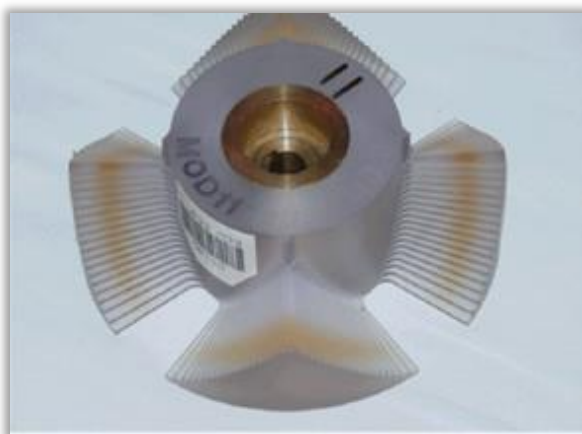


Рисунок 4.6 Внешний вид пропеллера для модификации глубинно-дозного распределения протонного пучка

Наиболее гибким и универсальным методом модификации пика Брэгга является использование так называемых пропеллеров, фигурные лопасти-замедлители которых рассчитываются по известным формулам

и изготавливаются, как правило, из оргстекла (рисунок 4.6 [261]). Во время облучения пропеллер равномерно вращается со скоростью нескольких оборотов в секунду.

Таким образом, на пути пучка присутствует переменный по времени замедлитель, толщина которого по определенному закону изменяется от 0 до 10 и более г/см<sup>2</sup>. Результирующее глубинно-дозное распределение пучка является суперпозицией исходного и замедленных на различные значения и каждый со своим весом пучков.

### *Метод широкого пучка*

Как уже замечено, описанный выше метод формирования дозного поля также применялся в лаборатории Беркли при проведении ионной терапии [262]. Общая схема устройства, применяемого для того, показана на рисунке 4.7.

Устройство располагается после системы доставки пучка высокой энергии. Сначала пучок попадает на входной коллиматор, на котором «обрезаются» боковые части с меньшей интенсивностью частиц. Это делается с целью добиться большей равномерности интенсивности пучка по всей мишени. После этого пучок проходит через ионизационную камеру, измеряющую его энергию. Затем пучок поступает на устройство расфокусировки, чтобы получить требуемую ширину пучка для создания дозного поля во всей мишени. Расфокусированный пучок поступает в ионизационную камеру для контроля равномерности распределения интенсивности пучка.

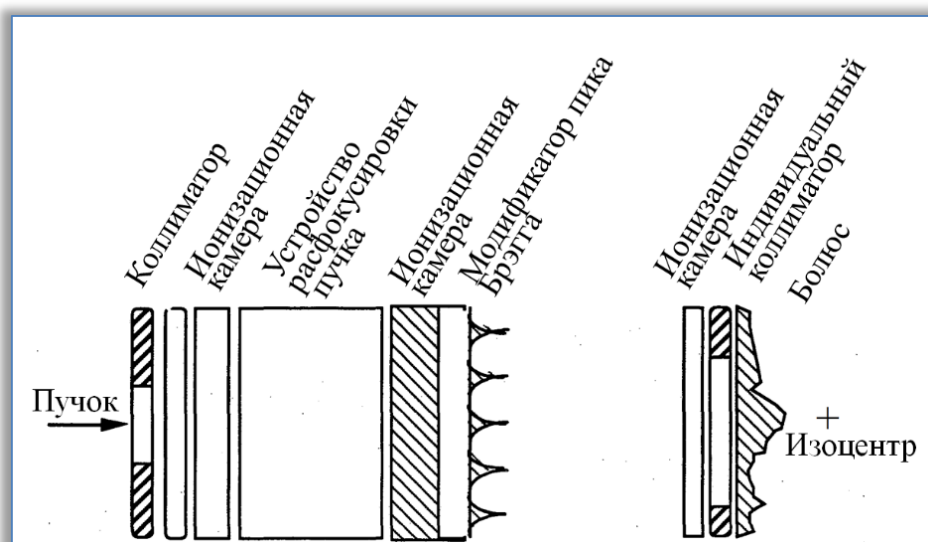


Рисунок 4.7 Схема формирования дозного поля в лаборатории Беркли

После прохождения ионизационной камеры пучок поступает на модификатор пика Брэгга для получения требуемой длины вершины модифицированного пика. После модификации пика Брэгга пучок поступает в ионизационную камеру, в которой измеряется полученная длина вершины модифицированного пика Брэгга. Уже подготовленный таким образом пучок проходит через индивидуальный коллиматор, повторяющий поперечный контур мишени, и через болюс, обеспечивающий остановку пучка на задней стороне мишени.

### *Метод вобуляции*

Ранее в подразделе 2.7 отмечалось, что в 1994 году начались работы по освоению ионной терапии в центре ионной терапии NIRS (г. Чiba, Япония). Для создания дозного поля использовался описанный выше метод широкого пучка, но с одним отличием: пучок ионов не расширялся, а для создания равномерного поля был применен метод поперечной вобуляции (колебаний) пучка [263] (рисунок 4.8).

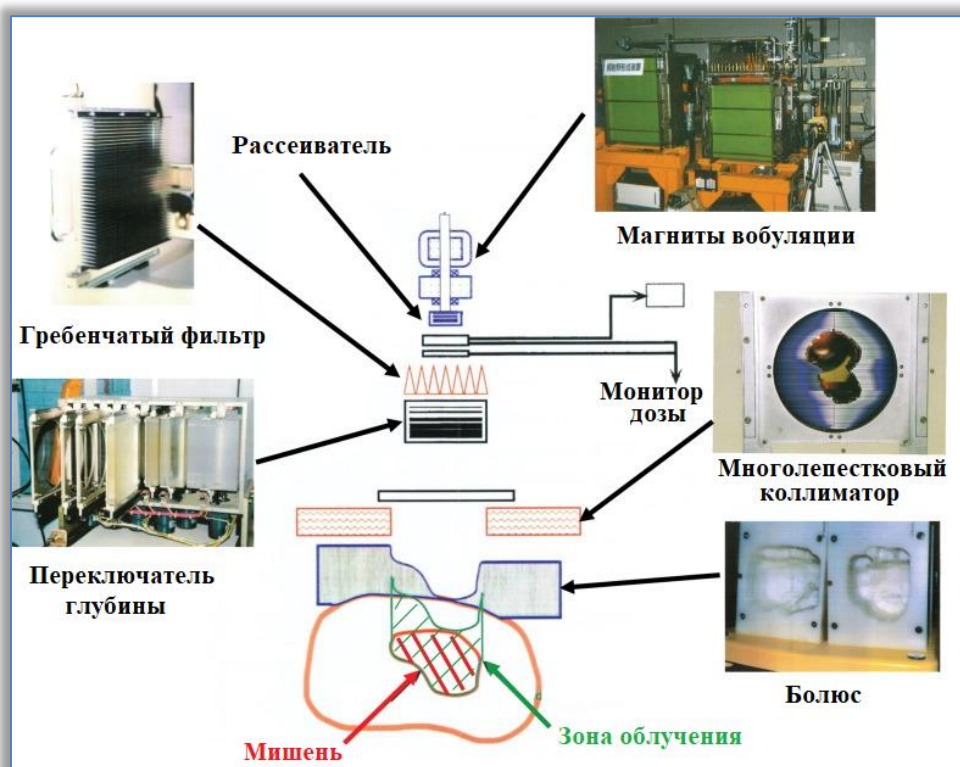


Рисунок 4.8 Схема реализации метода вобуляции для создания дозного поля в NIRS

Суть отличий от метода, применяемого в Беркли, в том, что пара магнитов, колеблющих пучок в поперечной плоскости (вобуляция пучка), перемещает пучок по одной круговой орбите с высокой частотой 56,4 Гц для генерации псевдостационарного широкого пучка в сочетании с рассеивателем. Гребенчатый фильтр, состоящий из идентичных гребней

алюминиевых стержней, модулирует энергетический диапазон пучка в поле облучения для получения модифицированного пика Брэгга. Переключатель глубины состоит из набора поглотителей энергии различной толщины, которые в различных наборах регулируют глубину остановки пучка. Многолепестковый коллиматор с подвижными металлическими элементами определяет апертуру поля. Болюс, фигурное изделие из пластика, компенсирует облучение здоровых тканей за задней границей мишени в направлении пучка. В NIRS максимальный размер апертуры дозного поля и модифицированный пик Брэгга рассчитаны на 22 см в диаметре в пределах  $\pm 2,5\%$  однородности и 15 см длины в изоцентре.

### ***Послойный метод облучения***

Однако, как показала практика [264], и метод широкого пучка, и метод вобуляции имеют общий недостаток: нормальные ткани, расположенные у входа в мишень, получают чрезмерные дозы, поскольку длина модифицированного пика Брэгга фиксируется диаметром мишени (рисунок 4.8).

Этот эффект усиливается в объемных опухолях со сложной конфигурацией, облученных с использованием длинномерного модифицированного пика Брэгга, что значительно повышает риск токсичности для нормальных тканей.

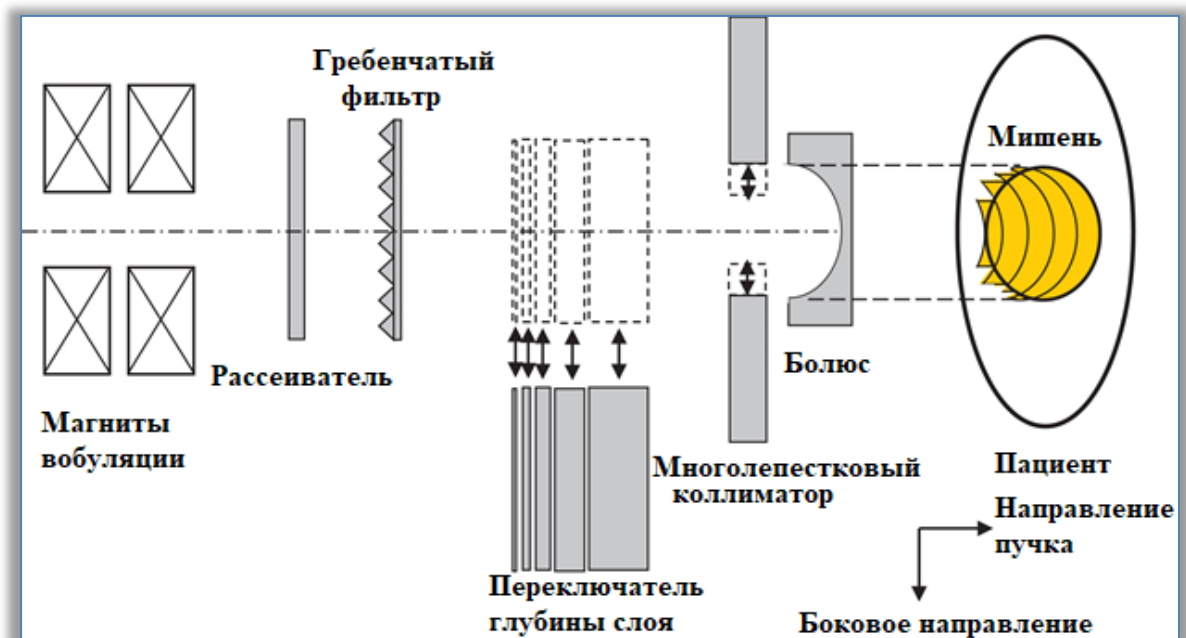


Рисунок 4.9 Метод создания дозного поля «Послойная вобуляция» в NIRS (Япония)

Чтобы преодолеть эту проблему, в 2011 году в NIRS был внедрен метод послойного облучения [265]. В послойном методе облучения конечное число небольших модифицированных пиков Брэгга с различными аппретурами накапливается вдоль направления луча, способствуя снижению дозы для нормальных тканей [266]. Необходимость наличия в схеме на рисунке 4.9 переключателя глубины в NIRS объясняется тем, что первоначально ускоритель имел недостаточно точек переключения энергии и это не позволяло формировать слои с требуемым шагом по глубине. Этот недостаток был устранен только в 2016 году, о чем будет более подробно сказано дальше в подразделе «Система карандашного пучка в центре ионной терапии NIRS».

Метод послойной вобуляции имеет три разновидности (рисунок 4.10): вобуляция одиночного пучка, когда используется пучок ионов с рассеивателем до толщины, равной половине ширины коллиматора и перемещаемого в плоскости сечения мишени по окружности, равномерно вписанной в облучаемое сечение; спиральная вобуляция, при которой используется тонкий пучок, перемещаемый по спирали; зигзагообразная вобуляция, при которой тонкий пучок перемещается зигзагообразно

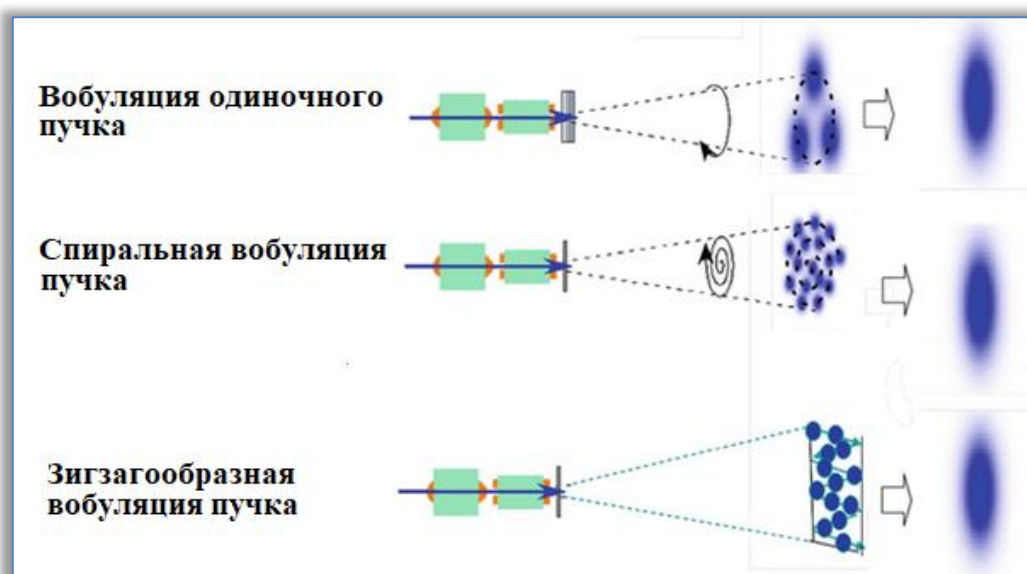


Рисунок 4.10 Разновидности метода послойной вобуляции

Необходимо отметить, что в новых центрах ионной терапии в Японии используется метод «карандашный пучок», который является еще одним методом облучения, направленным на достижение высокой дозы облучения, однако в уже существующих установках для радиотерапии ионами углерода по-прежнему используются терапевтические процедурные, где для создания дозного поля используется послойный метод. В Японии этот метод применяется в четырех центрах ионной терапии.

### *Разработка метода 3D-сканирования*

Облучение методом широкого луча и методом вобуляции требует применения коллиматоров, однако взаимодействие пучка ионов с коллиматором увеличивает нейтронное «загрязнение» пучка ионов [267], облучение, ионизирующее не только здоровые ткани до и после мишени, но и ткани, лежащие по направлению пучка рядом с мишенью. Все это ведет, как минимум, к увеличению токсичности облучения и не учтенному облучению мишени [268]. Данная проблема была решена путём применения метода 3D-сканирования, получившего название «карандашный пучок» (pencil beam), при котором надобность в коллиматорах отсутствует.

Техника 3D-сканирования карандашным пучком заключается в непрерывной доставке дозы в мишень немодифицированным пиком Брэгга, при этом пучок отклоняется от своей оси с помощью сканирующих магнитов [269].

Метод тонкого пучка был разработан в PSI для протонной терапии и в 1996 году был внедрен в практику лечения [270].

Метод, реализуемый в PSI, заключается в том, что мишень, как и при послонной вобуляции, разбивается на слои, но на более тонкие, определяемые эффективной шириной не модифицированного пика Брэгга. Каждый слой, в свою очередь, разбивается на точки, определяемые половинной (по интенсивности) шириной пучка. Получение требуемой дозы в каждой точке достигается временем облучения (фиксации пучка). В процессе облучения пучок последовательно наводится на каждую точку и фиксируется на ней отклоняющими магнитами. При перемещении на новую точку пучок отключается. Такой метод получил название «точечное сканирование» (Spot scanning).

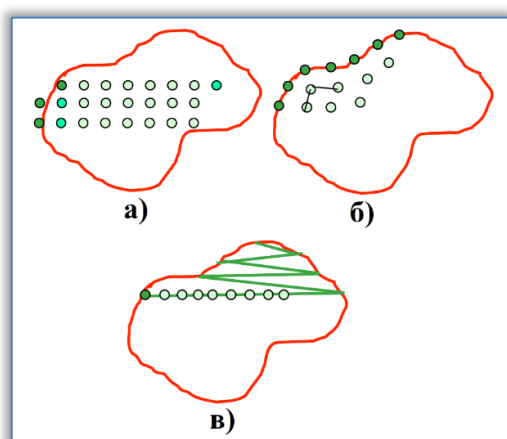


Рисунок 4.11 Виды сканирования методом «карандашный пучок»: а) точечное сканирование построочно; б) точечное сканирование от края мишени; в) растровое сканирование.



На практике применяется два способа перемещения пучка в пределах среза мишени (рисунок 4.11): либо построчно в пределах среза (фрагмент рисунка 4.11 а), либо пройдя пучком по точкам вдоль одного из краев среза и дальше, повторяя эту траекторию до противоположного края (фрагмент рисунка 4.11 б). Различие в создании дозного поля по точкам на рисунке 4.11 иллюстрировано различным цветом точек: самые темные – максимальная доза; самые светлые – минимальная доза.

В части ионной терапии первопроходцем во внедрении метода карандашного пучка стало общество GSI (Германия), представившее в 1997 году технологию доставки 3D-сканирующего пучка, названную «растровое сканирование» [271]. Как и при точечном сканировании, поперечное отклонение пучка выполнялось с помощью двух сканирующих магнитов. Однако в отличие от точечного сканирования, пучок в расчетных точках не фиксируется (рисунок 4.11 в), а осуществляется непрерывное облучение (рисунок 4.12). При этом требуемая доза облучения в расчетных точках достигается изменением скорости перемещения пучка.

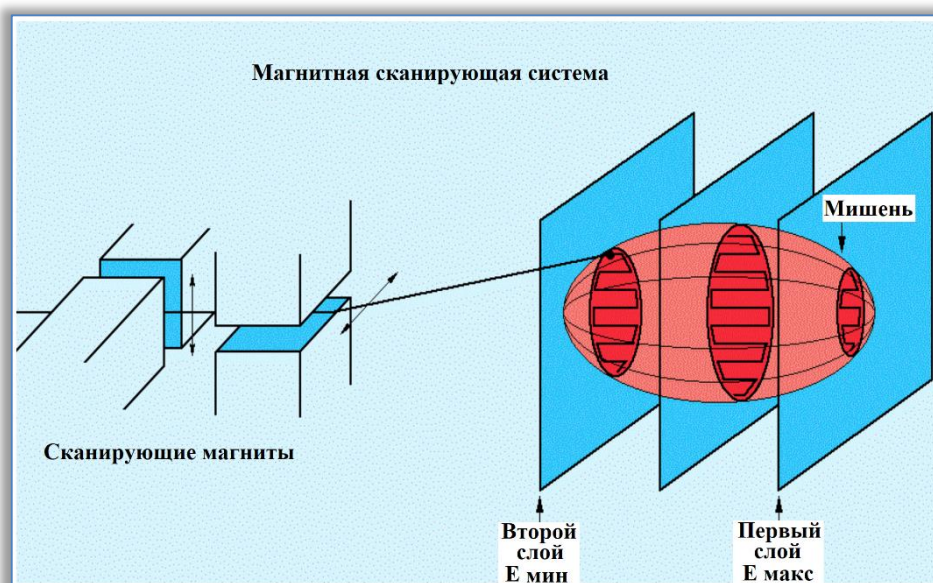


Рисунок 4.12 Принцип растрового сканирования в GSI

Важным является то, что количество точек изменения энергии ускорения ионов синхротрона в GSI позволяло получать глубину слоя без применения пассивных переключателей глубины, как это осуществлялось в NIRS. В 2009 году был введен в эксплуатацию центр ионно-протонной терапии НТТ, в котором также был использован данный метод создания дозного поля [272]. В NIRS (рисунок 4.13) и CNAO (Италия) начали применять метод карандашного пучка соответственно в 2011 и 2012 годах [273,274].

Важно заметить, что в центре ионной терапии NIRS разработан и применяется так называемый метод гибридного растрового сканирования [275, 18].

Метод гибридного растрового сканирования, по существу, такой же, как и метод точечного сканирования с дозированным сканированием, однако пучок при переходе между точками не выключается, а выключается только при переходе на следующий слой облучения, так как при этом изменяется энергия ионов в пучке.

### ***Система карандашного пучка в центре ионной терапии NIRS***

Прежде всего необходимо отметить, что внедрение метода «карандашный пучок» в NIRS осуществлялся в два этапа.

Последнее было обусловлено тем, что изначально при реализации метода широкого пучка для ионов углерода в систему управления синхротроном было заложено всего 11 ступеней переключения энергии в диапазоне от 430 до 140 МэВ/нукл. [276]. То же самое осталось при введении послойного метода облучения и, естественно, перешло на этап внедрения метода «карандашного пучка». При этом изменение глубины сканирования более 3 см достигалось изменением энергии в синхротроне, тогда как диапазон < 3 см достигался за счет тонкого разложения энергии посредством применения переключателя глубины (рисунок 4.13).

В то же время было выявлено, что применение переключателя глубины (также, как и в случае с коллиматорами) приводит к «загрязнению» пучка ионов нейтронами [277], поэтому была разработана и с 2016 года применяется энергетическая схема синхротрона с 201 ступенью изменения энергии, которая может изменять энергию от 430 до 56 МэВ/нукл. [278]. При этом один энергетический шаг соответствует сдвигу диапазона на 2~3 мм и занимает < 100 мс для 1 смены слоя. Введение такой системы позволило отказаться от использования переключателя глубины.

На рисунке 4.13 представлены схема и аппаратная реализация метода карандашного пучка в NIRS. Из рисунка видно, что система создания дозного поля имеет достаточно большие размеры в длину - от последнего квадрупольного магнита до изоцентра длина составляет 9 метров [279]. Соответственно, от сканирующих магнитов до изоцентра - 8,4 м и 7,6 м. Это объясняется низким уровнем магнитного поля сканирующих магнитов. Последнее - вынужденная мера, т.к. требуется высокая линейность отклонения пучка от нормали, в противном случае не получалось обеспечить заданное распределение дозного поля в мишени и требуемую скорость сканирования. Мониторы отклонения пучка и измере-

ния дозы, а также переключатель глубины и гребенчатый фильтр расположены после выходного вакуумного окна в терапевтической процедурной.

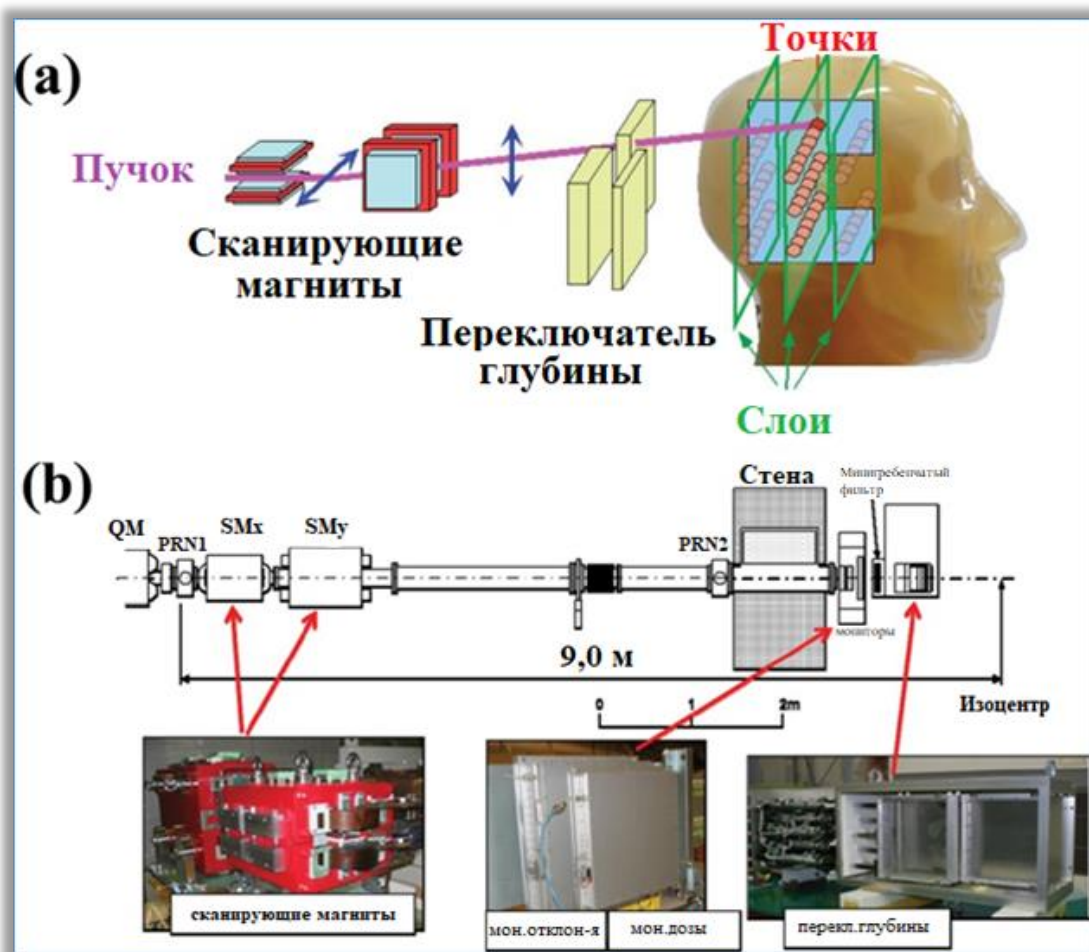


Рисунок 4.13 Схема и аппаратная реализация метода «карандашный пучок» в HIMAC. QM – квадрупольный магнит. SMx и SMy сканирующие магниты соответственного по оси X и оси Y. PRN1 и PRN2 – вакуумные окна. Стена отделяет терапевтическую процедуру от технологической зоны.

Технические характеристики сканирующих магнитов и их питания обобщены в таблице 4.1. Зазор магнитов и область рабочего поля сканирующих магнитов определены на основе расчета качества пучка. Максимальное магнитное поле обоих магнитов рассчитано на величину менее 0,3 Тл, чтобы уменьшить вихревой ток. Кроме того, было использовано ламинирование кремниевой стали толщиной 0,35 мм. Вакуумные воздуховоды в сканирующих магнитах изготовлены из FRP (Fibre-reinforced plastic: армированный волокном пластик) толщиной 4 мм для подавления вихревого тока за счет нарастающего магнитного поля. В совокупности все это позволило реализовать высокую скорость сканирования в изоцентре: более 100 мм/мс.

Таблица 4.1 Технические характеристики сканирующих магнитов

	Единица измерения	SMx	SMy
Угол отклонения	мрад	±18	±21
Ширина магнитного зазора	мм	40	82
Эффективная длина	мм	393.6	681.2
Длина полюса	мм	360	618
Ширина полюса	мм	90	140
Максимальная напряженность поля	Тл	0.286	0.190
Количество витков обмотки	витки/полюс	12	15
Сопротивление обмотки	Ом	5.6	10.3
Индуктивность обмотки	мГн	0.94	2.02
Вес	кг	290	730
Максимальный ток	А	±410	±440
Максимальное напряжение	В	420	460
Скорость сканирования	мм/мс	> 100	> 50

Показанный на рисунке 4.13 монитор отклонения пучка и монитор дозы пучка является одним из наиболее важных компонентов в системе формирования дозного поля. Для измерения и контроля дозы каждой точки используются два монитора (основной и дополнительный). Мониторы представляют собой параллельно пластинчатые ионизационные камеры с эффективной площадью 240 мм<sup>2</sup>. Положение и профиль луча измеряются с помощью много проводного пропорционального счетчика (multi wire proportional counter - MWPC). Монитор дозы пучка состоит из сигнальной фольги, двух высоковольтных пленок и двух заземленных экранирующих пленок. Каждая фольга изготовлена из полиимида толщиной 50 мкм, покрытого Cu, Ni и Au. Зазор между сигнальной и высоковольтной фольгой составляет 4 мм с обеих сторон сигнальной фольги. Выходной ток от монитора дозы пучка оцифровывается токо-частотным преобразователем с максимальной частотой 2 МГц.

Пик Брэгга немного расширен, чтобы создать «мини-пик» с помощью мини-гребчатого фильтра (RGF). Форма стержневого гребня предназначена для того, чтобы сделать слегка растянутый пик Брэгга гауссовской формы шириной 3 мм при 1-сигме. RGF состоит из гребней 160 бар, изготовленных из алюминия, и имеет эффективную площадь 240 мм<sup>2</sup>. Расстояние между RGF и изоцентром установлено равным 1 м. Учитывая размытие структуры RGF [280] и точность выравнивания стержневых гребней, каждый стержневой гребень имеет алюминиевую опорную пластину толщиной 1 мм. Переключатель глубины (RSF) используется для точного изменения диапазона по частям в целевом объекте. Чтобы уменьшить расширение размера луча за счет многократного рассеяния,

RSF расположен близко к изоцентру. Вход и выход RSF находятся на 0,9 и 0,6 м в направлении от изоцентра соответственно. Этот бинарный тип RSF состоит из десяти акриловых пластин. Каждая пластина имеет толщину 0,2 ~ 102,4 мм с эффективной площадью 240 мм<sup>2</sup>. Для переключения используется пневмосистема с баллоном сжатого воздуха и временем перемещения/снятия каждой пластины около 300 мс.

Управление подачей сканирующего пучка осуществляется специальными контроллерами, которые состоят из высокоскоростной управляющей части (порядка нескольких сотен нс) и низкоскоростной управляющей части (порядка нескольких мс). Высокоскоростная часть состоит из программируемых логических интегральных схем (ПЛИС) и модулей памяти на плате VME. Осуществляется управление дозой облучения и положением каждой точки. Что касается надежности системы, центральный процессор на VME используется только для загрузки данных управления сканированием в модули памяти и не используется для управления сканированием. Поскольку модулям памяти необходимо запоминать данные управления, включая сканирование, каждый модуль памяти имеет область памяти для 22 миллионов точек. Данные об управлении передаются через гигабитную сеть. С другой стороны низкоскоростная часть состоит из программируемых логических контроллеров (ПЛК) и их модулей ввода-вывода. Эта часть управляет и контролирует компоненты с медленным откликом, такие как переключатель глубины и высокое напряжение для мониторов дозы.

### ***3D-сканирование карандашным лучом для лечения движущихся опухолей***

Метод 3D-сканирования карандашным лучом дает высокую точность лечения в случае неподвижной мишени [281], он не может использоваться без специальной доработки для облучения подвижных мишеней, меняющих свое положение при дыхании.

Известны несколько методов создания требуемого дозного поля в подвижных тканях.

(1) Пошаговое повторное сканирование (Slice-by-slice rescanning: SSR) [282]: каждый изоэнергетический срез сканируется  $N$  раз с пропорционально уменьшенной дозой. Если  $N$  достаточно велико, закономерности взаимодействия в распределении дозы исчезают.

(2) Повторное сканирование с контролем дыхания (Breath-controlled rescanning: BCR) [283,284]: BCR представляет собой SSR, синхронизированный с ритмом дыхания пациентов, определяемым системой движения. Интенсивность луча регулируется в режиме онлайн, чтобы

соответствовать всем повторным сканированиям 1 слоя в одном дыхательном цикле.

(3) Стробирование [285] или Метод повторного сканирования с контролируемой фазой: с учетом движения пучок подается только в определенной фазе дыхательного цикла (т. е. в стробирующем окне, привязанном к фазе дыхания). Этот метод нашел применение в центре ионной терапии NIRS [286], поэтому рассмотрим его более подробно.

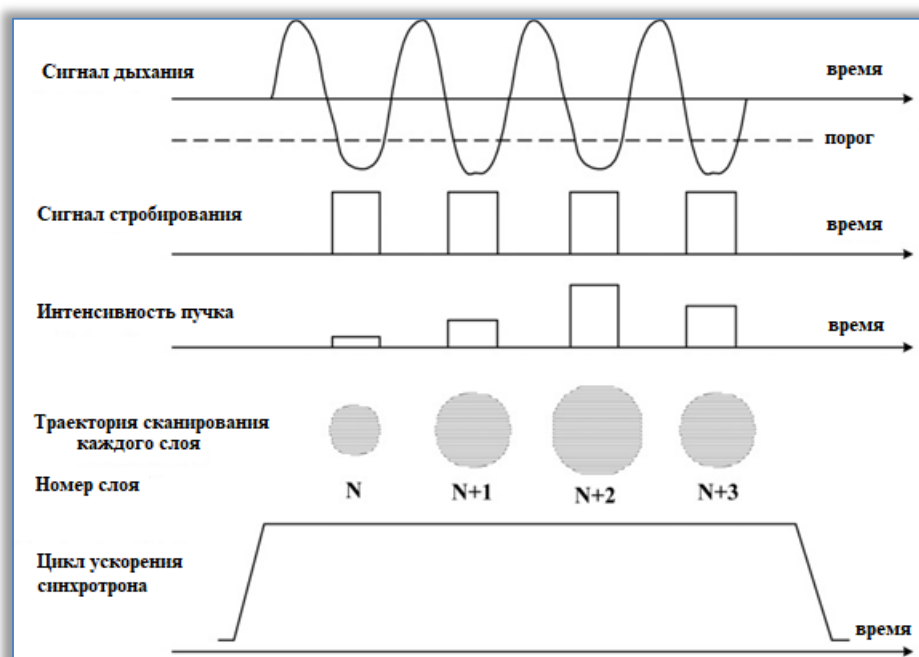


Рисунок 4.14. Принципиальная схема метода повторного сканирования с контролируемой фазой.

Метод повторного сканирования (рисунке 4.14) с контролируемой фазой был предложен и разработан для адаптивной лучевой терапии рака при статических и движущихся опухолях. В этом методе сканирование завершает облучение одного изоэнергетического слоя в течение одного дыхательного периода. Поскольку среднее трехмерное перемещение мишени в данной фазе близко к нулю, равномерное распределение дозы может быть достигнуто даже при облучении движущейся мишени.

Метод повторного сканирования с контролируемой фазой состоит из двух основных технологий: (1) технология модуляции интенсивности для постоянного времени облучения на каждом изоэнергетическом слое с различными поперечными сечениями, показанная на рисунке 4.14, и (2) технология быстрого сканирования для выполнения многократного повторного сканирования в течение определенного промежутка времени.

1. Модуляция интенсивности: При медленном выводе пучка из синхротрона за счет увеличения амплитуды (АМ) радиочастотного сигнала на устройстве вывода увеличивается количество выводимых ионов. На основе этого принципа была разработана система управления сбросом пучка [287,288] для подачи в терапевтические процедурные пучка с модуляцией интенсивности. Основная часть этой системы требует следующих функций: (1) вычисление и вывод сигнала АМ в соответствии с сигналами запроса от системы облучения, (2) обработка всех процессов в масштабе реального масштаба времени с временным разрешением  $>1$  мс и (3) управление прямой передачей и обратной связью для реализации пучка требуемой интенсивности в соответствии с запросом. Эта система, реализующая все три функции, позволяет динамически управлять интенсивностью луча.
2. Быстрое 3D-сканирование: Для быстрого 3D-сканирования карандашным лучом требуются 3 ключевые технологии: (а) адаптированная система планирования облучением для гибридного растрового сканирования, (б) увеличенный по продолжительности медленный вывод пучка из синхротрона и (в) высокоскоростная сканирующая магнитная система.
  - а) Адаптированная система планирования [289]: Распределение биологической дозы карандашного пучка ионов углерода получается путем объединения измеренного распределения физической дозы и относительной биологической эффективности (ОБЕ – relative biological effectiveness: RBE). Используя биологическое распределение дозы, в адаптированной системе планирования оптимизируется распределение точечных положений и их веса для обеспечения запланированной дозы в мишени и значительного уменьшения распределения дозы на окружающие здоровые ткани. При этом используется метод быстрого 3D-сканирования с помощью гибридного растрового сканирования, а система учитывает увеличение дозы за счет движения не выключенного пучка от точки к точке. Последнее позволяет увеличить скорость сканирования примерно в 5 раз.
  - б) Увеличенный по продолжительности медленный вывод пучка из синхротрона: Метод 3D-сканирования с карандашным лучом позволяет за один медленный вывод пучка (один цикл работы синхротрона) завершить однократное облучение мишени при доставке примерно  $2 \times 10^{10}$  ионов углерода. Эта одноцикловая операция может повысить эффективность лечения, особенно при облучении с контролем дыхания. Увеличение по продолжительности медленного вывода пучка из синхротрона

позволяет сократить время облучения в два раза и упростить модуляцию интенсивности.

в) Высокоскоростной сканирующий магнит: Скорость сканирования должна быть не менее 100 мм/мс и 50 мм/мс в горизонтальном и вертикальном направлениях соответственно.

### *Развитие методов создания дозного поля*

#### 1. Метод FLASH (Вспышка)

FLASH - это новый метод лучевой терапии, который обеспечивает создание необходимой дозы пучками высокой интенсивности с дозовым градиентом, превышающим 40 Гр/сек. Эксперименты показывают, что это улучшает сохранение здоровых тканей, и одновременно повышает повреждение опухолевых клеток [290].

Хотя механизм эффекта FLASH пока до конца не изучен, возможность лучевой терапии FLASH, демонстрирующей значительное улучшение вероятности контроля опухоли по сравнению с вероятностью осложнений в здоровых тканях, была продемонстрирована в доклинических исследованиях на животных с электронными пучками [291]. Что касается протонной терапии, исследование *in vitro* показало, что облучение Flash может улучшить поздние неблагоприятные биологические эффекты [292]. В настоящее время FLASH -лучевая терапия еще не доступна клинически и остается на стадии исследования. В нескольких недавних исследованиях была предложена техническая стратегия использования клинических аппаратов протонной терапии для FLASH - лучевой терапии [293]. Вполне очевидно, что метод FLASH будет иметь перспективу и в ионной терапии, однако исследования в данном направлении еще впереди, хотя в перспективных проектах (о чем упоминается в подразделах 2.6 и 2.7) возможность использования метода FLASH уже закладывается в конструкцию ускорителей ионных пучков.

#### 2. Много-ионное облучение: биологическая оптимизация

При облучении смешанным пучком нескольких видов ионов высокая линейная передача энергии (ЛПЭ) может быть создана в радиорезистентных областях мишени при одновременном снижении ЛПЭ в здоровых тканях [294]. Это может более эффективно усилить контроль над опухолью и свести к минимуму местный рецидив. Этот метод лечения еще не применялся клинически к пациентам и находится на стадии исследования. В настоящее время в NIRS разрабатывается метод много-ионного облучения с несколькими ионами, такими как ионы гелия, углерода и кислорода [295].



## *4.2 Терапевтические лучевые процедурные*

Безусловно, терапевтические лучевые процедурные являются важнейшим элементом медико-технической части центра ионной лучевой терапии т.к. здесь объединяются все процессы для создания требуемого дозного поля путем облучения мишени пучком ионов или протонов. При этом, создание дозного поля должно сопровождаться минимальным облучением здоровых тканей и исключить с одной стороны незапланированное отклонение параметров терапевтического пучка, а, с другой стороны, исключить изменение позиционирования мишени.

Минимальное облучение здоровых тканей достигается возможностью так расположить пациента относительно терапевтического пучка, что бы пучок на пути к мишени проходил минимальное расстояние через здоровые ткани. Последнее не всегда удается реализовать, т.к. при этом облучению могут подвергнуться жизненно важные органы.

Сказанное определяет требования к системе позиционирования пациента относительно терапевтического пучка, системе контроля позиционирования, а также системам динамического контроля параметров терапевтического пучка.

Рассмотрим построение терапевтической лучевой процедурной на примере центра ионно-протонной терапии MedAustron (Австрия) [296]. Для ионной лучевой терапии в центре имеется 2 терапевтических процедурных с фиксированными горизонтальными и вертикальными пучками.

Разработчиком оснащения терапевтических лучевых процедурных в центре MedAustron является германская компания Buck Engineering and Consulting GmbH (BEC) [297].

BEC начала свою деятельность в области лучевой терапии в 2005 году с Гейдельбергского центра ионно-лучевой терапии (НІТ) в Германии. По заказу германской компании KUKA AG, известного производителя промышленных роботов, BEC отвечала за управление проектом роботизированной системы позиционирования пациента и визуализации в НІТ.

Позже компания Siemens Healthcare поручила BEC интеграцию программного обеспечения и визуализацию планирования лечения. В Комплексном онкологическом центре Марбурга в Германии компания BEC отвечала за моделирование и планирование процедурных кабинетов и кабинетов КТ, разработку концепции безопасности для оптимизации рабочего процесса с использованием системы транспортировки иммобилизованных пациентов, части программно-аппаратных модулей для позиционирования пациента и визуализирующих роботов, а также программную интеграцию и визуализацию планирования лечения.

Основываясь на опыте работы с этими проектами ВЕС разработали комплексную систему EXACURE: современную и инновационную систему позиционирования пациента, адаптированную к будущим требованиям. В 2013 году инновационная концепция EXACURE была принята к реализации в центре MedAustron. ВЕС является производителем медицинского оборудования, сертифицированного по стандарту ISO 13485, и соответствует требованиям системы управления качеством на соответствие FDA (Food and Drug Administration, USA).

EXACURE (рисунки 4.14 и 4.15) - гибкая модульная система, которая сочетает в себе различные медицинские компоненты для протонных и ионных терапевтических лучевых процедурных.



Рисунок 4.14 Модули: EXAMOVE 7C (7-степенной роботизированный манипулятор), EXATABEL (терапевтический стол) и EXAVIEW (подвижное кольцо с конусно-лучевым компьютерным томографом).

EXACURE позволяет гибко интегрировать различные системы визуализации и дополнительные опции для оптимизации рабочего процесса лечения. Благодаря модульной платформе управления процессами облучения EXACONTROL все компоненты могут быть реализованы в единой системе управления. С помощью EXAPOINT и EXATURN предоставляется возможность управления пульсационными фильтрами и переключателями диапазона. Высокоуровневые средства управления приводами роботизированного манипулятора обеспечивают безопасное и плавное движение с оптимизированными настройками. Все движения контролируются дублирующей системой безопасности.



Рисунок 4.15 Модули EXAPOINT для вертикального и горизонтального пучков

*Составные части EXACURE (сертифицированы CE):*

**EXAMOVE 7C:** Роботизированная система позиционирования пациента, всего 7 степеней свободы, роботизированный манипулятор компании KUKA с 6 степенями свободы и с дополнительной линейной направляющей, смонтированной на потолке;

**EXATRACK CAMERA:** система слежения за терапевтическим столом в режиме реального времени;

**EXACONTROL:** система управления и безопасности верхнего уровня для всех внутренних компонентов;

**EXAPOINT:** выходная насадка транспортной системы пучка с системой контроля пучка, пассивными элементами и интеграцией в систему управления;

**EXATABEL:** съемный терапевтический стол для лечения пациента в положении лежа;

**EXACHAIR:** съемное кресло для лечения пациента в положении сидя;

**EXAVIEW:** внешняя система визуализации для контроля точности иммобилизации пациента относительно терапевтического стола в виде конусно-лучевого компьютерного томографа;

**EXATRACK:** система отслеживания отклонений терапевтического стола под нагрузкой.

EXASHUTTLE (H): специализированная тележка для транспортировки иммобилизованного пациента в горизонтальном положении в терапевтическую процедурную и его перегрузки на терапевтический стол;

EXASHUTTLE (V): специализированная тележка для транспортировки иммобилизованного пациента в вертикальном положении с терапевтическим креслом;

EXADOCK: стыковочная система для быстрой замены оборудования (терапевтических столов и кресел, а также калибровочных систем) и для автоматизированной замены дек терапевтических столов с пациентом со специализированной тележкой.

### *EXAMOVE 7C*

Роботизированная система позиционирования пациента EXAMOVE 7C построена на базе установленного на потолке промышленного робота KUKA с шестью степенями свободы. Возможность перемещения робота вдоль потолочной линейки дает седьмую степень свободы и позволяет позиционировать и перемещать пациентов со всеми шестью степенями свободы (DOF) и выполнять изоцентрическое вращение в горизонтальной плоскости на +/- 130 градусов (рисунок 4.16).

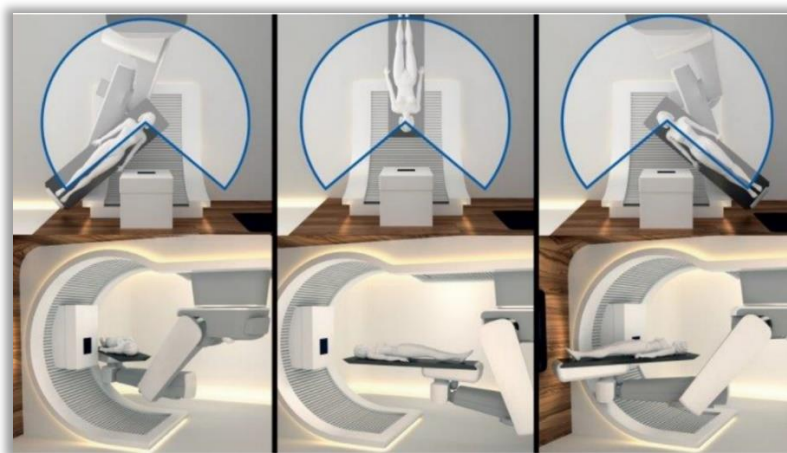


Рисунок 4.16 Демонстрация возможностей позиционирования

Грузоподъемность терапевтического стола составляет 300 кг. Система EXACONTROL обеспечивает точность позиционирования до  $\pm 0,5$  миллиметра.

Благодаря интеграции линейной оси, установленной на потолке, точное рабочее пространство было увеличено до уровня, намного превышающего обычные системы позиционирования пациента. Каждая позиция в этом объеме может быть достигнута с различной ориентацией деки стола, включая отклонения продольной и поперечной осей терапевтического стола до пяти градусов.

## EXATRACK

Чтобы обеспечить максимальную точность определения положения пациента, используется оптическая система слежения за ориентацией терапевтического стола EXATRACK (рисунок 4.17) для системы EXAMOVE.

Благодаря точности 0,5 мм в соответствующем лечебном объеме и  $0,1^\circ$  для ориентации терапевтического стола, система отвечает всем требованиям к позиционированию пациента. Коррекция положения полностью интегрирована в систему EXACONTROL и допускает как автоматическое, так и ручное управление коррекцией положения.

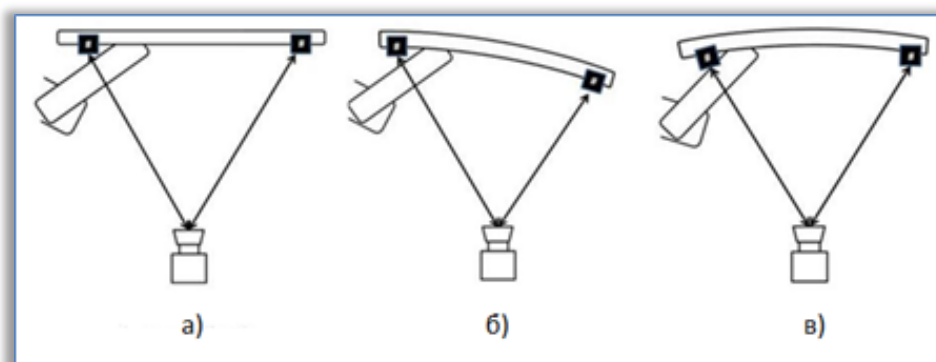


Рисунок 4.17 Принцип слежения за ориентацией терапевтического стола: а) без пациента; б) с пациентом, стол отклонился; в) компенсация отклонения в реальном времени.

Поскольку система отслеживания измеряет положение пациента непосредственно в изоцентре (рисунок 4.18), остаточная деформации не влияет на измерение положения. Следовательно, нет необходимости создавать справочные таблицы во время калибровки.

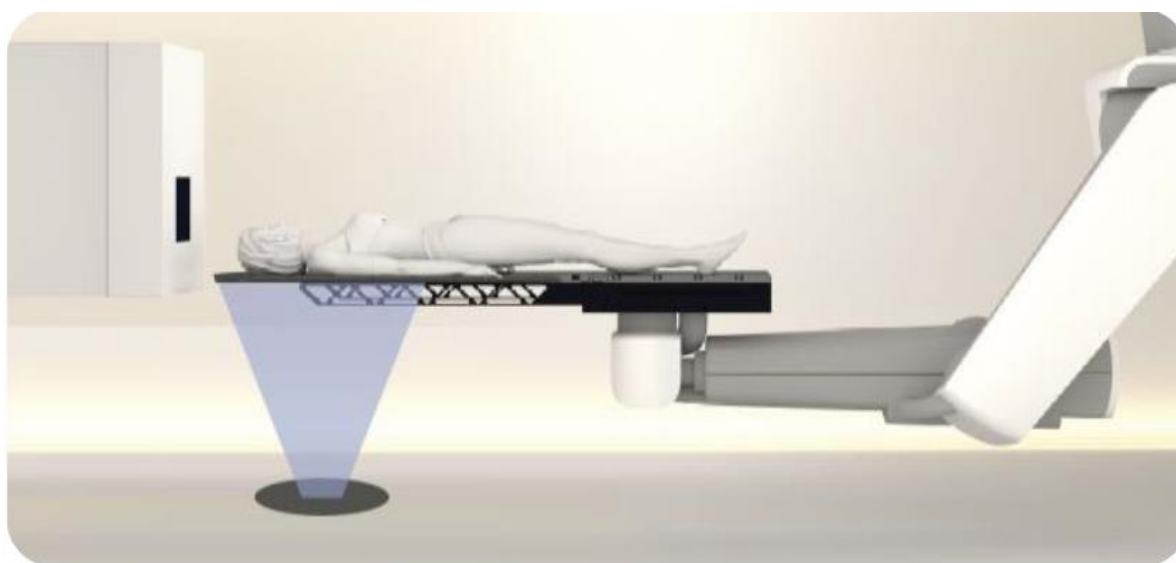


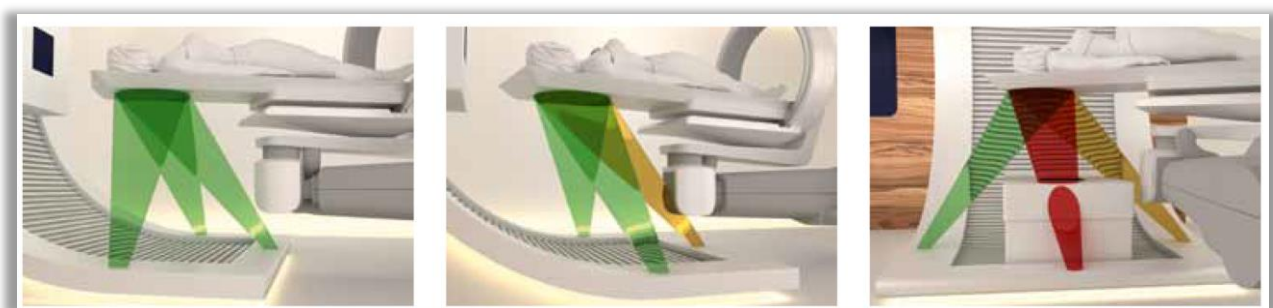
Рисунок 4.18 Настройка системы слежения одной камерой

Слежение осуществляется по маркерам, нанесённым на тыльную сторону терапевтического стола (рисунок 4.19).



Рисунок 4.19 Маркеры отслеживания положения терапевтического стола

Система отслеживания EXATRACK работает с несколькими камерами (рисунок 4.20). Во избежание блокирования обзора шаблонов другими компонентами в процедурном кабинете может использоваться до четырёх камер, что обеспечивает максимальную точность.



а)

б)

в)

Рисунок 4.20 Многокамерная система контроля: а) камеры не заблокированы; б) одна камера заблокирована частично; в) одна камера заблокирована полностью и одна частично.

### ***EXACONTROL***

Платформа управления EXACONTROL объединяет все компоненты терапевтической процедурной в одну высокопроизводительную систему управления (рисунок 4.21). Модульная аппаратная и программная структура EXACONTROL обеспечивает максимальный уровень интеграции для всех компонентов.

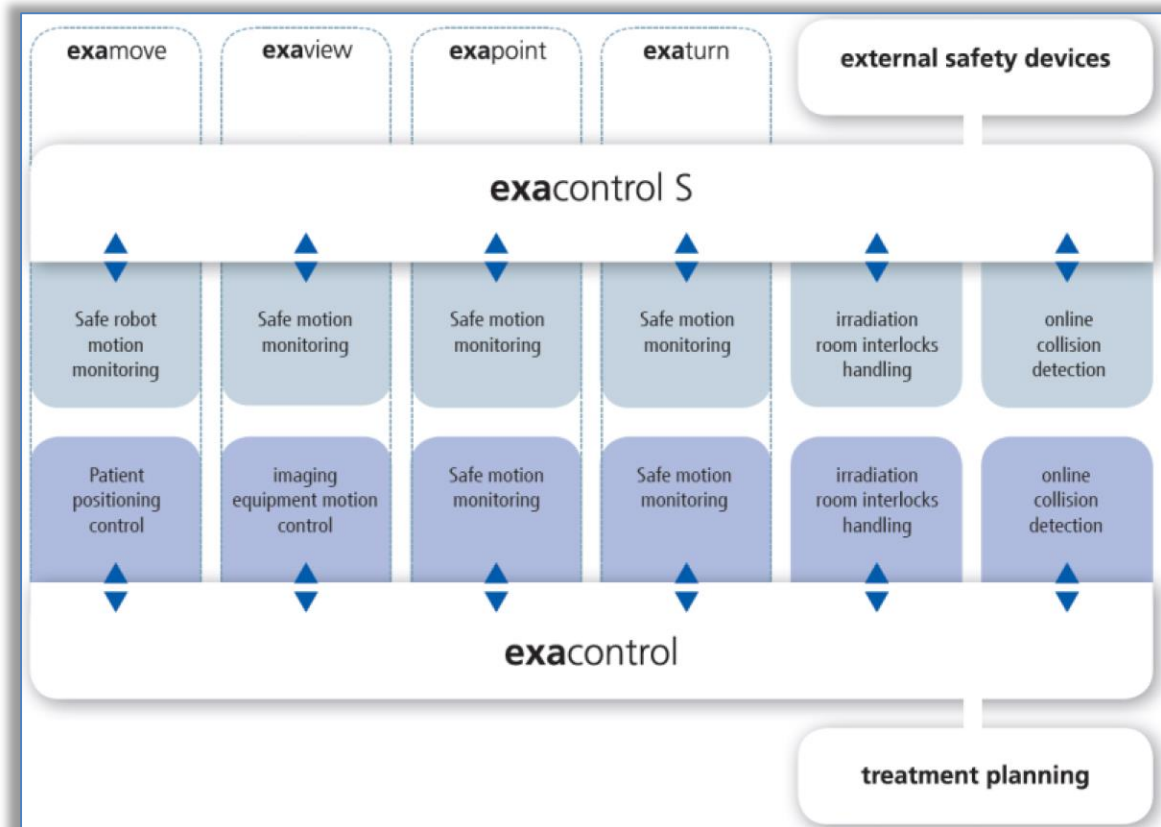


Рисунок 4.21 Интерфейс системы EXACONTROL

Используя промышленные стандарты связи, такие как Ethernet и ProfiNet, exacontrol обеспечивает связь в режиме реального времени между выделенными модулями управления. Также EXACONTROL выполняет различные проверки избыточной функциональности, чтобы гарантировать максимальную стабильность, согласованность и доступность. EXACONTROL позволяет реализовать возможности удаленного обслуживания и диагностики с применением системы EXACURE, при этом каналы управления хорошо защищены брандмауэрами и обеспечивают быстрый доступ и гибкое обслуживание всей системы.

Открытый интерфейс позволяет EXACONTROL взаимодействовать со всеми соответствующими компонентами системы и в первую очередь с системой управления терапией. Интерфейс является модульным и может быть легко расширен для интеграции новых функций. Безопасная связь между всеми компонентами достигается за счет использования новейших технологий шины безопасности.

Встроенный в систему EXACONTROL модуль безопасности EXACONTROL S представляет собой независимую систему безопасности, основанную на сертифицированных компонентах безопасности, которые контролируют все критические процессы в терапевтической процедурной. Положение всех элементов в помещении терапевтической

процедурной контролируется датчиками безопасности в соответствии с уровнем производительности D или выше (ISO 13849).

### ***EXAPOINT***

Выходная насадка транспортной системы пучка EXAPOINT (рисунок 4.22) предназначена для аварийной остановки процедуры при возникновении нештатной ситуации, для измерения отклонения пучка от срединного положения при сканировании, измерения энергии пучка, а также для расширения пучка протонов при низких энергиях.



Рисунок 5.9 Конструктив выходной насадки

Выходная насадка состоит из 5 модулей.

- 1 – модуль аварийного останова, перекрывает выход пучка.
- 2 – детектор отклонения пучка от срединного положения.
- 3 – детектор измерения энергии пучка.
- 4 – два фильтра сглаживания пульсаций интенсивности пучка.
- 5 – модуль расширения пика Брэгга для протонных пучком малых энергий.

### ***EXATABLE***

Терапевтический стол EXATABLE (рисунок 4.23) оптимизирован для системы отслеживания EXATRACK и системы смены деки терапевтического стола EXADOCK.

Через шарнирно приводной механизм предусмотрен подвод воздуха для пневматической перегрузки деки стола с иммобилизированным пациентом с универсальной тележки на терапевтический стол перед процедурой и обратной перегрузки после процедуры.



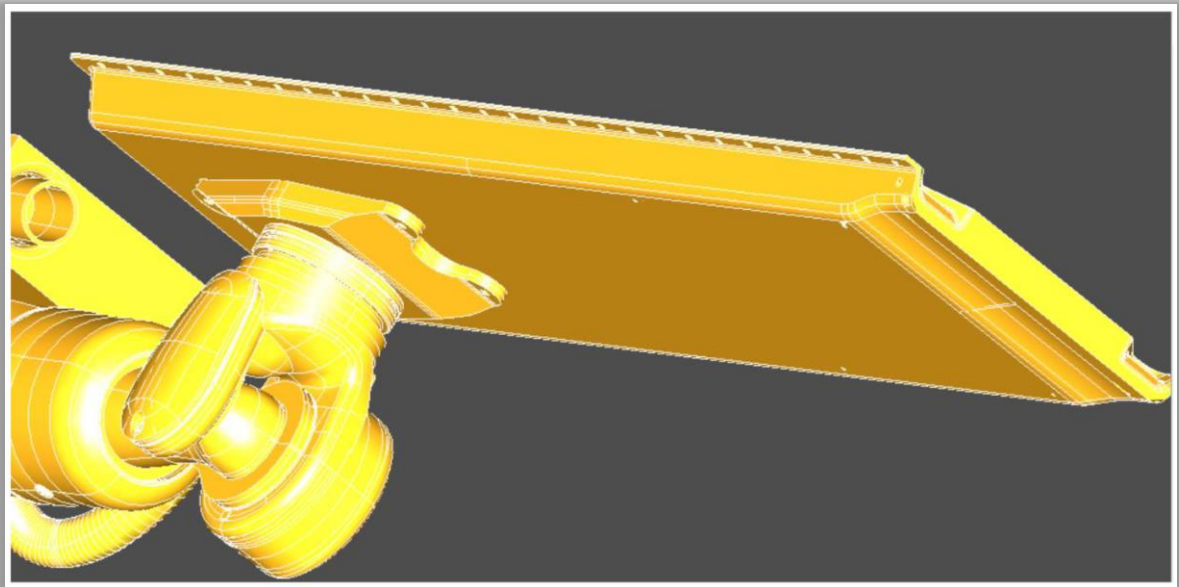


Рисунок 4.23 Вид терапевтического стола со стороны 3-координатного шарнирно приводного механизма, обеспечивающего вращение терапевтического стола в горизонтальной плоскости, а также в плоскостях наклона продольной и поперечной осей.

### **EXACHAIR**

Exachair - это гибкая система терапевтических кресел для лечения пациента в основном в сидячем положении (4.24).

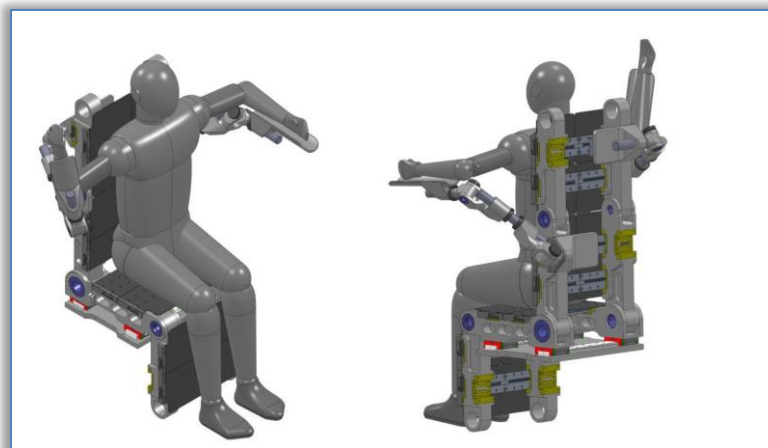


Рисунок 4.24 Примеры фиксации пациента в терапевтическом кресле

Положение пациента регулируется так, чтобы обеспечить прямой доступ пучка к как можно большей части тела пациента, включая конечности и туловище. Применение такого устройства предоставляет значительно больше возможностей позиционирования пациента по сравнению с системами 3-координатной ротационной системы доставки лечения типа «гантри».

Для обеспечения максимального диапазона положений кресло пациента должно иметь возможность пациента в пучок с помощью одного модульного кресла, которое может быть переконфигурировано (рисунок 4.25).

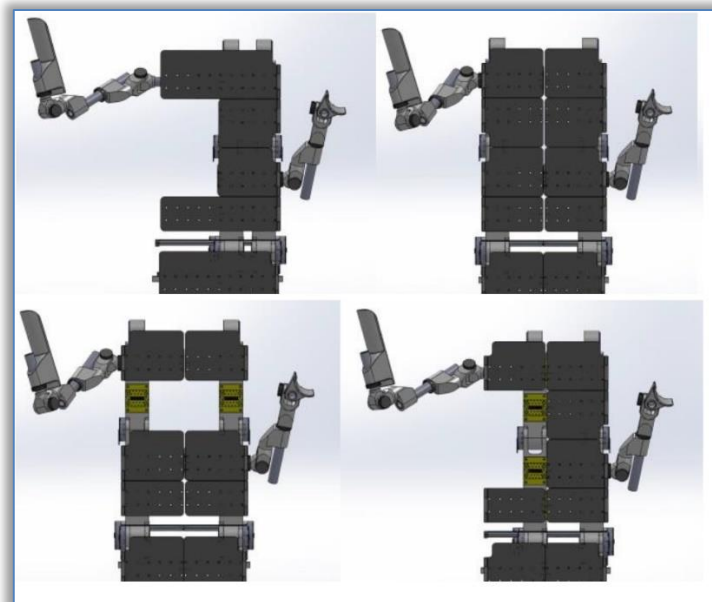


Рисунок 4.25 Примеры конфигурации терапевтического кресла

Кресло удобно поддерживает конечности и позиционирует пациента таким образом, чтобы обеспечить свободный проход пучка в нужную область. Эргономичный дизайн позволяет комфортно позиционировать взрослых людей в полном диапазоне положений с весом от 40 кг до 120 кг. Все части опоры стула - спинка, основание, рука, нога и ступни - имеют участки, которые быстро снимаются.

Жесткий каркас кресла обеспечивает поддержку пациента и изготовлен из легких материалов. Опоры имеют завязки/зажимы (например, Velcro ремни) для всех конечностей, так что целевая конечность может быть удобно установлена в правильном положении и ориентации и оставаться статичной по отношению к остальной части тела. Кресло включает в себя точки крепления для монтажа до 25 кг дополнительного специального оборудования.

### ***EXASHUTTLE***

Компания ВЕС разработала концепцию универсальной тележки (рисунок 4.26), которая позволяет переводить пациентов с визуализации (КТ, ПЭТ/КТ и частично МРТ) непосредственно на лечение внешним пучком (ионы, протоны). Это позволяет использовать высококачествен-

ную визуализацию для планирования лечения, позволяет проводить лучевую терапию с МР-контролем, в то время как пациент остается полностью обездвиженным. Универсальная тележка предназначена для транспортировки пациентов, лежащих горизонтально на съемной деке (exashuttle (H)), с использованием инструмента exadock для быстрой и безопасной стыковки с терапевтическим столом.

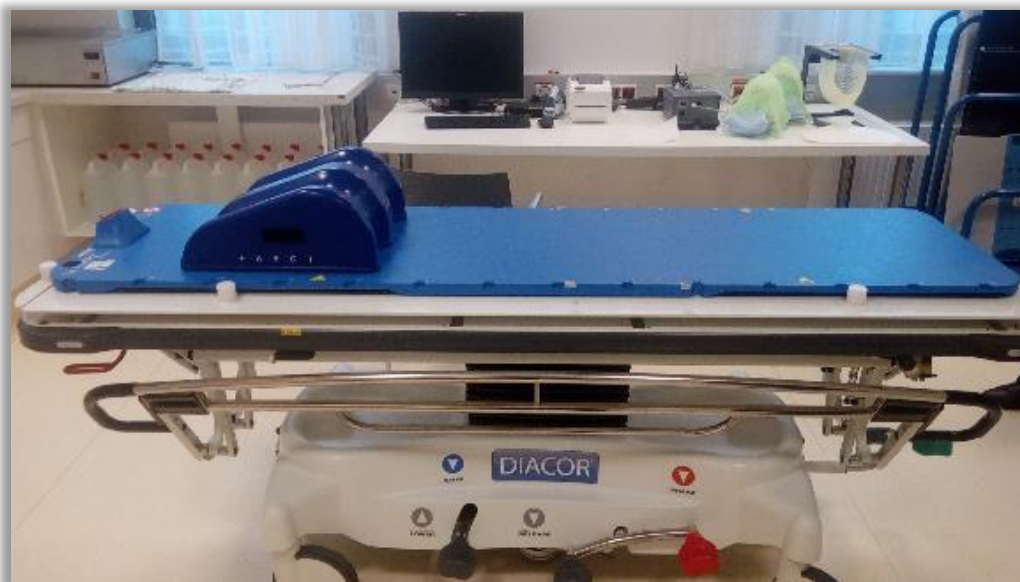


Рисунок 4.26 Общий вид универсальной тележки со съемной декой терапевтического стола.

Иммобилизованный перевод пациентов из подготовительной процедурной в терапевтическую процедурную комнату экономит время, требуемое для укладки и иммобилизации пациента. В результате сокращается время нахождения пациента в терапевтической процедурной и увеличивается её пропускная способность. После окончания процедуры облучения пациент, иммобилизованный на деке при помощи универсальной тележки, доставляется в помещение с ПЭТ, где производится визуализация полученной в процессе облучения дозы, что позволяет оценить объем полученной дозы и ее локализацию по отношению к мишени. Для осуществления перегрузки деки с пациентом с или на универсальную тележку предусмотрено подключение пневмосистемы тележки к пневмопроводу терапевтического стола.

### ***EXADOCK***

Exadock - это механическая система блокировки (рисунок 4.27), предназначенная для автоматизированной замены терапевтического оборудования: терапевтических столов и терапевтических кресел. Система

exadock оснащена пневматической и ручной пневматической разблокировкой для аварийных ситуаций. Встроенный контролер осуществляет постоянный опрос параметров питающих напряжений, исправности муфты терапевтического стола (кресла), состояние контакта и самоблокирующейся вакуумно-муфтной системы.

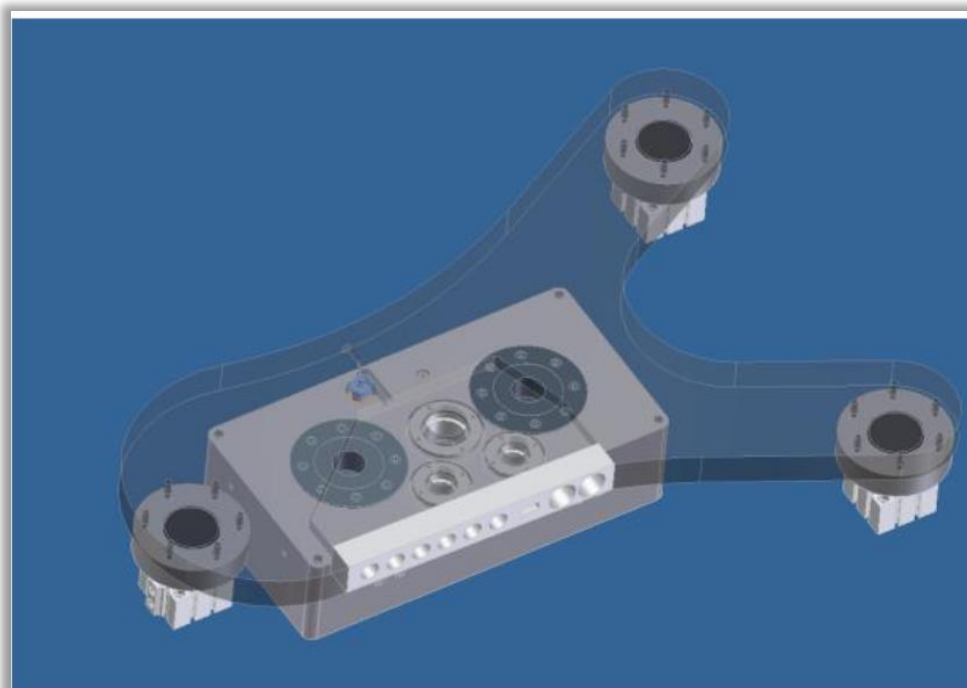


Рисунок 4.27 Общий вид системы Exadock

### ***4.3 Системы планирования лечения***

Система планирования лечения является важной частью медико-технической части, от которой зависит успех лечения в целом. Задачей любой системы планирования является решение вопросов: какую дозу, в течение какого срока, с какими интервалами и с каких направлений надо подвести к мишени.

Первоначально с появлением лучевой терапии планирование выполнялось на 2D рентгеновских снимках, вручную и с ручными расчетами. Компьютеризированные системы планирования лечения начали использоваться в 1970-х годах для повышения точности и скорости расчетов дозы [298]. Сегодня планирование лучевой терапии представляет собой достаточно сложный детерминированный процесс, представляющий собой логически увязанные обязательные процедуры, объединенные между собой системой документооборота (рисунок 4.28 [299]).

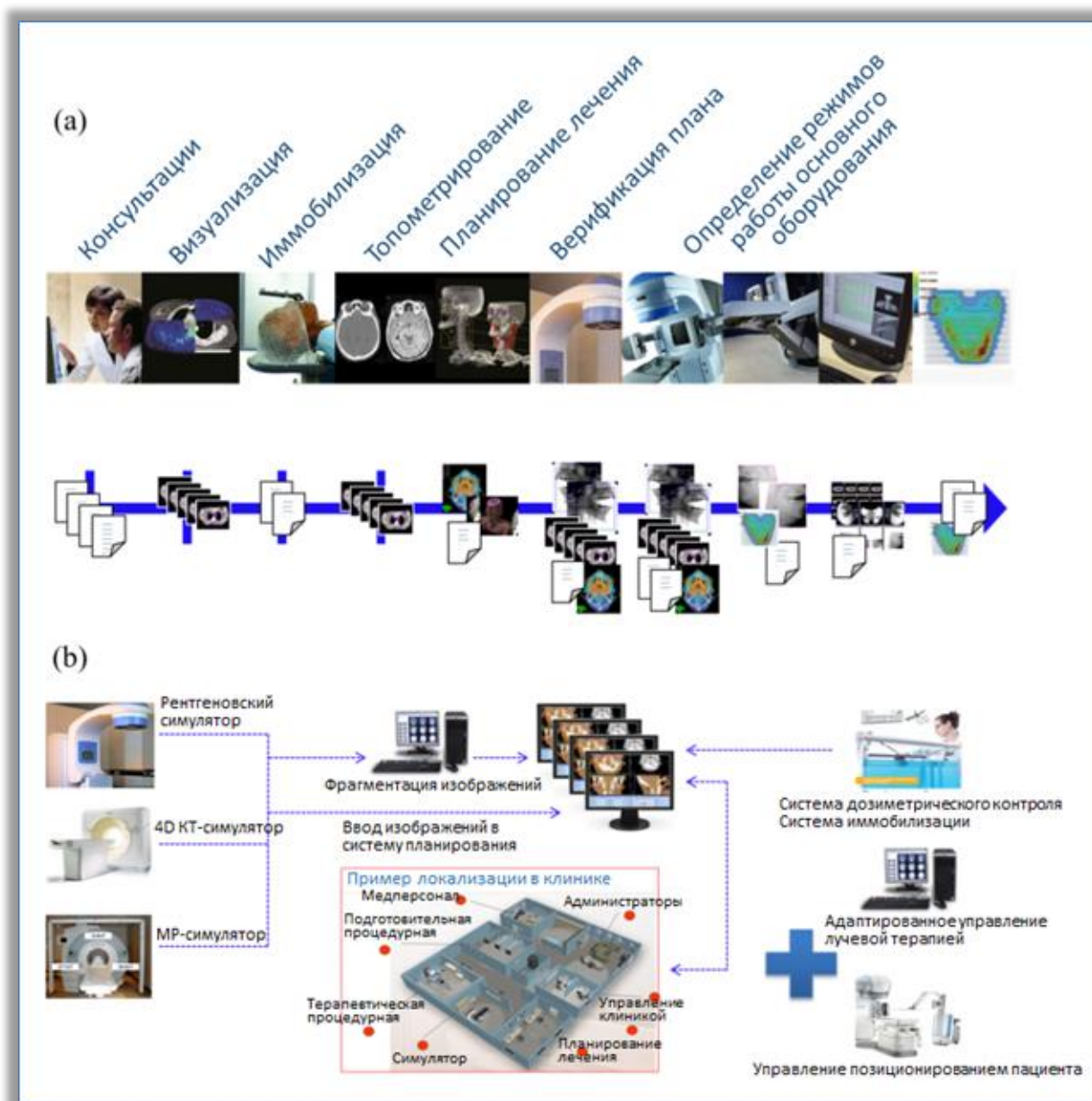


Рисунок 4.28 Клинический документооборот при планировании лучевой терапии (а); Лучевая терапия включает в себя КТ-моделирование, оконтуривание органов, планирование лечения, обеспечение качества и доставку дозы. б); конфигурация радиотерапевтического оборудования.

Процесс планирования лечения объединяет команду специалистов (радиационных онкологов, лучевых терапевтов, медицинских физиков и медицинских дозиметристов), каждый из которых выполняет свою функцию [300].

Существуют два различных типа алгоритмов планирования: прямое планирование и обратное планирование. Прямое планирование исполь-

зуется при лечении относительно неосложненных случаев, когда опухоль имеет простую форму и не находится рядом с какими-либо критическими органами. Обратное планирование используется во всех остальных случаях. Последовательность операций обратного планирования показана на рисунке 4.29. При обратном планировании радиационный онколог определяет критические органы пациента и мишень. Затем дозиметрист предоставляет целевые дозы. После этого запускается программа оптимизации, чтобы найти план лечения, который наилучшим образом соответствует всем входным критериям. Этот тип процесса планирования методом проб и ошибок является достаточно трудоемким.



Рисунок 4.29 Процесс обратного планирования лучевой терапии

Изображенный на рисунке 4.29 процесс является типовым и подходит для любого вида лучевой терапии: от гамма-квантов до протонов и ионов. Главные различия заключаются в алгоритмах создания дозного поля и в расчетах общей дозы. И определены они следующим.

Прежде всего, это способность того или иного вида пучков оказывать ионизирующее воздействие на целевые клетки. Пример такого различия показан на рисунке 4.30, предоставленном специалистами центра ионной терапии CNAO [301].

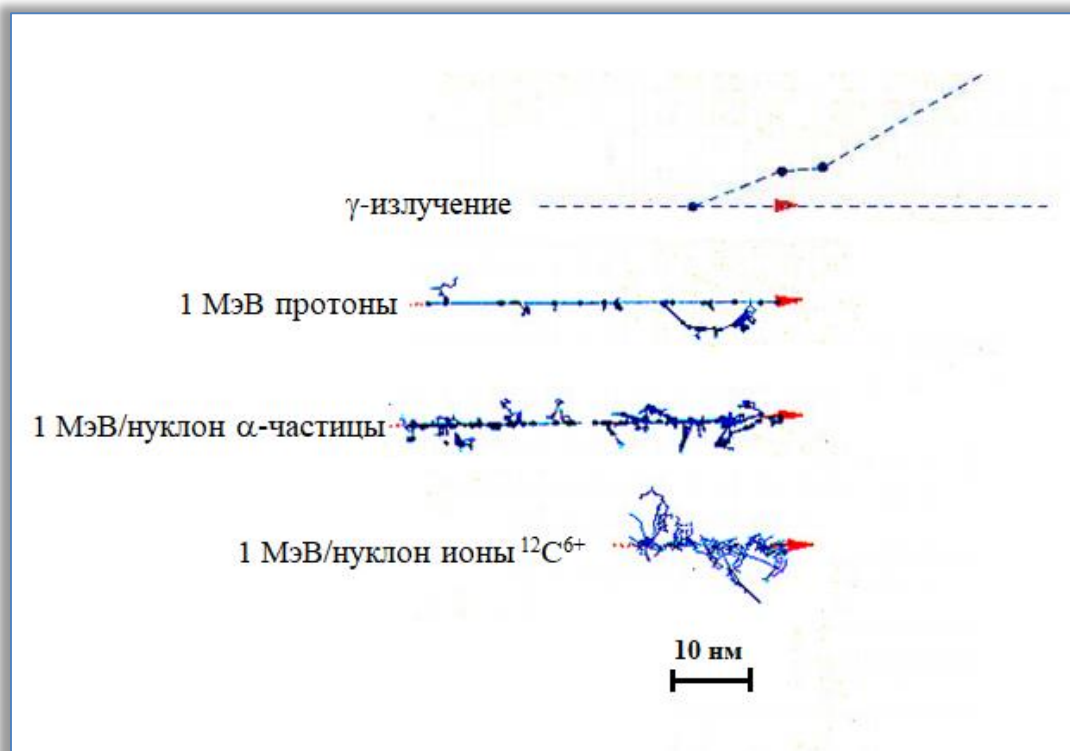


Рисунок 4.30 Иллюстрация ионизирующих возможностей при соизмеримых кинетических энергиях.

Из рисунка 4.30 видно, что пучки ионов оказывают значительно большее влияние, а главное, продуцируемые ионами  $\delta$ -электроны расширяют область ионизации одним ионом. Расчет такого воздействия является достаточно ресурсозатратным и требует применения сложных имитационных моделей на основе метода Монте-Карло.

Еще одно различие в ионизирующем воздействии обусловлено использованием пика Брега при послойном или растровом способе создания дозного поля (рисунок 4.31).

На рисунке показано дозное распределение пика Брэгга, растянутого мини-гребенчатым фильтром до формы гауссовской кривой для более полного заполнения слоя. Видно, что при облучении слоя №2 необходимо учитывать дозу, уже привнесенную при облучении слоя №1, за счет плато пика Брэгга. Также, при облучении слоя 3 необходимо учитывать дозы, привнесенные при облучении слоев № 1 и №2. То же самое и с последующими слоями.

Сказанное заставляет усложнять не только систему расчета дозного поля, но и алгоритмы облучения. В данном случае возможны два варианта уменьшения дозы на облучаемый слой: либо увеличить скорость перемещения пучка, либо уменьшить плотность ионов на выводе пучка.

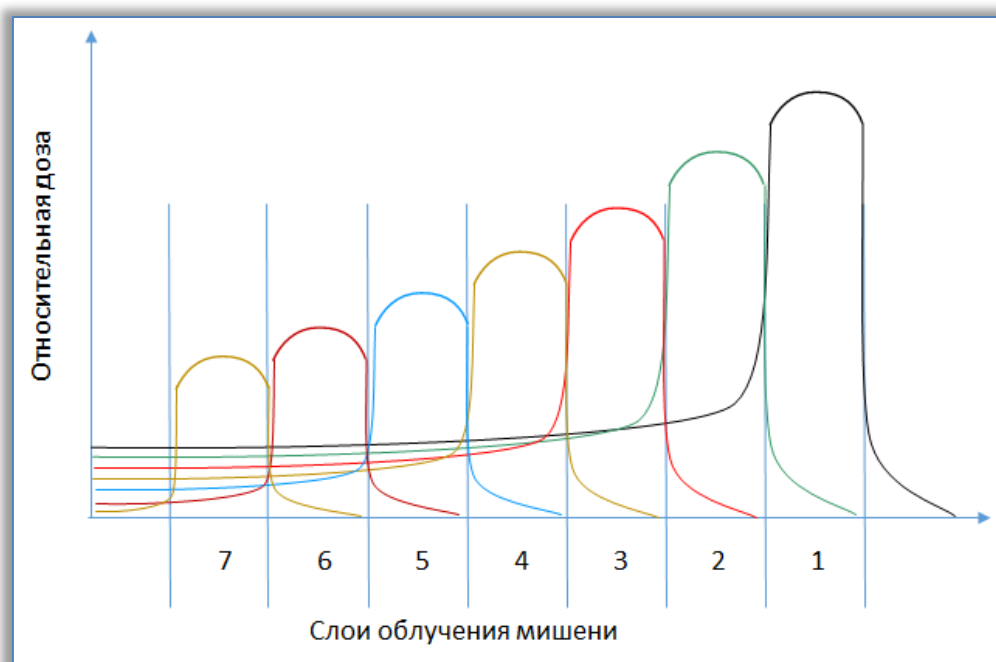


Рисунок 4.31 Принцип создания послойного или растрового дозного поля

Увеличение скорости пучка не лучший вариант, т.к. это предполагает облучение начальных слоев с минимальной скоростью и затем с постепенным ее увеличением. Такая процедура, с одной стороны, приводит к заметному увеличению времени процедуры в целом и не может, с другой стороны, применяться при гибридном методе создания дозного поля. Следовательно, остается только метод регулирования плотности ионов в сбросе.

Кроме принципа создания дозного поля, на рисунке 4.31 можно наблюдать еще одну особенность пика Брэгга пучков ионов: «хвост» после спада самого пика Брэгга. Это объясняется тем, что в момент остановки иона он дефрагментируется. Например, ион углерода дефрагментируется на ион лития и ион гелия ( $\alpha$ -частицу), которые обладают ионизирующими свойствами.

Все выше изложенное предопределило определенные сложности с планированием лечения при освоении практики применения ионов. Имевшиеся тогда системы планирования, использовавшиеся не только в конвенциональных методах лучевой терапии, но и в протонной терапии, не учитывали описанные выше особенности ионов. Поэтому на этапе первых шагов освоения ионной лучевой терапии с использованием пассивных систем (метод широкого пучка) в экспериментальных центрах



ионной терапии Berkeley и HIMAC системы планирования лечения были разработаны в качестве исследовательских инструментов [302,303].

В Японии первая сертифицированная система планирования лечения с использованием пучков ионов появилась в центре ионно-протонной терапии HIMAC (Хиого, Япония) в 2002 году [304]. Это была система FOCUS-M, разработанная компанией Computerized Medical Systems Inc. (США) совместно с японской компанией Mitsubishi [305].

В Европе, в центре GSI (Германия), где с самого начала взяли за основу растровую систему создания дозного поля, были вынуждены создавать свою систему планирования лечения [306]. Была разработана исследовательская система планирования лечения, представляющая собой комбинацию универсального графического пользовательского интерфейса для планирования ионной терапии, названного Virtuos (Virtual radiotherapy simulator) [307], и программы под названием TRiP (Treatment planning for particles), которая обрабатывает все специфические задачи ионов [308,309].

**Virtuos** – представлял из себя новый интерфейс к программе VOXELPLAN [310] для планирования 3D-лучевой терапии Немецкого онкологического исследовательского центра (Deutsches KrebsForschungsZentrum: DKFZ) в г. Гейдельберг. Это виртуальный терапевтический симулятор, который был разработан для оказания оптимальной поддержки терапевту во время планирования лучевой терапии и оценки планов лечения. Первоначальная задача заключалась в том, чтобы сократить время на создание и оценку планов 3D-лечения и иметь возможность использовать планирование 3D-лучевой терапии в клинической практике.

Определение параметров обработки поддерживается пользовательским интерфейсом, управляемым меню и диалоговым окном, созданным с помощью инструментария OSF/Motif. Наиболее важным инструментом является опция Beam's Eye View (Вид пучка, рисунок 4.32). Благодаря этой опции терапевт может вращать 3D-модель пациента в режиме реального времени вокруг оси устройства облучения, он может очень быстро определить соответствующие углы облучения. В опции Beam's Eye View размер поля, форма ориентации и площадь облучения в слое могут быть определены автоматически и скорректированы с помощью простых функций редактирования графики.

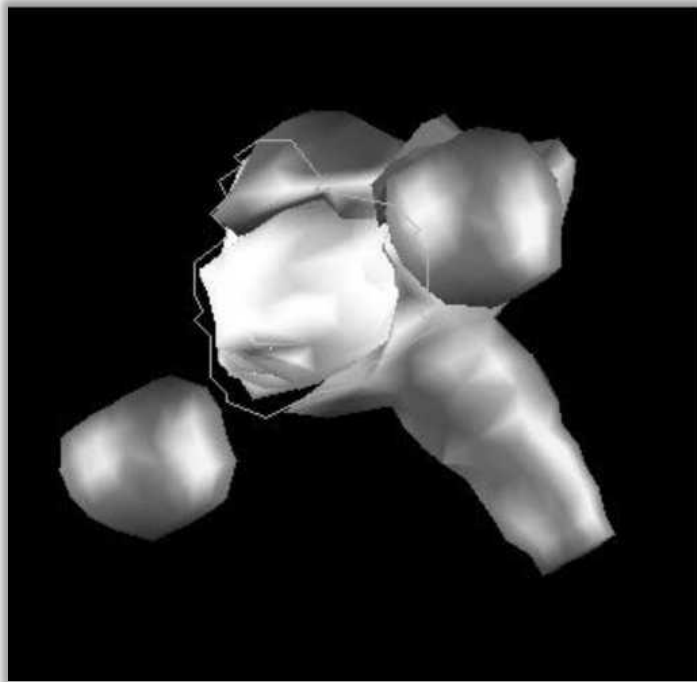


Рисунок 4.32 Вид отображения опции Beam's Eye View

Beam's Eye View является удобным инструментом для проверки того, находится ли мишень полностью в дозном поле, но довольно сложно получить реалистичное трехмерное изображение всего облучаемого объема. Невозможно понять соотношение различных полей плана, как они пересекаются и накладываются друг на друга.

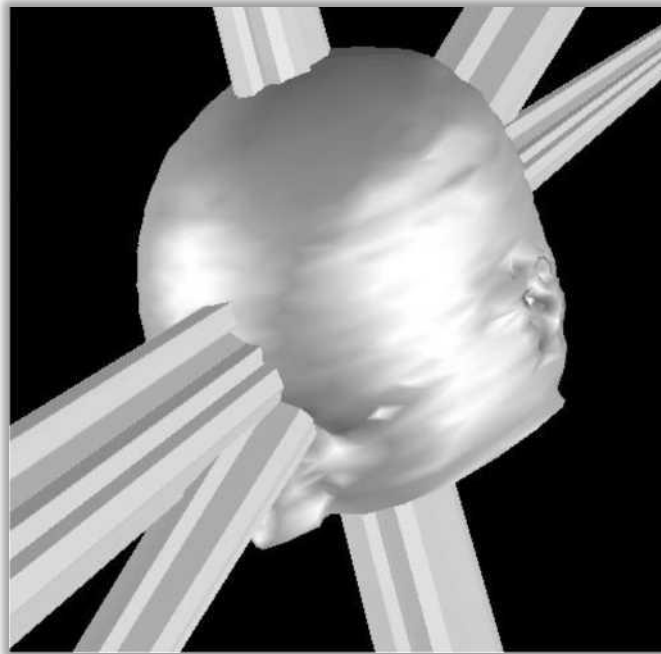


Рисунок 4.33 Вид отображения опции Observer's View

Поэтому имеется еще одна опция Observer's View (Взгляд наблюдателя), показанная на рисунке 4.33. Эта опция позволяет работать с 3D-моделью пациента и видеть все поля текущего плана. Observer's View дает возможность видеть одновременно весь облучаемый объем.

Как уже отмечено выше, все расчетные задачи были возложены на программный продукт **TriP** [311]. Надо отметить, что на момент создания продукта в центре DKFZ существовал значительный опыт в планировании лечения прецизионной терапии фотонами, такой как интенсивно-модулированная радиотерапия IMRT. Поэтому при разработке TriP были использованы уже готовые, «обычные» компоненты планирования, такие как сегментация целевого объема и т.д. Но из-за разного физического взаимодействия ионов по сравнению с фотонами пришлось разработать новое ядро расчета дозы. В основу ядра было положено измерение глубинных распределений доз, включая фрагментацию пучка и физическое рассеяние как боковое (латеральное), так и продольное. Для получения локальной плотности в сложной мишени, такой как голова пациента, числа по шкале Хаунсфилда, соответствующего КТ-изображения, преобразовывали в карты плотности с использованием соответствующих калибровочных кривых, измеренных в тканях животных.

С помощью этих данных предлагаемое распределение дозы в целевом объеме может быть оптимизировано, но в отличие от обычной терапии или протонной терапии, одна и та же поглощенная доза углерода может вызывать различные биологические эффекты при происхождении из ионов разных энергий или атомных номеров. Поэтому вместо поглощенной дозы для каждого проникающего иона должна быть рассчитана биологическая эффективная доза, которая представляет собой поглощенную дозу, умноженную на относительную биологическую эффективность (ОБЭ). Для пиковых углеродных ионов Брэгга ОБЭ может варьироваться в два-четыре раза в зависимости от кинетической энергии и атомного номера ионов, а также от облучаемой ткани. В то же время ОБЭ остается близко к единице на плато пика Брэгга.

С уменьшением скорости пучка ОБЭ увеличивается к концу пробега, что соответствует вершине пика Брэгга. В то же время величина ОБЭ зависит от биологической характеристики клеток. Клетки, которые обладают сильной способностью к восстановлению и, следовательно, очень устойчивы к рентгеновским лучам, теряют возможности восстанавливаться при попадании в область пика Брэгга, соответствующую высоким значениям ОБЭ. Это легло в основу Модели локального эффекта (МЛЭ), где кривая доза-реакция рентгеновского излучения конкретных клеток или тканей взята в качестве шаблона, на котором отражаются локальные дозы внутри трэка частиц (рисунок 4.34). Благодаря этому,

кривая отклика на облучение частиц может быть построена и сравнена с исходной кривой рентгеновского отклика, дающей ОБЭ.

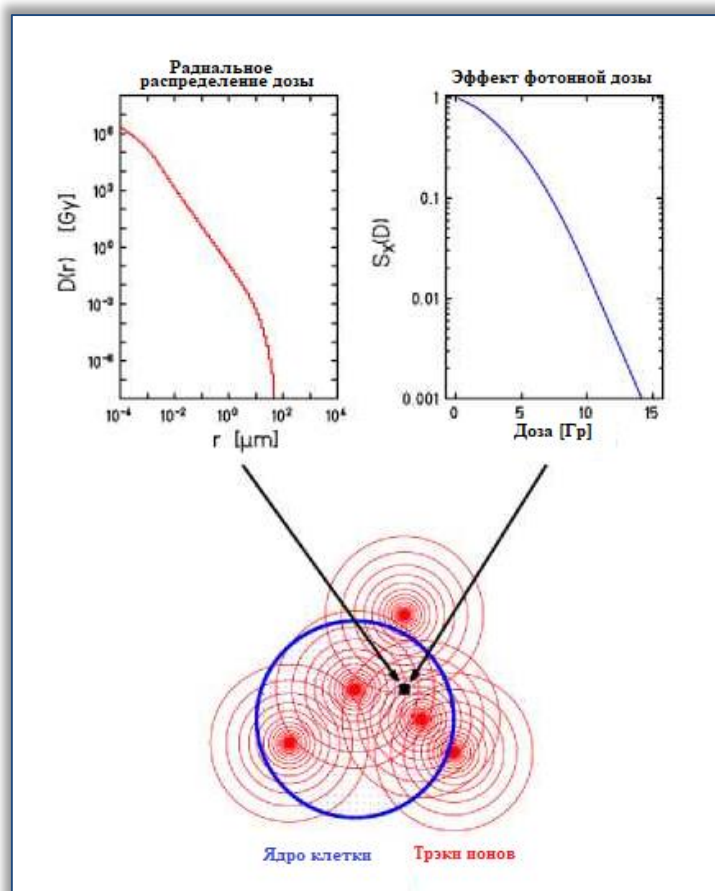


Рисунок 4.34 Принцип модели локального эффекта

Из рисунка видно, что принцип модели локального эффекта состоит в наложении ядра клетки на трэки частиц в соответствии с требуемой макроскопической дозой, изменяющейся в зависимости от удаления от трэка. Ядро клетки делится на небольшие субкомпарменты и вероятность уничтожения клеток рассчитывается для каждой точки раstra в соответствии с кривой измеренного эффекта дозы того же типа клеток. Потом все вероятности суммируются.

В настоящее время система TriP используется в качестве исследовательского прототипа. Также система TriP послужила прототипом для системы планирования лечения **Syngo PT**, созданной компанией Siemens AG. В настоящее время система планирования лечения Syngo PT достаточно распространена и применяется не только в центрах ионной терапии, но и онкологических лечебных заведениях, применяющих конвенциональные методы лучевой терапии. В ионной же терапии Syngo PT применяется в настоящее время в центрах ионно-протонной терапии НИТ, МИТ (Марбург, Германия), SPHIC (Шанхай, КНР).

Надо отметить, что отдельные модули Syngo RT используются при разработке собственных систем планирования лечения, например, в центре ионно-протонной терапии CNAO (Павия, Италия). Вид монитора в режиме моделирования дозных полей показан на рисунке 4.35 [312]. При создании данной системы планирования лечения использованы модули визуализации КТ, МРТ и ПЭТ-КТ, предлагаемые компанией Siemens AG в составе системы Syngo RT. Кроме указанных модулей в системе планирования лечения CNAO для организации документооборота и управления данными пациента использован модуль Elekta MOSAIQ V 2 предлагаемый шведской компанией Elekta.

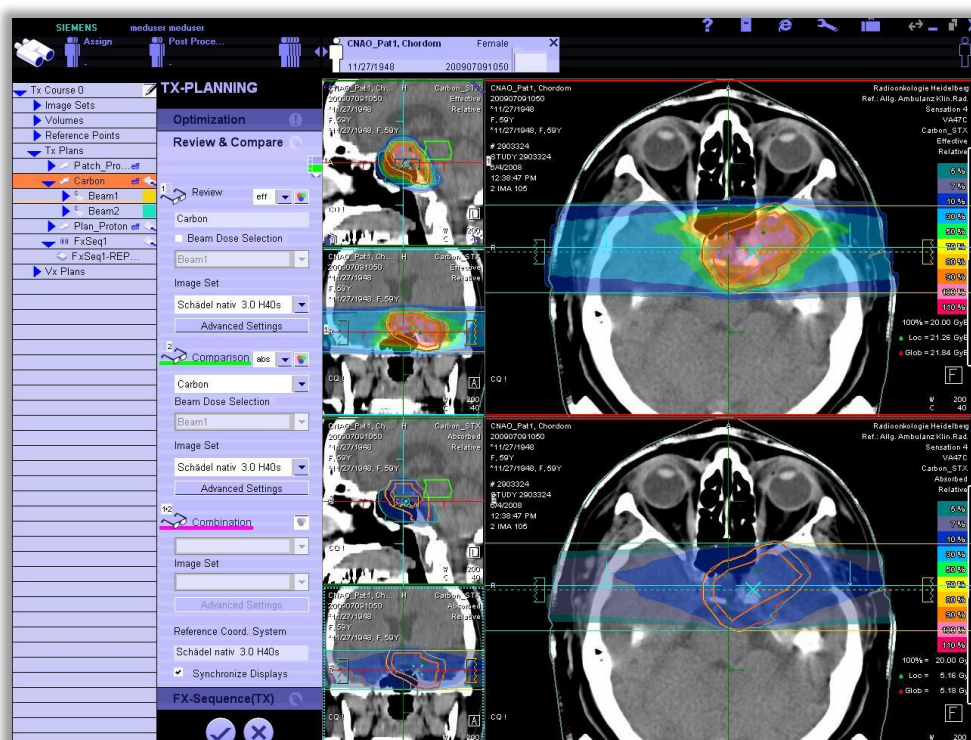


Рисунок 4.35 Вид монитора в режиме моделирования дозных полей.

Главное отличие созданной в CNAO системы планирования в том, что здесь при моделировании процесса создания дозного поля используется оптимизированный метод статистического моделирования Монте-Карло [313], что позволило:

- учесть все детали в геометрии пучка частиц и свойства материалов и тканей, с которыми частицы взаимодействуют, что не реализуемо при использовании «водно-эквивалентной» модели;

- получить инструмент для применения в реалистичных условиях обработки с приемлемым процессорным временем;

- планировать применение пучков ионов с порядковыми номерами Z от 1 (ядра водорода - протоны) до 8 (ионы кислорода);

не только перепроверять заданный план, но и предлагать лучшее решение;

применять систему в автономном режиме (с использованием некоторого кода предварительной обработки) или в качестве пост-повторной оптимизации планов, полученных из других коммерческих систем планирования лечения;

исследовать новые ионы и комбинированные многоионные дозные поля, тестировать новые биомодели и алгоритмы, прогнозировать вторичные частицы.

В последнее десятилетие рынок систем планирования лучевой терапии активно начала занимать шведская компания RaySearch Laboratories AB с продуктом **RayStation®**.

RayStation позволяет планировать лечение для любых методов дистанционной лучевой терапии: фотоны, электроны, протоны, а также ионы гелия и углерода. Кроме использования метода статистического моделирования Монте-Карло, новые версии поддерживают алгоритмы искусственного интеллекта, что должно не только ускорить процесс планирования, но и улучшить качество.

В декабре 2021 года система одобрена к применению в Российской Федерации [314].

Первым центром ионно-протонной терапии, локализовавшим систему планирования лечения RayStation, стал MedAustron в 2016 году. После этого все вводимые в эксплуатацию центры ионной терапии (Осака, Япония в 2018 году и Ямагата, Япония в 2021 году [315]) также использовали эту систему планирования.

RayStation автоматизирует части процесса планирования лечения с поддержкой таких инструментов, как шаблоны и протоколы генерации планов. Это этапы процесса планирования, которые могут быть автоматизированы, такие как использование сегментации на основе атласа, создание планов, установка разрешения сетки доз, добавление лучей и функций или настроек оптимизации. Протоколы создают планы автоматически, что резко сокращает время планирования.

Система RayStation® предоставляет следующие возможности.

Написание сценариев в RayStation обеспечивает автоматизацию, возможности подключения и гибкость, выходящие за рамки стандартного пользовательского интерфейса. Языки сценариев IronPython и CPython предоставляют пользователям доступ ко всем возможностям и приложениям операционной системы, таким как запись файлов, инициирование процессов, связь с другими компьютерами и управление скриптовыми приложениями Microsoft Office или NET.

Автоматизация с помощью сценариев процедур, специфичных для клиники. При этом проверяется качество плана в отношении небольших сегментов, отключенных целевых областей, горячих точек и нежелательных углов. После проверки система отображает предупреждающее сообщение или создает отчет.

Предлагается способ настройки взаимодействия между RayStation и другими системами для сценариев, в которых недостаточен формат DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine).

Пользователи могут настраивать интерфейсы и алгоритмы, предлагаемые RayStation, так, чтобы им было бы наиболее удобно. При этом могут быть использованы функциональные возможности, которые специально не доступны в стандартном интерфейсе, такие как автоматическое обнаружение маркеров, экспорт изображений нестандартных дозовых плоскостей, изображения всех контрольных точек.

Ниже представлены виды интерфейсов RayStation в различных режимах.

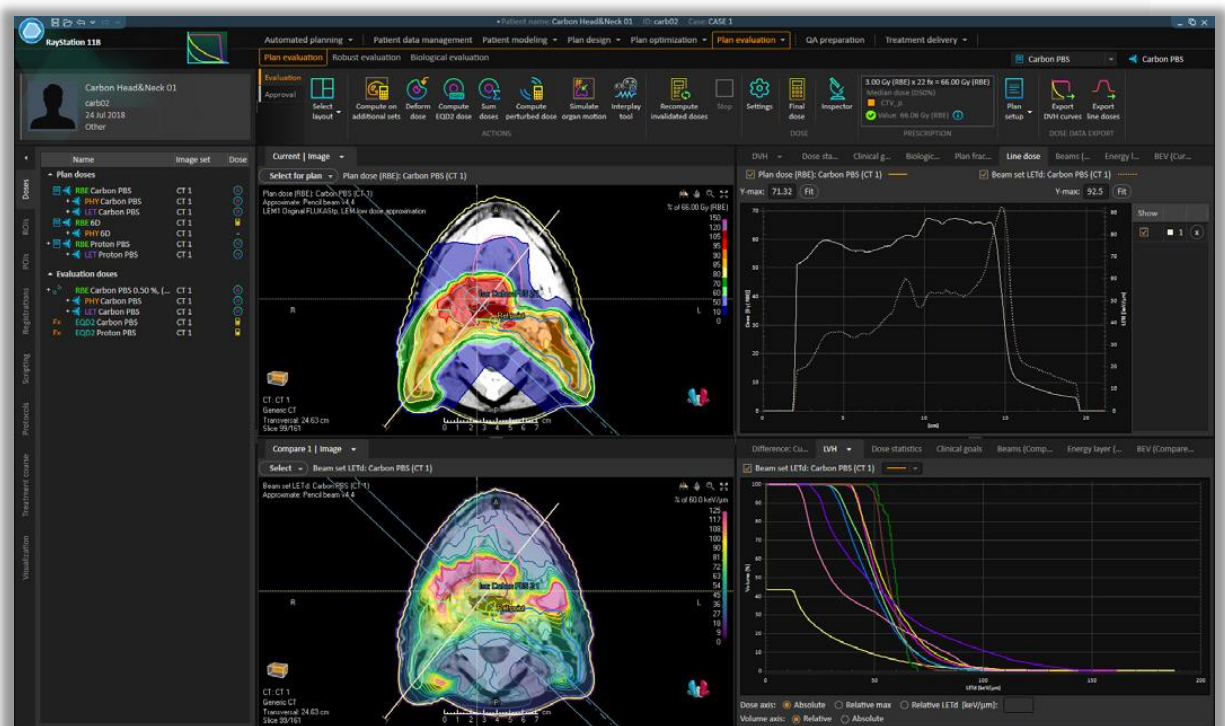


Рисунок 4.36 Вид интерфейса в режиме планирования дозного поля

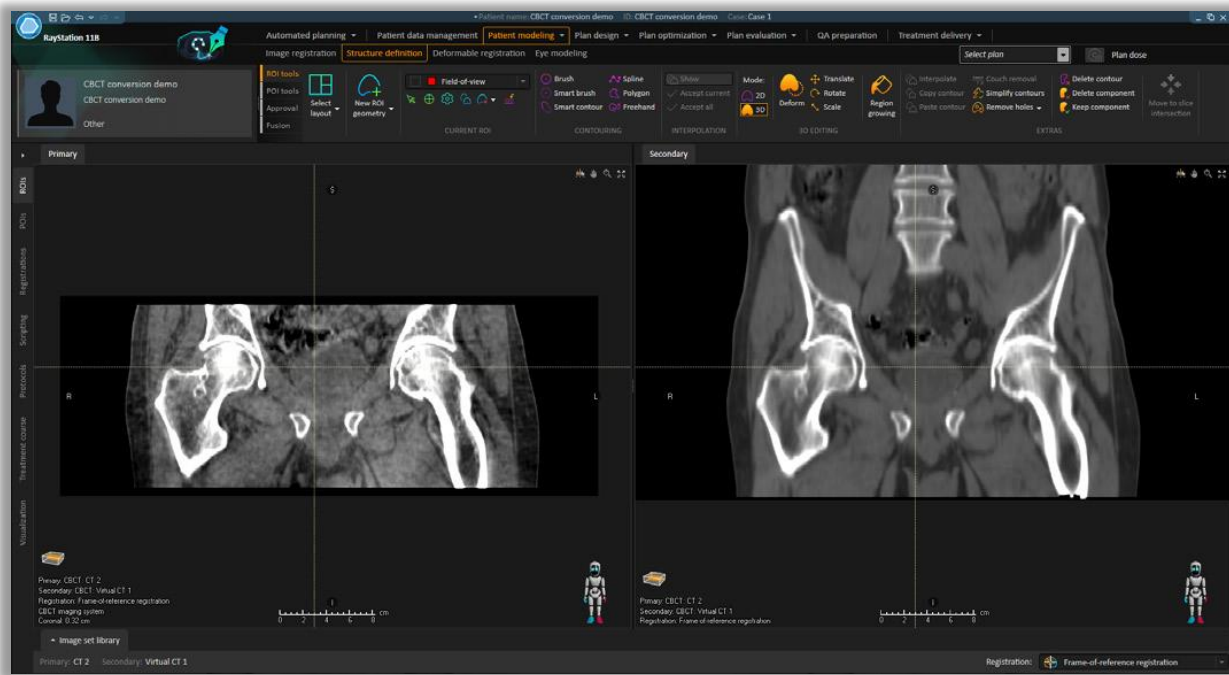


Рисунок 4.37 Вид интерфейса в режиме топометрирования мишени

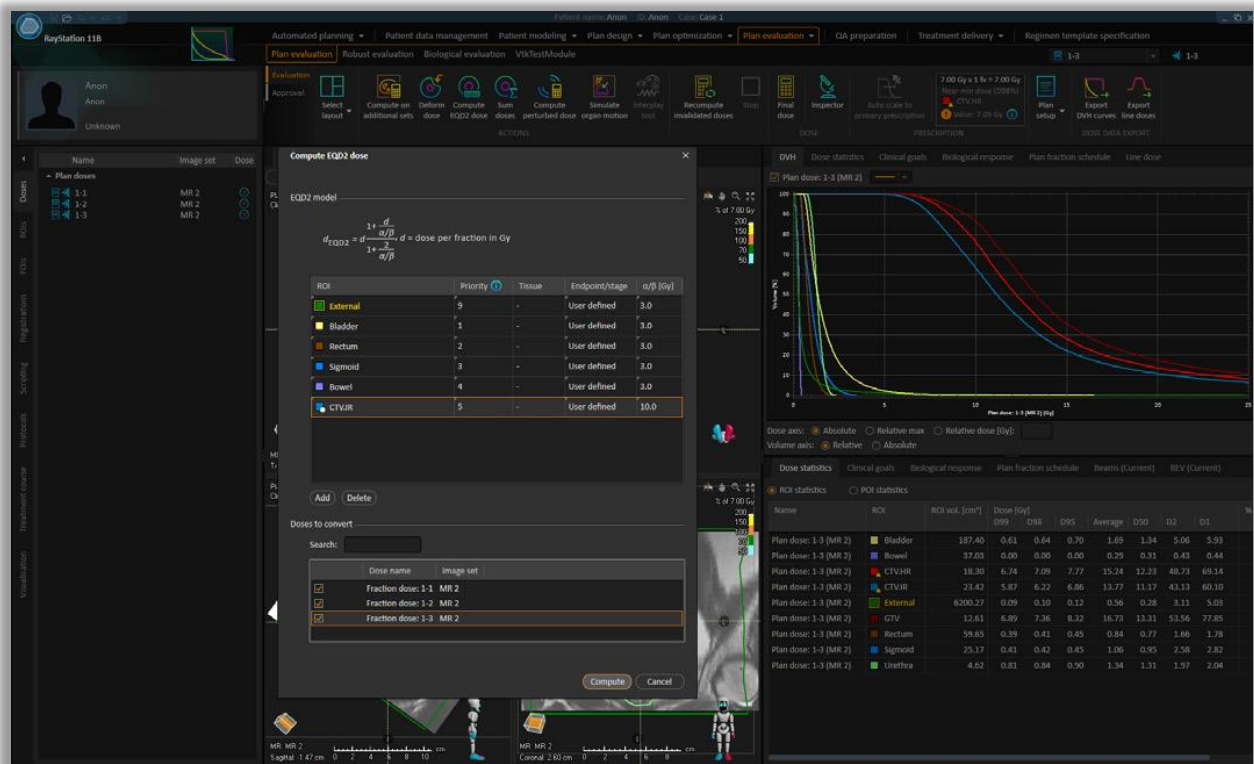


Рисунок 4.38 Вид интерфейса в режиме проверки и оптимизации дозного поля

Заканчивая краткое описание систем планирования лечения необходимо подчеркнуть, что и метод Монте-Карло, и функция искусственного



интеллекта требуют больших вычислительных мощностей, поэтому для их размещения целесообразно использовать суперкомпьютеры, решающие параллельно и другие задачи, такие как управление ускорительным комплексом, управление системами в терапевтической процедурной, управление системами обеспечения безопасности. Интеграция всех этих систем на общую платформу не только радикально сократит время объема информацией между системами, но и позволит организовать более гибкое их совместное функционирование.

#### *4.4 Контроль качества создания дозного поля*

Вопрос верификации создаваемого и уже созданного дозного поля в мишени имеет принципиальное значение для обеспечения качества лечения адронными пучками.

Большинство методов верификации дозного поля базируются на визуализации позитронно-излучающих ионов ( $\beta^+$ -активации) или быстрых гамма-лучей, которые создаются посредством ядерных взаимодействий между пучком частиц и пациентом [316]. Так же разрабатывается метод верификации на основе обнаружения термоакустических волн, генерируемых локальным повышением температуры из-за поглощенной дозы, с использованием ультразвукового зонда [317].

Применение ПЭТ-визуализации для мониторинга ионной терапии стабильными пучками протонов и ионов основано на обнаружении переходной  $\beta^+$ -активации, которая индуцируется в ядерных взаимодействиях между ионами и облучаемой тканью. В зависимости от вида первичного ионного пучка (протоны или ионы) механизм  $\beta^+$ -активации может включать либо только фрагментацию мишени, либо образование как фрагментов мишени, так и осколков ионов пучка, испускающих позитроны. Механизм образования в основном влияет на форму ионно-индуцированной активности и ее корреляцию с доставленной дозой (рисунок 4.39).

На рисунке 4.39 показаны ПЭТ-измерения в пучке профилей глубины  $\beta^+$ -активности (сплошная линия) для облучения протонами (А) и ионами углерода (В) мишеней из полиметилметакрилата (ПММА) соответственно при энергии пучков 110 МэВ и 212,12 МэВ/нуклон. Очевидна различная картина активации: либо благодаря позитронно-излучающим фрагментам мишени (слева), либо включая также пиковый вклад от позитронно-излучающих движущихся фрагментов в пучке ионов углерода (справа). Пунктирная линия показывает соответствующие рассчитанные распределения доз. Из рисунка 4.39б видно, что при ионной терапии

вклад фрагментов пучка углерода значительно превосходит вклад фрагментов мишени и это позволяет осуществлять верификацию созданной дозы.

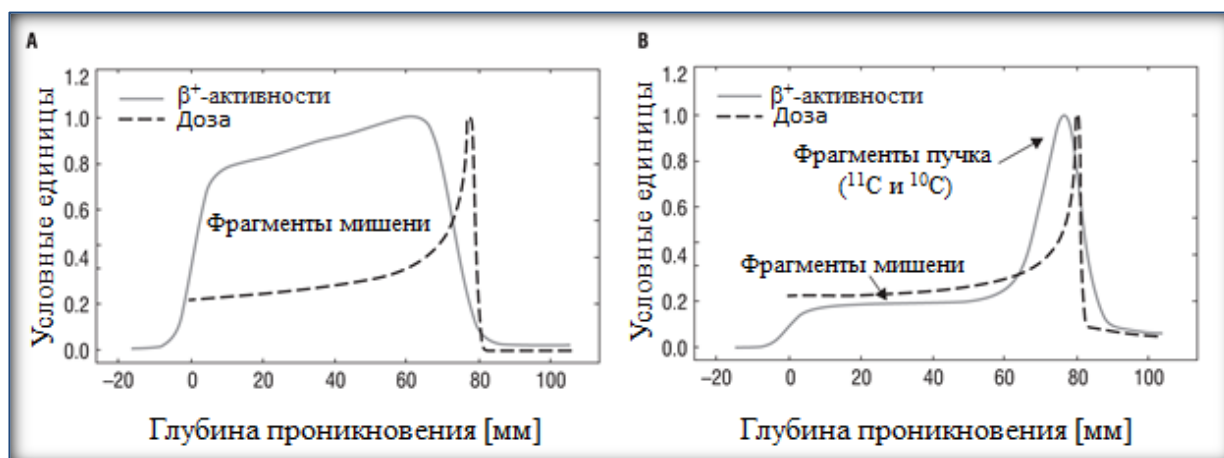


Рисунок 4.39 ПЭТ-измерения в пучке профилей глубины β<sup>+</sup>-активности. Адаптировано из [318] и [319].

Исследования показывают, что наиболее массовыми фрагментами мишени являются ионы <sup>12</sup>N ( $T_{1/2} = 11$  мс), получаемые при ионизации атомов углерода <sup>12</sup>C, ионы <sup>29</sup>P ( $T_{1/2} = 4,1$  с), при ионизации фосфора <sup>31</sup>P, ионы <sup>39m</sup>K ( $T_{1/2} = 0,92$  с), ионизации калия <sup>39</sup>K [320], а также ионы <sup>15</sup>O ( $T_{1/2} = 2,037$  мин), получаемые при ионизации кислорода <sup>16</sup>O [321]. При этом необходимо отметить следующее. Во-первых, фосфор и калий находятся в костных тканях, а потому могут быть интересны при создании дозного поля в этом виде тканей. Углерод и кислород находятся в мягких тканях, поэтому реакции получения <sup>12</sup>N и <sup>15</sup>O могут иметь значение при создании дозного поля в мягких тканях. В то же время необходимо учитывать, что соотношение кислорода и углерода в организме человека по массе в процентах составляет 62,8% и 19,5% [322], что означает, что ионов <sup>15</sup>O образуется в три раза больше, чем <sup>12</sup>N. Учитывая, же время полураспада <sup>12</sup>N равное 11 мс, его вкладом в дозу можно пренебречь.

При верификации созданного дозного поля необходимо учитывать, что активированные фрагменты мишени остаются почти в состоянии покоя в месте взаимодействия, в то время как фрагменты ионов, эмитирующие позитроны, летят дальше и накапливаются в конце диапазона, что приводит к пиковому сигналу активности. Последний расположен в области непосредственно перед пиком Брэгга для наиболее часто эмитирующихся позитроны фрагментов первичного терапевтического ионного

пучка, таких изотопов как  $^{11}\text{C}$  ( $T_{1/2} = 20,364$  мин) и  $^{10}\text{C}$  ( $T_{1/2} = 19$  с), образовавшихся из первичного ионного пучка  $^{12}\text{C}$ .

Важно отметить, что при терапии пучками ионов  $^{12}\text{C}$  образование  $^{15}\text{O}$  сопровождается переходом  $^{12}\text{C}$  в  $^{11}\text{C}$  (рисунок 4.40).

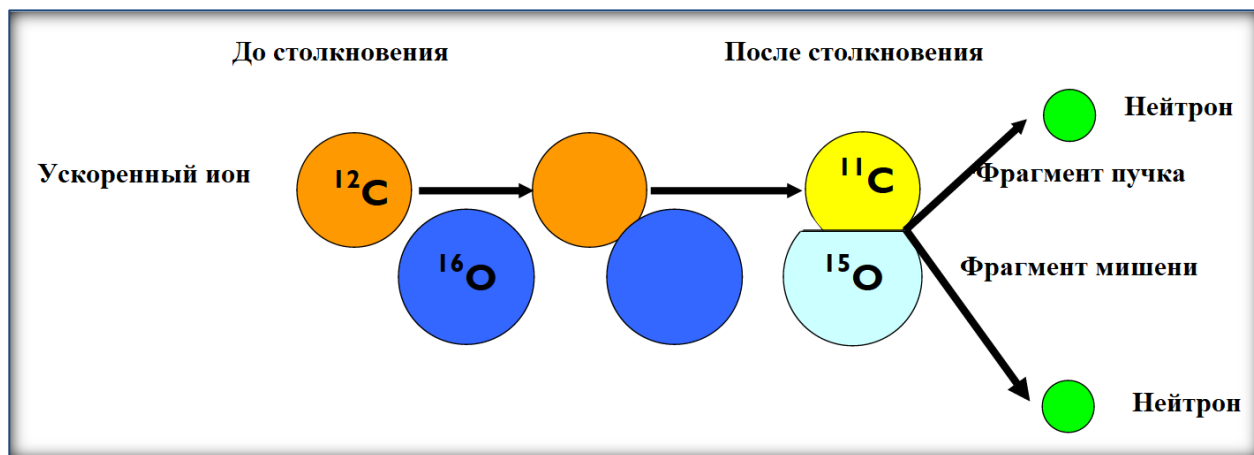


Рисунок 4.40 Иллюстрация образования позитронного эмиттера  $^{15}\text{O}$  под воздействием пучка ионов  $^{12}\text{C}$ .

Учитывая все вышеизложенное, основными позитронными эмиттерами при ПЭТ-верификации создаваемого дозного поля при ионной терапии являются ионы  $^{11}\text{C}$ ,  $^{10}\text{C}$  и  $^{15}\text{O}$  (таблица 4.1).

Таблица 4.1 Измеренные выходы ионов, эмитирующих позитроны (на частицу пучка, в %) [323].

	Протоны			$^{12}\text{C}$		
	110 MeV	140 MeV	175 MeV	212 MeV/нук.	260 MeV/нук.	343 MeV/нук.
$^{11}\text{C}$	2.2%	3.4%	4.7%	10.5%	14.7%	19.9%
$^{10}\text{C}$	0.1%	0.2%	0.2%	0.8%	1.2%	1.5%
$^{15}\text{O}$	0.8%	1.2%	1.6%	2.1%	3.1%	5.0%

Из-за внутренней задержки радиоактивного распада в соответствии с периодами полураспада  $^{10}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{11}\text{C}$ , варьирующимися от 19 секунд до 20 минут, сигнал ПЭТ может быть измерен в процессе или вскоре после доставки луча. В частности, на сегодняшний день клинически исследованы три основных варианта реализации, в которых используются либо специальные датчики ограниченного угла, встроенные в систему доставки пучка (рисунок 4.41), либо полнокольцевые сканеры, расположенные внутри или снаружи терапевтической процедурной.



Рисунок 4.41 2-плоскостная ПЭТ-камера для измерения создаваемой дозы в реальном масштабе времени в центре ионно-протонной терапии CNAO (Павиа, Италия) [324]

Реализация варианта встраивания в систему доставки пучка предназначена для сбора данных во время облучения, но только в паузах подачи импульсного пучка из-за значительного радиационного фона во время включения облучения [325,326]. При реализации данного способа нужно учитывать, что информацию дает  $\beta^+$ -активность радионуклидов  $^{10}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ , которых значительно меньше, чем  $^{11}\text{C}$ , и это налагает дополнительные требования на чувствительности детекторов и усложняет алгоритмы обработки данных.

Установки “В терапевтической процедурной” могут состоять из встроенных детекторов, начинающих измерения после окончания терапевтического облучения [327], или сканеры полного кольца, перемещенные к пациенту (или наоборот, рисунок 4.42) на несколько минут с задержкой измерения после лечения [328].

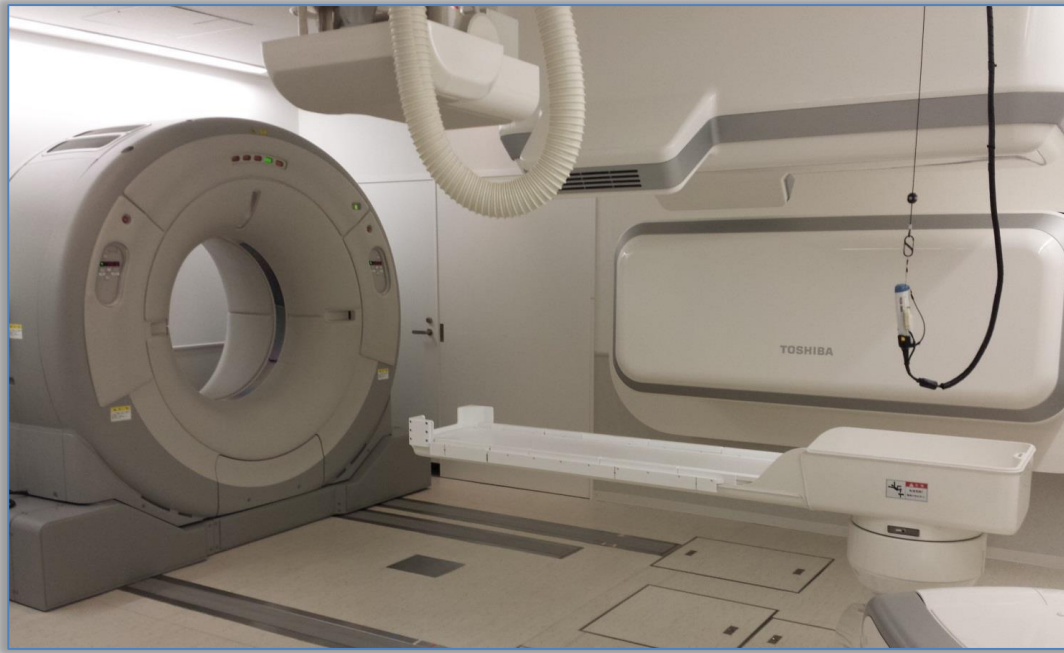


Рисунок 4.42 Установка “В терапевтической процедурной”, реализованная компанией Toshiba Corporation (Япония) в центре ионной терапии i-Rock Kanagawa Cancer Center (Иокогама, Япония) [329]

Необходимо отметить, что применение ПЭТ после окончания процедуры непосредственно в терапевтической процедурной увеличивает простой основного оборудования и, естественно, снижает поток пациентов. Поэтому сегодня в центрах ионной терапии, например, в НИТ, MedAustron, МИТ используются полнокольцевые ПЭТ-сканеры, размещенные вне терапевтических процедурных [330,331]. Для обеспечения быстрой доставки пациентов с сохранением иммобилизации (рисунок 4.43) применяются специальные тележки, представленные в разделе 4.2.

На рисунке 4.43 представлена процедура прохождения пациента, иммобилизованного соответствующим устройством на съемной деке терапевтического стола между ПЭТ/КТ-сканером А) [332] и роботизированным лечебным столом Б) [333].

Представленный на рисунке 4.43 клинический рабочий процесс начинается с объемной компьютерной томографии для проверки позиционирования, после этого пациент транспортируется в терапевтическую процедурную, где вместе с декой перекладывается на терапевтический стол. После окончания процедуры пациент, иммобилизованный на деке, перекладывается на универсальную тележку и транспортируется к ПЭТ-КТ для измерения *in vivo* созданного дозного поля.



Рисунок 4.43 Пример решения, позволяющего верифицировать созданное дозное поле вне терапевтической процедурной.



Рисунок 4.44 Пациент, лечившийся в НИТ от первичной опухоли головного мозга с применением ионов углерода, проходил измерение ПЭТ/КТ вскоре после сканированного ионного облучения [334].

Естественно, для проведения верификации созданного дозного поля требуется специальный ПЭТ/КТ-сканер с увеличенной апертурой и с детекторами повышенной чувствительности. Главным является то, что

между окончанием облучения и началом измерения дозы должно пройти не более пяти минут [335].

Нужно сказать, что ПЭТ/КТ метод верификации дозного поля при ионной лучевой терапии позволяет визуализировать с достаточно высокой достоверностью созданные дозные поля (рисунок 4.44) и оперативно вносить изменения в протокол лечения. Последнее значительно повышает качество лечения.

## 5 КОНЦЕПЦИЯ ПРОЕКТА СОЗДАНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ СЕТИ ИОННО-ПРОТОННЫХ ЦЕНТРОВ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ

---

### *5.1 Обоснование необходимости сети федеральных центров ионной лучевой терапии*

Функционирование высокотехнологичных медицинских центров, а особенно реализующих такие сложные технологии, как протонная или ионная терапия, очень чувствительно к своевременному и качественному освоению новых методик лечения, а также к обеспечению технического (сервисного) обслуживания оборудования. Наличие сети позволит реализовать **оптимальное распределение ресурсов на создание новых методик лечения** и обеспечит их быстрое освоение во всех центрах. Наличие сети позволяет **организовать постоянно действующую телекоммуникационную консультационную связь**, что значительно повысит качество лечения во всех центрах, ведь невозможно иметь во всех центрах специалистов по всему множеству нозологий, а наличие сети решает эту проблему. Сеть позволит **планово готовить кадры специалистов**. Объединение центров в сеть облегчает и удешевляет **поддержание заданного технического уровня оборудования центров**, его обновление, помогает сразу во всех центрах оперативно улучшать систему планирования лечения, что напрямую влияет на эффективность лечения.

**Федеральными** центры должны быть организованы потому, что **на каждый центр должны быть замкнуты конкретные Субъекты Федерации**. Без этого статуса невозможно обеспечить **постоянный поток пациентов** и организовать **целевое финансирование их лечения**. Очевидно, что в данном случае целесообразна привязка центров к Федеральным Округам.

Вполне естественно, что **решение** задачи создания Сети Федеральных Центров ионной терапии **должно начинаться с выработки концепции**. Основным содержанием концепции должны стать: количество Федеральных Центров ионной терапии; оптимальное количество радиационных процедурных в них; базовая технология выполнения процедуры облучения, начиная с укладки пациента и заканчивая контролем качества проведенной процедуры; типы основного оборудования. Кроме того, немаловажным при формулировании концепции является и определение возможных источников финансирования создания сети Федеральных Центров ионной лучевой терапии.



## *5.2 Выбор типов основного оборудования*

Сердцем любого центра ионной или протонной терапии является ускоритель заряженных частиц. Основными требованиями к нему являются: стабильность параметров ускоряемого пучка частиц, надежность, компактность и экономичность в эксплуатации.

Сегодня в центрах протонной терапии в качестве ускорителей применяются циклотроны и синхротроны. Циклотроны имеют преимущество перед синхротронами в том, что они более компактны, дешевле в производстве и эксплуатации, проще в конструкции и, соответственно, более надежны. Однако у них есть особенности, которые не позволяют их применение в центрах ионной терапии. Эти особенности связаны с тем, что циклотроны, в силу принципа их работы, на выходе имеют постоянную энергию ускоренных частиц, а для изменения глубины проникновения протонов или ионов, как было указано выше, требуется управляемое изменение их энергии.

Для решения проблемы изменения энергии частиц, ускоренных циклотронами, используются физические замедлители. Это позволяет использовать циклотроны в лучевой терапии, но характеризуется тем, что частицы замедляются не одинаково, т.е. мы получаем пучок частиц, которые затормозятся не на одной глубине, а в некотором диапазоне, кроме того, сама величина такого диапазона и плотность распределения по нему самих частиц не постоянны.

Еще одна особенность применения циклотронов заключается в том, что при механическом замедлении пучков частиц, ускоренных циклотроном, время, потребное для изменения энергии пучка, соизмеримо с временем облучения с заданной энергией, что в несколько раз увеличивает суммарное время проведения облучения и, естественно, значительно увеличивает время нахождения пациента в процедурной. При использовании же синхротрона изменение энергии выводимого пучка происходит электронно и занимает доли секунды.

С учетом описанного выше напрашивается вывод о целесообразности применения синхротронов в составе основного оборудования Федеральных центров, что, собственно, и реализовано во всех сегодня действующих центрах ионной терапии.

Необходимо отметить, что в России имеются организации с высокими компетенциями в производстве ускорительной техники, в частности, синхротронов. Это такие институты, как, например, Международная Межправительственная Организация Объединенный институт ядерных

исследований (ММО ОИЯИ) [336,337,338,339] или новосибирский Институт ядерной физики имени Г.И. Будкера Сибирского отделения Российской Академии Наук (ИЯФ им. Г.И. Будкера СО РАН) [340,341].

ММО ОИЯИ имеет опыт в изготовлении ускорительного сверхпроводящего оборудования, которое используется не только в России, но и в ряде международных проектов, в т.ч. и в составе Большого адронного коллайдера. ИЯФ им. Г.И. Будкера СО РАН имеет опыт производства ускорительной техники на базе так называемых «теплых» магнитов и, например, именно магниты этого института использованы в синхротроне, установленном в Центре ионно-протонной терапии МедАустрон (Австрия).

Учитывая изложенное, вполне естественно напрашивается вывод: комплекты ускорительного оборудования, включая системы транспортировки пучков в радиационные процедурные со сканирующими магнитами, должны быть произведены в России на базе российских разработок.

Исходя же из того, что ускорительное оборудование должно потреблять минимальные объемы электроэнергии и иметь минимальные массогабаритные характеристики, это должно быть сверхпроводящее оборудование.

В целом структура основного оборудования представлена на рисунке 5.1.



Рисунок 5.1 Структура основного оборудования центра ионной терапии.

К сожалению, сегодня в России отсутствуют технические наработки, на базе которых возможно производство медико-технической части основного оборудования, устанавливаемого в радиационных процедурных. Конечно, имеются организации, которые могут разработать и произвести такое оборудование, но это требует значительного времени, за которое помощи не получают десятки тысяч онкобольных. Естественно, работу по созданию отечественного медико-технического оборудования для ионных радиационных процедурных надо начинать, но только после получения определенных компетенций в эксплуатации лучших мировых образцов, используемых сегодня. Поэтому оборудование медико-технической части для радиационных процедурных в первых создаваемых центрах целесообразно использовать аналогичное используемому в центре ионно-протонной лучевой терапии MedAustron (Австрия). На сегодняшний день это лучшее оборудование в части обеспечения качества ионно-протонной лучевой терапии.

Примечательным в оборудовании, применяемом в центре МедАустрон, является реализуемая последовательность выполнения радиологической процедуры. Укладка и фиксация пациента осуществляется за пределами радиационной процедурной на укладочную деку процедурного стола. После этого пациент, зафиксированный на укладочной деке, доставляется специальной тележкой в радиационную процедурную, где укладочная дека с зафиксированным пациентом при помощи пневмосистемы перегружается на терапевтический стол. На терапевтическом столе смонтирован конусно-лучевой компьютерный томограф, имеющий возможность перемещения вдоль терапевтического стола. Это позволяет выполнить оперативный контроль позиционирования пациента. После подтверждения правильности фиксации стол выводится в требуемую позицию и осуществляется облучение (фракция). Для выполнения последующей фракции осуществляется изменение позиционирования терапевтического стола согласно плану лечения.

После завершения всех запланированных фракций укладочная дека с пациентом при помощи упомянутой пневмосистемы перегружается на универсальную тележку, после чего пациент доставляется в помещение с ПЭТ/КТ-сканером, где с использованием аналогичной пневмосистемы перегружается на процедурный стол сканера. Осуществляется пространственный контроль расположения и величины полученной дозы. После проведения томографии процедура считается законченной.

Применения ПЭТ/КТ-сканера возможно потому, что при попадании в ткани пациента ионов углерода-12 (основной ион для лучевой терапии), порядка 1% ионов теряют один или два нейтрона и преобразуются [342] в позитрон-излучающие ионы углерода 11 или 10.

Использование описанного выше оборудования медико-технической части в пилотном Федеральном Центре ионной терапии позволит качественно подготовить медицинский и инженерный персонал пилотного центра на базе упомянутого выше центра МедАустрон. Благодаря этому обученный персонал сможет активно участвовать во вводе в эксплуатацию данного оборудования и, после запуска центра, сможет в кратчайшие сроки обеспечить лечение максимального количества пациентов.

Немаловажным является то, что упомянутое оборудование медико-технической части сертифицировано в Европе, что позволит при введении его в эксплуатацию не проводить клинические испытания, а ограничиться клинической апробацией. Последнее экономит много времени.

### *5.3 Обоснование количества и локализации федеральных центров ионной лучевой терапии*

Для расчета количества Федеральных центров необходимо рассчитать требуемое количество радиационных процедурных для лечения 36 000 пациентов ежегодно.

Для обоснования приняты следующие исходные условия.

1. Для расчета требуемого общего количества радиационных процедурных важным показателем является среднее количество процедур для лечения одного пациента. Вся история клинического применения ионной лучевой терапии сопровождается устойчивым снижением требуемого количества процедур. Это связано, прежде всего, с тем, что увеличивается количество фракций в ходе проведения одной процедуры. Так, например, в Национальном институте радиологических исследований в Японии немелкоклеточный рак легких I, II и III стадий в половине случаев лечится за одну процедуру [343] с излечиваемостью порядка 97%.

Опираясь на клинические результаты, полученные в центрах ионной терапии [344], примем для расчетов среднее количество процедур равным 12.

2. Продолжительность процедуры с учетом опыта работы в вышеупомянутом центре МедАустрон примем равной 20 минут.

3. С учетом необходимости ежегодного технического обслуживания Центров принимаем, что в году они работают по 250 дней. Режим работы двухсменный, по шесть часов каждая смена.

С учетом приведенных выше исходных условий получаем, что одна радиационная процедурная обеспечивает лечение порядка 1000 пациентов в год. Следовательно, для лечения пучками ионов ориентировочно **36 000 пациентов ежегодно требуется 36 радиационных процедурных.**

Определим оптимальное количество радиационных процедурных в Центре.

Суммарная средняя продолжительность непосредственно облучения одного пациента составляет в среднем четыре минуты, поэтому, исходя из длительности процедуры до 20 минут, число радиационных процедурных в Центре должно не превышать пяти. Однако учитывая, что при смене позиционирования пациента могут возникать задержки, то для исключения вынужденного «простоя» ускорителя **количество радиационных процедурных в одном Центре примем в количестве четыре.**

Исходя из того, что в каждом Центре будет по 4 радиационных процедурных, получаем **сеть Федеральных Центров ионной терапии в количестве 9 Центров.**

Выше уже было сказано, Центры целесообразно размещать по Федеральным Округам. Исходя из этого, необходимо иметь два Центра в Центральном Федеральном Округе и по одному в остальных Федеральных округах (рисунок 5.2).

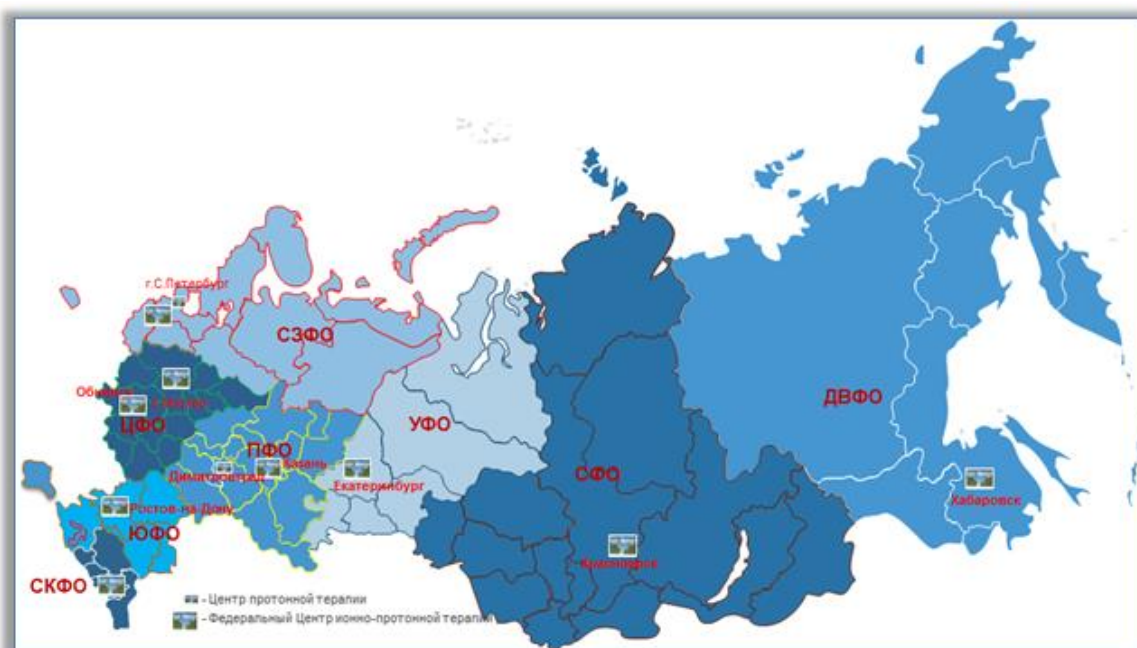


Рисунок 5.2 Предлагаемое распределение Федеральных Центров ионной терапии в России до 2035 года

Выбирая места локализации центров, нужно учитывать следующие моменты. Прежде всего, должна обеспечиваться транспортная доступность для пациентов в пределах соответствующего Федерального округа. Вторым моментом является то, что центр необходимо локализовать в непосредственной близости лечебно-профилактического учреждения онкологического профиля. И, наконец, при выборе населенного

пункта для локализации центра необходимо оптимизировать логистические цепочки доставки пациентов с точки зрения минимизации суммарной стоимости доставки всего планируемого ежегодного потока пациентов в соответствующий центр.

Чрезвычайно важным является выбор места локализации пилотного центра сети, так как этот центр должен стать головным центром, то есть ядром всей сети со следующими функциями:

- освоение и внедрение в центрах сети протоколов лечения;
- обеспечение финансирования деятельности центров сети;
- подготовка кадров для центров сети, в том числе в базовом ВУЗе;
- обеспечение потока пациентов во все центры сети;
- планирование технического обслуживания центров сети.

Сегодня с перечисленными задачами, по мнению автора, могут справиться три организации:

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, возможная локализация показана на рисунке 5.3);

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Калужская область, возможная локализация показана на рисунке 5.4);

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (г. Москва, возможная локализация показана на рисунке 5.5).

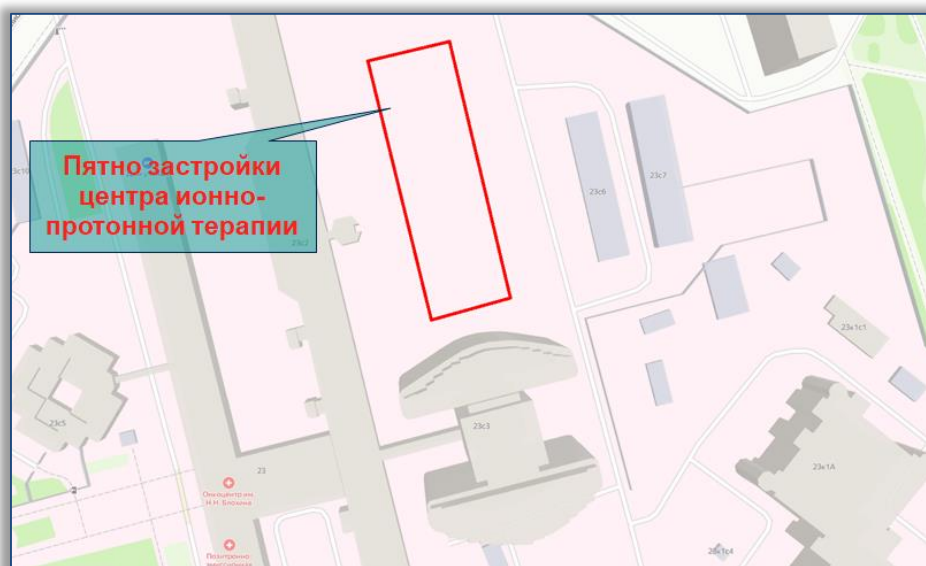


Рисунок 5.3 Локализация пилотного центра на территории ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» уже сегодня выполняет задачи координации онкологической помощи в пяти из восьми федеральных округов, что может стать базой для создания сети центров ионной лучевой терапии.

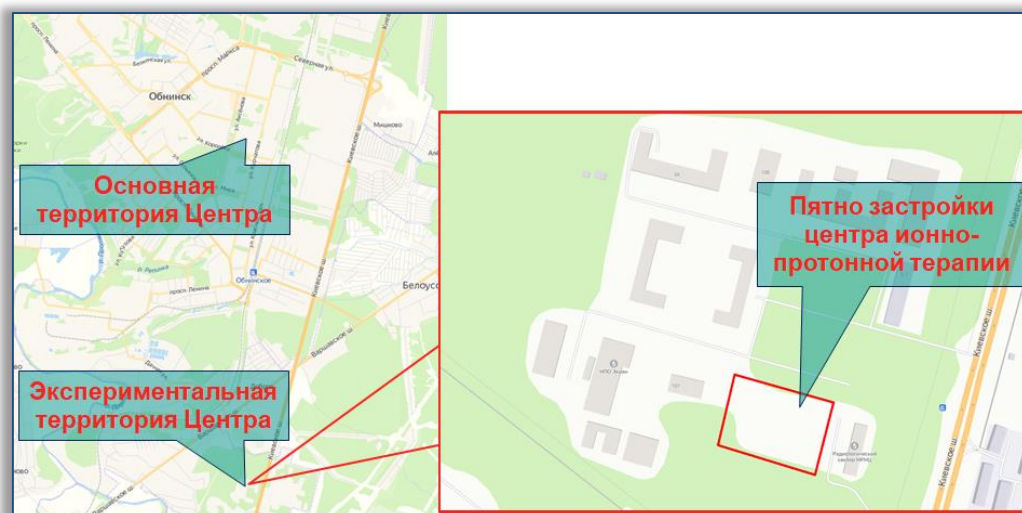


Рисунок 5.4 Локализация пилотного центра на территории МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба уже эксплуатируется установка протонной лучевой терапии, что является определенной кадровой базой для базового центра ионной терапии.

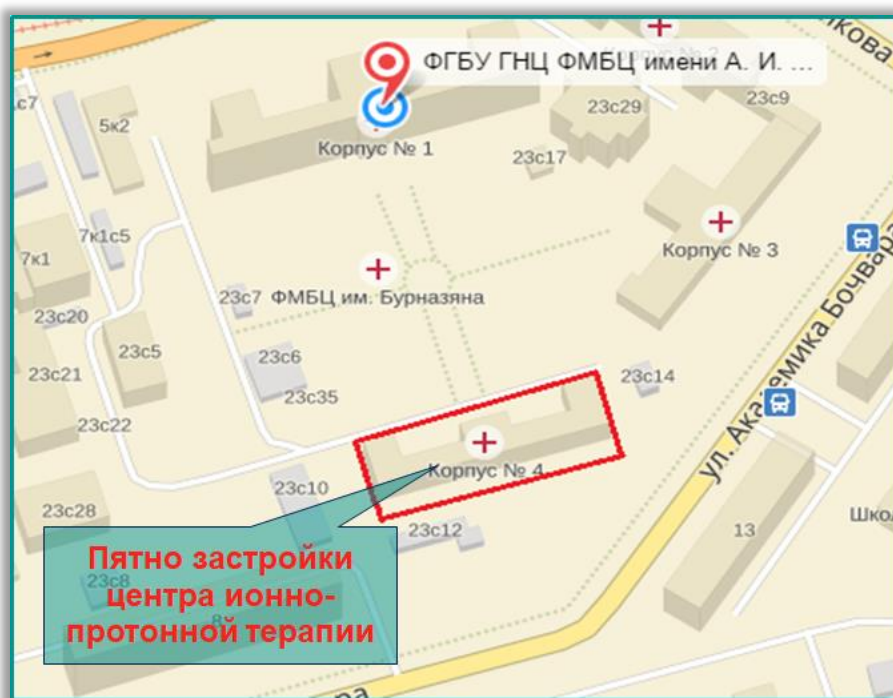


Рисунок 5.5 Локализация пилотного центра на территории ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

В составе ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России уже создан центр протонной терапии в г. Дмитровград. ЛПУ ФМБА России расположены в большинстве предпочтительных мест локализации ионных центров сети.

Все показанные выше возможные места локализации ранее согласовывались с руководителями всех трех организаций и окончательное принятие решение по локализации головного центра должно быть принято на уровне Минздрава России.

Чрезвычайно важным при реализации проекта создания сети центров ионной терапии является построение системы подготовки специалистов: врачей, медицинских физиков и дозиметристов. Должна быть жесткая корреляция программ обучения этих специалистов. Последнее возможно в том случае, если все эти специалисты будут готовиться в стенах одного учебного заведения.

Наиболее подходящим для решения задачи системной подготовки специалистов в интересах кадрового обеспечения Сети Федеральной центров ионной лучевой терапии является МГУ им. М.В. Ломоносова, так как здесь уже готовятся специалисты нужных специальностей и требуется только лишь доработать соответствующим образом программы обучения.

#### ***5.4 Определение источников финансирования лечения***

Финансово-экономическое моделирование показывает, что стоимость лечения одного пациента должна составлять не более 1,5 миллионов рублей.

Выше уже отмечалось, что целевой группой пациентов создаваемой сети являются пациенты с неоперабельными радиорезистентными новообразованиями. В среднем на каждого такого пациента с учетом стоимости препаратов тратится порядка 2 миллионов рублей.

Из сказанного вытекает, что при направлении пациента с неоперабельной радиорезистентной опухолью сразу на ионную лучевую терапию возможна экономия средств в объеме минимум 500 тысяч рублей.

Значит, государству не требуется изыскивать источники финансирования лечения пациентов, а только лишь создать систему, при которой средства, которые должны были пойти на лечение таких пациентов, попадут в соответствующий Федеральный Центр ионной терапии, а данный пациент будет направлен туда на лечение.

Помимо прочего, в ходе реализации проекта пилотного центра в России появится высоколиквидный экспортный продукт. Сегодня ряд государств с высокой степенью заинтересованности относятся к



строительству центров ионной терапии. Это стало бы дополнительным источником финансирования создания сети Федеральных центров ионной лучевой терапии.

Нельзя не коснуться еще одного экономического аспекта.

Статистика [4] говорит, что примерно 15 % онкобольных – люди в трудоспособном возрасте. Поэтому, принимая во внимание данные Росстата [345], по которым 83% трудового населения участвуют в создании ВВП, легко подсчитать, что один год функционирования только одного Федерального Центра ионной терапии обеспечит увеличение ВВП примерно на 1 миллиард рублей. И эта сумма ежегодно растет, так как растет количество излеченных заболевших в трудоспособном возрасте.

### ***5.5 Заключение***

Проект предполагается реализовать в рамках государственно-частного партнерства. Договор должен быть заключен между инвестором и Министерством здравоохранения России. По условиям договора каждый центр передается на баланс Министерства здравоохранения России после его ввода в эксплуатацию с учетом всех действующих нормативов. При передаче центра Министерство здравоохранения России компенсирует инвестору все понесенные последним финансовые затраты.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ И ПУБЛИКАЦИЙ

<sup>1</sup> Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI, IARC CancerBase No. 14, Edited by Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, Ferlay J, ISBN-13 (Database)

<sup>2</sup> МНИОИ им. П.А. Герцена, Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году, <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2019.pdf>

<sup>3</sup> <https://национальныепроекты.пф/news/pokazatel-onkologicheskoy-zabolevaemosti-v-rossii-za-2020-god-snizilsya-na-13-2>

<sup>4</sup> Федеральная служба государственной статистики России, Естественное движение населения в разрезе субъектов Российской Федерации за январь-декабрь 2020 года, [http://www.gks.ru/free\\_doc/2020/demo/edn12-16.htm](http://www.gks.ru/free_doc/2020/demo/edn12-16.htm)

<sup>5</sup> American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2020, <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2016.html>

<sup>6</sup> М.И. Давыдов, А.В. Голанов, С.В. Канаев, В.А. Костылев, Г.Г. Матякин, Ю.С. Мардынский, Г.А. Панышин, С.И. Ткачев, Е.В. Хмелевский, Т.В. Юрьева, Анализ состояния и концепция модернизации радиационной онкологии и медицинской физики в России. Вопросы онкологии. 2013, ТОМ 59, № 5

<sup>7</sup> Particle therapy facilities in operation (last update: Jan 2021), <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>

<sup>8</sup> Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Балакин В.Е., Галкин В.Н., Гоголин Д.В., Гордон К.Б., Каприн А.Д., Лепилина О.Г., Ульяненко С.Е., Хмелевский Е.В. Новые возможности для протонной терапии в России // Вопросы онкологии. - 2016, Т.62.№5. С.570-572.

<sup>9</sup> Proton and Heavy Ion Therapy: An overview : January 2017. Health Policy Advisory Committee on Technology.

<sup>10</sup> Hirohiko Tsujii. Overview of Carbon-ion Radiotherapy. Research Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, Inageku Anagawa 4-9-1, Chiba 263-8555, Japan

<sup>11</sup> Yves Lemoigne, Alessandra Caner. Radiotherapy and Brachytherapy. Springer Science & Business Media, 2009

<sup>12</sup> Успехи физических наук, том 186, № 8, Адронная лучевая терапия: история, статус, перспективы, Г.И. Кленов, В.С. Хорошков

<sup>13</sup> Martin, Andrew J. (2005-07-27). "Academy Papyrus to be Exhibited at the Metropolitan Museum of Art" (Press release). The New York Academy of Medicine. Archived from the original on November 27, 2010. Retrieved 2015-06-03.

<sup>14</sup> Lawrence, Christopher (2008). "Surgery". In Lerner, K.Lee; Lerner, Brenda Wilmoth. *Scientific Thought: In Context. In Context. 1*. Detroit: Gale. ISBN 978-1-4144-0299-4. LCCN 2007051972.

<sup>15</sup> Эволюция лечения рака: Хирургия. История рака. Пер. с англ. Н. Д. Фирсова (2016).

<sup>16</sup> Beck C: On external roentgen of internal structures (eventration treatment). *NY Med J* 1909:621-622

<sup>17</sup> Pack G.T., Livingston E.M.: *Treatment of cancer and allied diseases. Vol. 1*, Paul B. Hoeber, Inc., New York (1940)

<sup>18</sup> Абе Abe M. Intraoperative radiotherapy : past, present and future. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984 ; 10 : 1987-90

<sup>19</sup> Saunders, D.M., Capt. USN (September 1967). "The Bari Incident". *United States Naval Institute Proceedings*. Annapolis: United States Naval Institute.

<sup>20</sup> Orange, Vincent (1992) [1st pub. London: Methuen 1990]. *Coningham: a biography of Air Marshal Sir Arthur Coningham*. Washington: Center for Air Force History. ISBN 0-413-14580-8.

<sup>21</sup> *Disaster at Bari*, Glenn B. Infield, 1967 ISBN 978-0450026591

<sup>22</sup> Weisse, Allen B. (1991). *Medical Odysseys: The Different and Sometimes Unexpected Pathways to Twentieth-Century Medical Discoveries*. Rutgers University Press. p. 127. ISBN 0-8135-1616-1

<sup>23</sup> Fenn JE; Udelsman R (March 2011). "First Use of Intravenous Chemotherapy Cancer Treatment: Rectifying the Record". *J Am Coll Surg*. 212 (3): 413–417. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.10.018. PMID 21247779

<sup>24</sup> Consolidative proton therapy after chemotherapy for patients with Hodgkin lymphoma. Hoppe BS, Hill-Kayser CE, Tseng YD, Flampouri S, Elmongy HM, Cahlon O, Mendenhall NP, Maity A, McGee LA, Plastaras JP. *Ann Oncol*. 2017 Sep 1;28(9):2179-2184. doi: 10.1093/annonc/mdx287

<sup>25</sup> *Mining and Selling Radium and Uranium*, Roger F. Robison, Springer; 2015 edition (December 2, 2014)

<sup>26</sup> Eirik Malinen, History of the medical use of ionizing radiation, Department of Physics, University of Oslo, <http://www.uio.no/studier/emner/matnat/fys/FYS-KJM4710/h13/materiell/history.pdf>, p. 2

<sup>27</sup> X-rays and radium in treatment of diseases of the skin. MacKee, George Miller (1921). Lea & Febier.

<sup>28</sup> Eirik Malinen, History of the medical use of ionizing radiation, Department of Physics, University of Oslo, <http://www.uio.no/studier/emner/matnat/fys/FYS-KJM4710/h13/materiell/history.pdf>, p. 3

<sup>29</sup> Priority for radium therapy of benign conditions and cancer, R.F. Mould, MSc PhD, Current Oncology, 2007, Jun.

<sup>30</sup> Osama Mohamad, Brock J. Sishc, Janapriya Saha, Arnold Pompos, Asal Rahimi, Michael D. Story, Anthony J. Davis and D.W. Nathan Kim. Carbon Ion Radiotherapy: A Review of Clinical Experiences and Preclinical Research, with an Emphasis on DNA Damage/Repair. Cancers 2017, 9, 66. [www.mdpi.com/journal/cancers](http://www.mdpi.com/journal/cancers)

<sup>31</sup> Clinical advantages of carbon-ion radiotherapy, Hirohiko Tsujii, Tadashi Kamada, Masayuki Baba, Hiroshi Tsuji, Hirotoshi Kato, Shingo Kato, Shigeru Yamada, Shigeo Yasuda, Takeshi Yanagi, Hiroyuki Kato, Ryusuke Hara, Naotaka Yamamoto and Junetsu Mizoe, Research Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, Inage-ku, Anagawa 4-9-1, Chiba-shi, Chiba 263-8555, Japan

<sup>32</sup> Medical Applications of Accelerated Ions, Wilma K. Weyrather, Gesellschaft fuer Schwerionenforschung, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt, Germany

<sup>33</sup> Структурные и динамические аспекты функционирования днк-*n*-гликозилаз в процессе эксцизионной репарации оснований ДНК, Жарков Дмитрий Олегович, Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук, Новосибирск — 2008

<sup>34</sup> Е.А.Красавин, Проблема ОБЭ и репарация ДНК. М.:Энергоатомиздат, 1989, 193 с.

<sup>35</sup> С.Е. Бреслер и др., Радиобиология, 1081, т.21.с.169-182.

<sup>36</sup> Michalik V. Model of DNA damage induced by radiations of various qualities. - Int. J. Radiat. Biol., 1992, v.62, p.9-20.

<sup>37</sup> Fox and McNally, 1988 *Int. J. Radiat. Biol.*, 1990, v.57, p.513-522. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1988, v.54, p. 1021 - 1030.; Peak et al. ,*Int. J. Radiat. Biol.*, 1991, v.60, p.891-898.

<sup>38</sup> Генофонд человека, механизмы сохранения. Мутации и мутагены. Восстановительные системы клетки и репарация ДНК. Учебно-методическое пособие для студентов и врачей, В.В. Шахтарин, Г.Р. Мутовин, Л.Ф. Марченко и С.С. Жилина, Кафедра клинической генетики педиатрического факультета с курсами клинической генетики и нейрогенетики ФУВ РГМУ, г.Москва

<sup>39</sup> Porter, S.E., P.W. Greenwell, K.B. Ritchie et al. The DNA-binding protein Hdf1p (a putative Ku homologue) is required for maintaining normal telomere length in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nucleic Acids Res.* 24: 582-585 (1996).

<sup>40</sup> C. von Sonntag, *The Chemical Basis of Radiation Biology* (Taylor and Francis, London, 1987); D. Michael and P. O'Neill, *Science* 287 1603 (2000).

<sup>41</sup> W. Friedland, P. Bernhardt, P. Jacob et al., *Radiat. Prot. Dosim.* 99 99 (2002)

<sup>42</sup> Биологическое действие ионизирующих излучений. М.Г. Давыдов, уч.пособие, Ростов-На-Дону, 2007. <http://phys.rsu.ru/web/students/RadSec/bio.pdf>

<sup>43</sup> Радиационная гигиена: учеб. для вузов / Л. А. Ильин, В. Ф. Кириллов, И. П. Коренков. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 384 с.

<sup>44</sup> Alpen EL: *Radiation biophysics*. Academic Press, San Diego, second edition (1998)

<sup>45</sup> Alpen EL: *Radiation biophysics*. Academic Press, San Diego, second edition (1998); Chatterjee A, Holley WR: Computer simulation of initial events in the biochemical mechanisms of DNA damage. *Adv. Radiation Biol.* 17, 181–226 (1993)

<sup>46</sup> Steven G. Swarts, David C. Gilbert, Kiran K. Sharma, Yuriy Razskazovskiy, Shubhadeep Purkayastha, Katerina A. Naumenko, and William A. Bernhard. Mechanisms of Direct Radiation Damage in DNA, Based on a Study of the Yields of Base Damage, Deoxyribose Damage, and Trapped Radicals in d(GCACGCGTGC)<sub>2</sub>. *Radiat Res.* 2007 Sep; 168(3): 367–381.

<sup>47</sup> Becker D, Sevilla MD. The chemical consequences of radiation damage to DNA. *Adv Radiat Biol.* 1993;17:121–180.

<sup>48</sup> Milano M.T., Bernhard WA. The influence of packing on free radical yields in solid-state DNA: Film compared to lyophilized frozen solution. *Radiat Res.* 1999;152:196–201.

<sup>49</sup> Hahn R. A. contribution to radiotherapy. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* 1904;8:120–121.

<sup>50</sup> Schwarz G. Ueber Desensibilisierung gegen rontgen- und radiumstrahlen. *Munchener Medizinische Wochenschrift.* 1909;24:1–2.

<sup>51</sup> Crabtree HG, Cramer W: The action of radium on cancer cells. II. Some factors determining the susceptibility of cancer cells to radium. *Proc R Soc Lond (Biol)* 113:238-250, 1933.

<sup>52</sup> Gray LH, Conger AD, Ebert M, Hornsey S, Scott OCA. *Br J Radiol.* 1953;26:638–648.; Thomlinson RH, Gray LH. *Br J Cancer.* 1955;11:539–549.; Gray LH. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1961;85:803–815.

<sup>53</sup> Sara Rockwell, Iwona T Dobrucki, Eugene Y. Kim, S. Tucker Marrison, and Van Thuc Vu. Hypoxia and radiation therapy: Past history, ongoing research, and future promise/. *Curr Mol Med.* 2009 May; 9(4): 442–458.

<sup>54</sup> Moulder J.E., Rockwell S. Hypoxic fractions of solid tumors: experimental techniques, methods of analysis, and a survey of existing data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1984 May;10(5):695-712.

<sup>55</sup> Moulder J.E., Rockwell S. Tumor hypoxia: its impact on cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev.* 1987;5(4):313-41.

<sup>56</sup> Fischer J.J., Rockwell S., Martin D.F. Perfluorochemicals and hyperbaric oxygen in radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986 Jan;12(1):95-102.

<sup>57</sup> Kaanders J.H., Bussink J., van der Kogel A.J. ARCON: a novel biology-based approach in radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2002 Dec;3(12):728-37.

<sup>58</sup> Hoogsteen I.J., Pop L.A., Marres H.A., Merckx M.A., van den Hoogen F.J., van der Kogel A.J., Kaanders J.H. Oxygen-modifying treatment with ARCON reduces the prognostic significance of hemoglobin in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jan 1;64(1):83-9. Epub 2005 Oct 5.

<sup>59</sup> Spahn D.R., Kocian R. Artificial O<sub>2</sub> carriers: status in 2005. *Curr Pharm Des.* 2005;11(31):4099-114.

<sup>60</sup> Ness P.M., Cushing M.M. Oxygen therapeutics: pursuit of an alternative to the donor red blood cell. *Arch Pathol Lab Med.* 2007 May;131(5):734-41.

<sup>61</sup> Kim H.W., Greenburg A.G.. Toward 21st century blood component replacement therapeutics: artificial oxygen carriers, platelet substitutes, recombinant clotting factors, and others. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 2006;34(6):537-50.

<sup>62</sup> Chang T.M. Evolution of artificial cells using nanobiotechnology of hemoglobin based RBC blood substitute as an example. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 2006;34(6):551-66.

<sup>63</sup> Biaglow J., Dewhirst M., Leeper D., Burd R., Tuttle S. Factors controlling oxygen utilization. *Adv Exp Med Biol.* 2005;566:317-23.

<sup>64</sup> Kirkpatrick J.P., Brizel D.M., Dewhirst M.W. A mathematical model of tumor oxygen and glucose mass transport and metabolism with complex reaction kinetics. *Radiat Res.* 2003 Mar;159(3):336-44.

<sup>65</sup> Wardman P. Chemical radiosensitizers for use in radiotherapy *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007 Aug;19(6):397-417. Epub 2007 May 2.

<sup>66</sup> Moulder J.E., Dutreix J., Rockwell S., Siemann D.W. Applicability of animal tumor data to cancer therapy in humans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988 May;14(5):913-27.

<sup>67</sup> Rockwell S. Use of hypoxia-directed drugs in the therapy of solid tumors. *Semin Oncol.* 1992 Aug;19(4 Suppl 11):29-40.

<sup>68</sup> Lin A.J., Pardini R.S., Cosby L.A., Lillis B.J., Shansky C.W., Sartorelli A.C. Potential bioreductive alkylating agents. 2. Antitumor effect and biochemical studies of naphthoquinone derivatives. *J Med Chem.* 1973 Nov;16(11):1268-71.

<sup>69</sup> Palom Y, Suresh Kumar G, Tang LQ, Paz MM, Musser SM, Rockwell S, Tomasz M. Relative toxicities of DNA cross-links and monoadducts: new insights from studies of decarbamoyl mitomycin C and mitomycin C. *Chem Res Toxicol.* 2002 Nov;15(11):1398-406.

<sup>70</sup> Joseph G.Rajendran, Kenneth A. Krohn. PET Imaging for Tumor Hypoxia: Characterizing the Tumor and Guiding Treatment. *Positron Emission Tomography Clinical Practice*, pp 359-374

<sup>71</sup> Fengsheng Li, Kunming Zhou, Ling Gao, Bin Zhang, Wei Li, Weijuan Yan, Xiujun Song, Huijie Yu, Sinian Wang, Nan Yu, and Qisheng Jiang. *Oncol Lett.* Radiation induces the generation of cancer stem cells: A novel mechanism for cancer radioresistance. 2016 Nov; 12(5): 3059–3065. Published online 2016 Sep 12. doi: 10.3892/ol.2016.5124 PMID: PMC5103903

<sup>72</sup> Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, Minden M, Paterson B, Caligiuri MA, Dick JE. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature*. 1994;367:645–648. doi: 10.1038/367645a0.

<sup>73</sup> [http://tayabeixo.org/biografias/jul\\_1q/jul\\_1q.htm](http://tayabeixo.org/biografias/jul_1q/jul_1q.htm)

<sup>74</sup> LaVerne, J. A., Yoshida, H. 1993. Production of the hydrated electron in the radiolysis of water with helium ions. *J. Phys. Chem.* 97: 10720–10724.

<sup>75</sup> LaVerne J.A., Pimblott S. M. Yields of hydroxyl radical and hydrated electron scavenging reactions in aqueous solutions of biological interest. 1993 *Radiat. Res.* 135 16-23

<sup>76</sup> Jay A. LaVerne, Simon M. Pimblott Scavenger and time dependences of radicals and molecular products in the electron radiolysis of water: examination of experiments and models. *J. Phys. Chem.*, 1991, 95 (8), pp 3196–3206

<sup>77</sup> LaVerne J.A. The production of OH radicals in the radiolysis of water with 4He ions. *Radiat Res.* 1989 May;118(2):201-10.

<sup>78</sup> C. Ruehlicke, D. Schneider, M. Schneider, R.D. DuBois, R. Balhorn, “Protein. fragmentation due to slow highly charged ion impact”, *Nanotechnology* 9 (1998) 251–256.

<sup>79</sup> Schmidt-Böcking H., Ramm U., Kraft G., Ullrich J., Berg H., Kelbch C., Olson R.E., DuBois R., Hagmann S., Jiazhen F. Delta-electron emission in fast heavy ion atom collisions. *Adv Space Res.* 1992;12(2-3):7-15.

<sup>80</sup> Е.А.Красавин, Проблема ОБЭ и репарация ДНК. М.:Энергоатомиздат, 1989, 193 с.

<sup>81</sup> Е.А.Красавин, С.Козубек. Мутагенное действие излучений с разной ЛПЭ. М.:Энергоатомиздат, 1991, 183 с.

<sup>82</sup> Michalik V. Model of DNA damage induced by radiations of various qualities. - *Int. J. Radiat. Biol.*, 1992, v.62, p.9-20.

<sup>83</sup> M.Krämer, G.Kraft: Calculations of heavy-ion track structure *Radiat Environ Biophys* (1994) 33:91-109.

<sup>84</sup> M. Kraemer and M. Durante, Ion beam transport calculations and treatment plans in particle therapy, *Biophysics*, GSI Helmholtzzentrum fuer Schwerionenforschung GmbH, Planckstr. 1, 64291 Darmstadt, Germany  
Received 15 December 2009 / Received in final form 1st March 2010  
Published online 30 March 2010 – © EDP Sciences, Societ`a Italiana di Fisica, Springer-Verlag 2010



<sup>85</sup> G. Laczko, V. Dangendorf, K. Tittelmeier, Heavy ion track structure imaging, PTB – Braunschweig, D. Schardt, M. Krämer, G. Kraft ; GSI - Darmstadt

<sup>86</sup> Ю.М.Широков, Н.П.Юдин, Общий курс физики, Ядерная физика, изд.2, Москва, 1980

<sup>87</sup> Dose Reporting in Ion Beam Therapy, Proceedings of a meeting organized jointly by the International Atomic Energy Agency and the International Commission on Radiation Units and Measurements, Inc. and held in Ohio, United States of America, 18–20 March 2006

<sup>88</sup> Радиобиологические исследования в ОИЯИ / Сост. Е. А. Красавин, А. В. Борейко, Н. А. Колтовая, Р. Д. Говорун, О. В. Комова, Г. Н. Тимошенко; Под общ. ред. чл.-корр. РАН Е. А. Красавина; Пер. С. С. Неговелова. — Дубна: ОИЯИ, 2015. — 182 с., 26 с. фото.

<sup>89</sup> В. Н. Чаусов, А. В. Борейко, Е. А. Красавин, А. В. Можаяева, И. И. Равначка, С. И. Тиунчик, В. А. Тронов. Закономерности индукции и репарации двунитевых разрывов ДНК в лимфоцитах человека при действии ускоренных тяжелых ионов различных энергий; журнал «Радиационная биология. Радиоэкология»

<sup>90</sup> G.Kraft, M.Krämer, M.Scholz. LET, track structure and models. A review. *Radiat Environ Biophys.* 1992; 31 (3):161-80

<sup>91</sup> Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E: Radioactive iodine therapy: effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. *JAMA* 1946; 132: 838

<sup>92</sup> История появления терапии радиоактивным йодом. Румянцев П.О., Коренев С.В. “Клиническая и экспериментальная тиреоидология”, 2015

<sup>93</sup> Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E: Radioactive iodine therapy: effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. *JAMA* 1946; 132: 838

<sup>94</sup> Siegel E. The beginnings of radioiodine therapy of metastatic thyroid carcinoma: a memoir of Samuel M. Seidlin, M. D. (1895-1955) and his celebrated patient. *In: Cancer Biother Radiopharm.* 14, Nr. 2, April 1999, S. 71–9. doi:10.1089/cbr.1999.14.71

<sup>95</sup> Давыдов М.И., Голанов А.В., Канаев С.В., Корсунский В.Н., Костылев В.А., Матякин Г.Г., Мардынский Ю.С., Наркевич Б.Я., Панышин Г.А., Сергиенко В.Б., Ткачев С.И., Хмелевский Е.В., Юрьева Т.В. Анализ состояния и концепция модернизации радиационной онкологии, ядерной медицины и медицинской физики в России (краткое изложение). *Радиационная онкология и ядерная медицина.* 2013. № 1.

- <sup>96</sup> A history of boron neutron capture therapy of brain tumours postulation of a brain radiation dose tolerance limit by Daniel N., Slatkin. *Brain* (1991), 114, 1609-1629
- <sup>97</sup> Hiroyuki Nakamura. Cancer Therapy: A new horizon. Newsletter of Japanese society of neutron capture therapy. 1 may 2016
- <sup>98</sup> Сергей Юрьевич Таскаев. Бор-нейтрон захватная терапия: на финишной прямой. «Наука из первых рук» №5-6 (71-72). 2016
- <sup>99</sup> Danlos H, Bloch P. Note sur le traitement du lupus érythémateux par des applications du radium. *Ann Dermatol Syphilog.* 1901
- <sup>100</sup> Baskerville C. Radium and Radio-active Substances. Their Application Especially to Medicine Philadelphia: Williams, Brown & Earle; 1905.
- <sup>101</sup> Brachytherapy until 1903: questions of priority, Frederick S. Litten, <http://litten.de/fulltext/brachy.pdf>, 9 November 2015
- <sup>102</sup> <https://www.genescancercareqld.com.au/news/151-cutaneous-brachytherapy-with-a-valencia-applicator>
- <sup>103</sup> [http://nuclphys.sinp.msu.ru/nuc\\_techn/med/isotopes.htm](http://nuclphys.sinp.msu.ru/nuc_techn/med/isotopes.htm)
- <sup>104</sup> Priority for radium therapy of benign conditions and cancer, R.F. Mould, MSc PhD, *Current Oncology*, 2007, Jun.
- <sup>105</sup> Brachytherapy until 1903: questions of priority, Frederick S. Litten, <http://litten.de/fulltext/brachy.pdf>, 9 November 2015
- <sup>106</sup> Wickham L, Degrais P. Radium as Employed in the Treatment of Cancer, Angiomata, Keloids, Local Tuberculosis and Other Affectations. New York: Paul B. Hoeber; 1913.
- <sup>107</sup> <https://www.foxchase.org/clinical-care/conditions/prostate-cancer/treatment/radiation-therapy/brachytherapy>
- <sup>108</sup> [http://nuclphys.sinp.msu.ru/nuc\\_techn/med/isotopes.htm](http://nuclphys.sinp.msu.ru/nuc_techn/med/isotopes.htm)
- <sup>109</sup> Delsaux, V: Note préliminaire sur le traitement du lupus des premières voies aériennes par le radium. In: *La presse oto-laryngologique Belge* 2, 456–62 (1903).
- <sup>110</sup> Cleaves, MA: Radium: With a preliminary note on radium rays in the treatment of cancer. In: *Medical Record* 64, 601–6 (1903).
- <sup>111</sup> <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/brachytherapy/multimedia/intracavity-brachytherapy/img-20006361>

<sup>112</sup> <https://www.medgadget.com/2018/02/the-world-brachytherapy-market-exclusive-cagr-of-10-9-sparkling-growth-rate-and-revenue-by-2027.html>

<sup>113</sup> Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 30.09.2010 № ФСР 2010/08891

<sup>114</sup> <https://medvestnik.com/allnews/wnews/10573-unikalnyy-apparat-dlya-lecheniya-onkologicheskikh-zabolevaniy-nachal-svoyu-rabotu.html>

<sup>115</sup> Э.И. Кэбин. Ядерная медицина.  
[http://nuclphys.sinp.msu.ru/nuc\\_techn/med/](http://nuclphys.sinp.msu.ru/nuc_techn/med/)

<sup>116</sup> Eirik Malinen, History of the medical use of ionizing radiation, Department of Physics, University of Oslo, <http://www.uio.no/studier/emner/matnat/fys/FYS-KJM4710/h13/materiell/history.pdf>, p. 2

<sup>117</sup> <https://xstrahl.com/ru/medical/xstrahl-300/>

<sup>118</sup> Лесли Гровс. «Теперь об этом можно рассказать» / Сокращенный перевод с английского О. П. Бегучева. Предисловие и редакция кандидата военных наук В. В. Ларионова. — М.: Государственное издательство литературы в области атомной науки и техники (Атомиздат), 1964.

<sup>119</sup> Роберт Юнг. Ярче тысячи солнц: Повествование об ученых-атомниках = Brighter than a Thousand Suns: A Personal History of the Atomic Scientists / сокращённый перевод с англ. В. Н. Дурнева. — М.: Атомиздат, 1961. — 280 с. — 100 000 экз.

<sup>120</sup> Anne C. Fitzpatrick: Igniting the Light Elements: The Los Alamos Thermonuclear Weapon Project, 1942-1952 (ISBN 128882498X)

<sup>121</sup> Saskatchewan Archives Board, R-A11320(4)

<sup>122</sup> [https://www.tadviser.ru/index.php/Файл:Leksell\\_Gamma\\_Knife\\_Icon\\_-\\_Elekta.jpg](https://www.tadviser.ru/index.php/Файл:Leksell_Gamma_Knife_Icon_-_Elekta.jpg)

<sup>123</sup> Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain // Acta Chir Scand. — 1951. — Т. 102. — С. 316—319.

<sup>124</sup> Lunsford LD. Lars Leksell. Notes at the side of a raconteur // Stereotact Funct Neurosurg. — 1996—1997. — Т. 67. — С. 153—168. — PMID 9311073.

<sup>125</sup> David I Thwaites and John B Tuohy. Back to the future: the history and development of the clinical linear ac-celerator. Physics in medicine and biology 51 (2006) R343–R362

<sup>126</sup> Григорий Трубников. История ускорителей атомных ядер. [http://www.nanometer.ru/2015/07/30/postnauka\\_464935.html](http://www.nanometer.ru/2015/07/30/postnauka_464935.html)

<sup>127</sup> P. Howard-Flanders (1954) The Development of the Linear Accelerator as a Clinical Instrument, *Acta Radiologica*, 41:sup116, 649-655, DOI: 10.3109/00016925409177244

<sup>128</sup> <http://www.niiefa.spb.su/site/left/accelerat/electrons/therapy/el-lus6m/?lang=ru>

<sup>129</sup> [https://everipedia.org/wiki/lang\\_en/John\\_R.\\_Adler](https://everipedia.org/wiki/lang_en/John_R._Adler)

<sup>130</sup> "Radiosurgery/Cyberknife". Stanford School of Medicine. Archived from the original on 3 September 2007. Retrieved 8 February 2019.

<sup>131</sup> Stereotactic Body Radiation Therapy Simon S. Lo, Bin S. Teh, Jiade J. Lu, Tracey E. Schefter, Springer Science & Business Media, 28 aug. 2012 y.

<sup>132</sup> Iris C. Gibbs. History of Cyberknife™ Radiosurgery: How 2 Decades of Image-guided Precision have shaped radiosurgery. Stanford University.

<sup>133</sup> Ernest Lawrence's Cyclotron: Invention for the Ages, Berkeley Lab, Science Article Archive

<sup>134</sup> Wilson R.R. Radiological use of fast protons. *Radiology*. 1946 Nov;47(5):487-91. PMID:20274616 DOI:10.1148/47.5.487

<sup>135</sup> Tobias, C. A.; Lawrence, J. H.; Lyman, J.; Born, J. L.; Gottschalk, A.; Linfoot, J.; McDonald, J. Progress report on pituitary irradiation. In: Haley, T. J., Snider, R. S., eds. Response of the nervous system to ionizing irradiation. New York, NY: Little, Brown & Co., 1964:19-35.

<sup>136</sup> <https://www.history.com/topics/world-war-ii/the-manhattan-project>

<sup>137</sup> Graffman, S.; Jung, B. Clinical trials in radiotherapy and the merits of high energy protons. *Acta. Radiol. Ther. Phys. Biol.* 9:1023; 1970.

<sup>138</sup> Kjellberg, R. N.; Shintani, A.; Frantz, A. G.; Kliman, B. Proton-beam therapy in acromegaly. *New Eng. J. Med.* 309: 689-695; 1968.

<sup>139</sup> James M. Slater, M.D., Facr, John O. Archambeau, M.D., Daniel W. Miller, Ph.D., Michael I. Notarus, William Preston, Ed.D., and Jerry D. Slater, M.D. The proton treatment center at loma linda university medical center: rationale for and description of its development. In, *J. Radiation Oncology Bid. Phys.* Vol. 22. pp. 383-389

<sup>140</sup> <https://news.llu.edu/patient-care/memorial-james-m-slater-pioneer-of-proton-therapy-transformed-cancer-treatment>

<sup>141</sup> <http://jinrmag.jinr.ru/2017/49/te49.htm>

- <sup>142</sup> <http://mtk.jinr.ru/>
- <sup>143</sup> Particle therapy facilities in operation (last update: March 2018), <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>
- <sup>144</sup> [https://www.researchgate.net/figure/Drawing-of-the-heavy-ion-gantry-at-the-HIT-including-mechanics-beam-line-components-and\\_fig2\\_268428969](https://www.researchgate.net/figure/Drawing-of-the-heavy-ion-gantry-at-the-HIT-including-mechanics-beam-line-components-and_fig2_268428969)
- <sup>145</sup> Osama Mohamad, Hirokazu Makishima, Tadashi Kamada/ Evolution of Carbon Ion Radiotherapy at the National Institute of Radiological Sciences in Japan. *Cancers* 2018, 10(3), 66; <https://doi.org/10.3390/cancers10030066>
- <sup>146</sup> Kitagawa, A; Fujita, T; Goto, A; Hattori, T; Hamano, T; Hojo, S; Honma, T; Imaseki, H; Katagiri, K; Muramatsu, M; Sakamoto, Y; Sekiguchi, M; Suda, M; Sugiura, A; Suyu, N (2012). "Status of ion sources at National Institute of Radiological Sciences". *Review of Scientific Instruments*. 83 (2): 02A332. doi:10.1063/1.3670742. PMID 22380179.
- <sup>147</sup> <https://www.gsi.de/start/aktuelles>
- <sup>148</sup> Osama Mohamad, Hirokazu Makishima, Tadashi Kamada. Evolution of Carbon Ion Radiotherapy at the National Institute of Radiological Sciences in Japan. *Cancers (Basel)*. 2018 Mar; 10(3): 66. Published online 2018 Mar 6. doi: 10.3390/cancers10030066. PMID: 29509684
- <sup>149</sup> R. Fuchs, U. Weinrich, GSI, Darmstadt, Germany E. Sust, MT Mechatronics, Mainz, Germany. Assembly of the carbon beam gantry at the heidelberg ion therapy (HIT) accelerator. Proceedings of EPAC08, Genoa, Italy.
- <sup>150</sup> <https://www.global.toshiba/ww/news/corporate/2013/08/pr0201.html>
- <sup>151</sup> V. Lazarev, O. Chubarov, S. Emhofer, G. Franzini, S. Göller, A. Robin, H. Rohdjeß, A. Rottenbach, A. Sauer, R. Schedler, B. Steiner, J. Tacke, T. Uhl, P. Urschütz, D. B. Thorn, O. Wilhelmi, Siemens AG, Erlangen Germany H.K. Andersen, M. Budde, F. Bødker, J.S. Gretlund, H.B. Jeppesen, C.V. Nielsen, C.G. Pedersen, K.T. Therkildsen, S.V. Weber, Siemens A/S, Jyllinge, Denmark. Technical overview of the siemens particle therapy\* accelerator, Proceedings of IPAC2011, San Sebastián, Spain THPS066
- <sup>152</sup> Peter Urschütz. Status of the Siemens IONTRIS Particle Therapy Systems: Marburg, Kiel and Shanghai; Siemens AG 2011, Healthcare Sector, Particle Therapy
- <sup>153</sup> Prokopovich, D. (2014). International Carbon Ion Therapy Treatment Modalities: How to Use an Accelerator to Treat Cancer.

<sup>154</sup> Stephan Emhofer, Henrik K. Andersen, Michael Budde, Franz Bødker, Oleg Chubarov, Jesper S. Gretlund, Ingo Hollenborgx, Henrik B. Jeppesen, Carl Kleffnerx, Vitali Lazarevx, Michael Maiernx, Carsten V. Nielsen, Christian G. Pedersen, Heiko Rohdjeßx, Bernhard Schlittx, Thomas Sieberx, Bastian Steinerx, Kasper T. Therkildsen, Peter Urschützx, Søren Vinter Weber, Latest commissioning results of the siemens particle therapy\* RFQ, TUP054 Proceedings of Linear Accelerator Conference LINAC2010, Tsukuba, Japan.

<sup>155</sup> A. Kitagawa, T. Fujita, M. Muramatsu, S. Biri, A. G. Drentje, Review on heavy ion radiotherapy facilities and related ion sources (invited), Review of Scientific Instruments 81, 02B909 (2010); <https://doi.org/10.1063/1.3268510>

<sup>156</sup> Claude Lyneis LBNL, ECR Ion Sources-Past, Present and Future, 4/18/2014 Columbia University

<sup>157</sup> <https://www.pantchnik.com/wp-content/uploads/2020/07/Supernano-gan.pdf>

<sup>158</sup> G. Ciavola, S. Gammino, L. Celona, F. Maimone, A. Galatà, Legnaro, M. Pullia, R. Monferrato, C. Bieth, W. Bougy, G. Gaubert, O. Tasset, Commissioning of the ECR ion sources at CNAO facility, Proceedings of EPAC08, Genoa, Italy

<sup>159</sup> H.W.Zhao, L.T.Sun, J.W.Guo, W.H.Zhang, W.Lu, W.Wu, B.M.Wu, G.Sabb, M. Juchno, A.Hafalia, E.Ravaioli, D.Z.Xie, Superconducting ECR ion source: From 24-28 GHz SECRAL to 45 GHz fourth generation ECR, Review of Scientific Instruments 89, 052301 (2018); <https://doi.org/10.1063/1.5017479>

<sup>160</sup> Jianjun Chang, Y. J. Yuan, Wei Zhang, Shi An, Control System for Superconducting Electron Cyclotron Resonance Ion Source with Advanced Design in Lanzhou II, August 2018, IOP Conference Series Materials Science and Engineering 381(1):012183, DOI:10.1088/1757-899X/381/1/012183

<sup>161</sup> Donets E. D. et al. // Rev. Sci. Instr. 2000. V. 71, No. 2, Part II. P. 896.

<sup>162</sup> Donets D. E. et al. // IPAC'10, Kyoto, Japan, 2010. THPEC067.

<sup>163</sup> A.M. Lombardi, Overview of Linacs, Proceedings of the CAS-CERN Accelerator School: Accelerators for Medical Applications, Vosendorf, Austria, 26 May-5 June 2015, edited by R. Bailey, CERN Yellow Reports: School Proceedings, Vol. 1/2017, CERN-2017-004-SP (CERN, Geneva, 2017)

<sup>164</sup> R. Wideröe, Über ein neues Prinzip zur Herstellung hoher Spannungen, Archiv für Elektrotechnik (in German) 21 (1928) 387. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01656341>

<sup>165</sup> G. Ising, Prinzip Einer Methode Zur Herstellung Von Kanalstrahlen Hoher Voltzahl. Arkiv for matematik, astronomi och fysik (in German) 18 (1928) 1.

<sup>166</sup> E.O Lawrence and D. H. Sloan. Production of heavy high speed ions without the use of high voltages. Phys. Rev., 38 (1931) 2021.

<sup>167</sup> L.W. Alvarez, Berkeley Proton Linear Accelerator, Radiation Laboratory, University of California, Berkeley (October 13, 1953).

<sup>168</sup> <https://fayllar.org/weve-seen-a-number-of-examples-of-technology-transfer-in-parti.html>

<sup>169</sup> S. Minaev, U. Ratzinger, B. Schlitt, “APF or KONUS drift tube structures for medical synchrotron injectors – a comparison”, Proceedings of the 1999 Particle Accelerator Conference, New York, 1999, pp.3555-3557.

<sup>170</sup> S. Yamada et al, “Injector System of HIMAC”, Proceedings of the 1990 Linear Accelerator Conference, LANL, 1990, pp. 593-595.

<sup>171</sup> Е.А. Савин, Н.П. Собенин, Бипериодическая ускоряющая структура с внутренними ячейками связи с повышенным коэффициентом связи, Журнал технической физики, 2013, том 83, вып. 5

<sup>172</sup> R.H. Stokes and T.P. Wangler, Radio Frequency Quadrupoles and their applications, Annual Review of Nuclear and Particle Science **38** (1988) 97 1989. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.ns.38.120188.000525>

<sup>173</sup> K.R. Crandall, R.H. Stokes and T.P. Wangler, RF quadrupole beam dynamics design study, Proc. Linear Accelerator Conference, Montauk, 1979, p. 205.

<sup>174</sup> M. Weiss, Radio frequency quadrupole, in Proceedings of the CAS-CERN Accelerator School: Accelerator Physics, Aarhus, Denmark, 16—26 September 1986, edited by S. Turner, CERN- 1987-010 (CERN, Geneva, 1987), pp. 196-230. <http://dx.doi.org/10.5170/CERN-1987-010.196>

<sup>175</sup> [https://ru.wikipedia.org/wiki/Лоуренс,\\_Эрнест\\_Орландо](https://ru.wikipedia.org/wiki/Лоуренс,_Эрнест_Орландо)

<sup>176</sup> [https://ru.wikipedia.org/wiki/Ливингстон,\\_Милтон\\_Стэнли](https://ru.wikipedia.org/wiki/Ливингстон,_Милтон_Стэнли)

<sup>177</sup> <http://torsion-theory.info/uskoriteli-elementarnih-chastich.php>

<sup>178</sup> <http://elementy.ru>

<sup>179</sup> S.L. Sheehy. Fixed-Field Alternating-Gradient Accelerators. University of Oxford, UK. arXiv:1604.05221v1 [physics.acc-ph] 18 Apr 2016

<sup>180</sup> Y. Jongen, M. Abs, A. Blondin, W. Kleeven, S. Zarembo, D. Vandeplassche, IBA, Belgium V. Aleksandrov, S. Gursky, O. Karamyshev, G. Karamysheva, N. Kazarinov, S. Kostromin, N. Morozov, E. Samsonov, G. Shirkov, V. Shevtsov, E. Syresin, A. Tuzikov, JINR, Dubna, Russia. IBA-JINR 400 MeV/u superconducting cyclotron for hadron therapy. Proceedings of cyclotrons 2010, Lanzhou, China

<sup>181</sup> Смирнов А.А., Коваленко А.Д. Нуклотрон – сверхпроводящий ускоритель ядер в ЛВЭ ОИЯИ (Создание, работа и развитие) письма в ЭЧАЯ, 2004 г. т.1 № 6 (123), с. 11-40

<sup>182</sup> Шафранова М.Г., Шафранов М.Д. Ионная медицинская радиография. УФН, июнь 1980 г., т.131, вып. 2

<sup>183</sup> Marco Schippers, Jürgen Duppich, Gudrun Goitein, Eugen Hug, Martin Jermann, Anton Mezger, Eros Pedroni for the PROSCAN team, Paul Scherrer Institut, Villigen, Switzerland. First year of operation of psi's new sc cyclotron and beam lines for proton therapy. Cyclotrons and Their Applications 2007, Eighteenth International Conference

<sup>184</sup> Смирнов А.А., Коваленко А.Д. Нуклотрон – сверхпроводящий ускоритель ядер в ЛВЭ ОИЯИ (Создание, работа и развитие) письма в ЭЧАЯ, 2004 г. т.1 № 6 (123), с. 11-40

<sup>185</sup> Шафранова М.Г., Шафранов М.Д. Ионная медицинская радиография. УФН, июнь 1980 г., т.131, вып. 2

<sup>186</sup> C.LaTessa, T.Berger, R.Kaderka, D.Schardt, S.Burmeister, J.Labrenz, G.Reitz, M.Durante. Characterization of the secondary neutron field produced during treatment of an anthropomorphic phantom with x-rays, protons and carbon ions. *Phys Med Biol.* 2014 Apr 21;59(8):2111-25. doi: 10.1088/0031-9155/59/8/2111. Epub 2014 Apr 2.

<sup>187</sup> Смирнов А.А., Коваленко А.Д. Нуклотрон – сверхпроводящий ускоритель ядер в ЛВЭ ОИЯИ (Создание, работа и развитие) письма в ЭЧАЯ, 2004 г. т.1 № 6 (123), с. 11-40

<sup>188</sup> Шафранова М.Г., Шафранов М.Д. Ионная медицинская радиография. УФН, июнь 1980 г., т.131, вып. 2

<sup>189</sup> Коломенский А.А. Лебедев А.Н. Теория циклических ускорителей, М. 1962

<sup>190</sup> S. Yamada, "Commissioning and performance of the himac medical accelerator," *IEEE*, 1996.

<sup>191</sup> M. Murakami *et al.*, "Current status of the HIBMC and results of representative diseases," *AIP Conference Proceedings*, vol. 1153, 2009



<sup>192</sup> Akifumi Itano. Accelerator Facility PATRO for Hadrontherapy at Hyogo Ion Beam Medical Center. The 13th Symposium on Accelerator Science and Technology, Suita, Osaka, Japan, October 2001

<sup>193</sup> K. Noda *et al.*, “New accelerator facility for carbon-ion cancer-therapy,” *J. Radiat. Res.*, vol. 48, SUPPL. A 2007.

<sup>194</sup> <https://www.gsi.de/forschungbeschleuniger/beschleunigeranlage/ringbeschleuniger>

<sup>195</sup> [https://www.gsi.de/ueber\\_uns/50\\_jahre\\_gsi/zeitstrahl\\_1969\\_2019](https://www.gsi.de/ueber_uns/50_jahre_gsi/zeitstrahl_1969_2019)

<sup>196</sup> D. Ondreka *et al.*, “The Heidelberg Ion Therapy (HIT) accelerator coming into operation,” *European Physical Society Accelerator Group, Proc. of EPAC*, 2008.

<sup>197</sup> Badano L, Benedikt M, Bryant PJ, Crescenti M, Holy P, Maier AT, et al. Proton-Ion Medical Machine Study (PIMMS) Report. Accelerator Complex Study Group supported by the Med-AUSTRON, Onkologie-2000 and the TERA Foundation and Hosted by CERN. Available from: <https://cds.cern.ch/record/385378?ln=en>; <https://cds.cern.ch/record/449577/>

<sup>198</sup> P. J. Bryant *et al.*, “Proton-Ion Medical Machine Study (PIMMS), Part 1,” CERN-PS-99-010-DI 1999

<sup>199</sup> Frédérick Bordry, Director for Accelerators and Technologies, Chair of CERN Medical Applications Steering Committee (CMASC). Hadron therapy accelerators: present and future. *CERN initiatives: from PIMMS (Proton-Ion Medical Machine Study) to NIMMS (New Ion Medical Machine Study)*

<sup>200</sup> S. Damjanovic *et al.*, “South East European International Institute for Sustainable Technologies (SEEIIST),” *Frontiers in Physics*, vol. 8, 2021.

<sup>201</sup> M.Vretenar, V.Bencini, M.R.Khalvati, A. M.Lombardi, D.Tommasini, E.Benedetto, M.Sapinski, P.Foka. The next ion medical machine study at CERN: towards a next generation cancer research and therapy facility with ion beams. 12th Int. Particle Acc. Conf. ISBN: 978-3-95450-214-1

<sup>202</sup> U. Amaldi *et al.*, “A facility for tumour therapy and biomedical research in South-Eastern Europe”, CERN, Geneva, Switzerland, Rep. CERN-2019-002, 2019.

<sup>203</sup> E. Benedetto *etal.*, “Comparison of Accelerator Designs for an Ion Therapy and Research Facility”, CERN, Geneva, Switzerland, Rep. CERN-ACC-NOTE-2020-0068, NIMMS-Note-001, Dec. 2020.

<sup>204</sup> S.Damjanovic, E.Benedetto, P.Grübling, M.Sapinski, H.Schopper, M.Durante, P.Foka, C.Graeff, U. Amaldi, G.Bisoffi, M.Dosanjh, M.Vretenar, T.Haberer, S.Rossi, H.J.Specht. A novel facility for cancer therapy and biomedical research with heavy ions for the South East European International Institute for Sustainable Technologies. 12th Int. Particle Acc. Conf. IPAC2021, Campinas, SP, Brazil JACoW Publishing ISBN: 978-3-95450-214-1

<sup>205</sup> Lucia Giuliano. Flash therapy. 105° Congresso Nazionale della Società Italiana di Fisica Gran Sasso Science Institute, L'Aquila, 23-27 Settembre 2019

<sup>206</sup> Карташев А.В., Бочкарева Т.Н., Анохина А.С. FLASH-терапия: перспективное направление в борьбе с опухолью. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-4-240-246>

<sup>207</sup> R. Chasman, G.K.Green Brookhaven National Laboratory Upton, New York 11973 and E.M.Rowe. Preliminary design of a dedicated synchrotron radiation facility. 1975 IEEE.

<sup>208</sup> X. Zhang *et al.*, “Current and future synchrotron designs for carbon ion therapy,” AIP Conference Proceedings, 2021.

<sup>209</sup> M. Pullia, Hardt condition for superposition of separatrices, in Slow extraction from synchrotrons for cancer therapy, 1996.

<sup>210</sup> A. Jackson, Particle Accelerators 22, 111 (1986).

<sup>211</sup> Andy Wolski. Storage Ring Design Part 2: Equilibrium Emittance and Storage Ring Lattice Design. Joint US-CERN-Japan-Russia School on Particle Accelerators Course on Synchrotron Radiation and Free Electron Lasers Erice, Sicily, April 2011

<sup>212</sup> H.-S. Kang, J. Huang, and J. Choi, J KOREAN PHYS SOC 53 (2008).

<sup>213</sup> CERN - Accelerator Beam Physics Group, MAD - Methodical Accelerator Design, 2020, [https:// mad.web.cern.ch/mad/](https://mad.web.cern.ch/mad/)

<sup>214</sup> M. Sommer, Optimization of the emittance of electrons (positrons) storage rings (Universite de Paris- Sud, 1983).

<sup>215</sup> Y. Iwata *et al.*, “Development of Carbon-Ion Radiotherapy Facilities at NIRS”, in IEEE Trans. Appl. Supercond, vol. 28, pp. 1-7, Apr 2018. doi:10.1109/TASC.2017.2785835

<sup>216</sup> E. Benedetto *et al.*, “A carbon-ion superconducting gantry and a synchrotron based on Canted Cosine Theta magnets”, 2021. arXiv:2105.04205

<sup>217</sup> L. Brouwer *et al.*, “Design of an Achromatic Superconducting Magnet for a Proton Therapy Gantry”, in *IEEE Trans. Appl. Supercond.* vol 27, pp. 1-6, Jun. 2017. doi:10.1109/TASC.2016.2628305

<sup>218</sup> W. Wan *et al.*, “Alternating-gradient canted cosine theta superconducting magnets for future compact proton gantries,” *PRAB*, vol. 18, 10 2015.

<sup>219</sup> S. Savazzi *et al.*, “Implementation of RF-KO Extraction At CNAO,” 2019.

<sup>220</sup> S. Jolly *et al.*, “Technical challenges for FLASH Proton Therapy,” *Physica Medica*, vol. 78, January 2020.

<sup>221</sup> A. Mairani *et al.*, “Development and Validation of Single Field Multi-Ion Particle Therapy Treatments,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 106, 1 2020.

<sup>222</sup> D. Mazzucconi *et al.*, “Mixed particle beam for simultaneous treatment and online range verification in carbon ion therapy: Proof-of-concept study,” *Medical Physics*, vol. 45, 11 2018.

<sup>223</sup> T. Satogata *et al.*, “Ions in a Rapid Cycling Medical Synchrotron,” May 2006.

<sup>224</sup> D. Trbojevic *et al.*, Lattice design of a rapid cycling medical synchrotron for carbon/proton therapy. Proceedings of IPAC2011, San Sebastián, Spain WEPS028

<sup>225</sup> K. J. Peach *et al.*, “Conceptual Design of a Nonscaling Fixed Field Alternating Gradient Accelerator for Protons and Carbon Ions for Charged Particle Therapy,” *PRAB*, vol. 16, 2013.

<sup>226</sup> T. Shirai *et al.*, “Design of quantum scalpel for the new heavy ion radiotherapy,” *15th Annual Meeting of Particle Accelerator Society of Japan*, 2018.

<sup>227</sup> E. Noda *et al.*, “Direct Injection of Laser-Accelerated Ions into a Superconducting Synchrotron II,” *16th Annual Meeting of Particle Accelerator Society of Japan*, 2019.

<sup>228</sup> G. Aymar *et al.*, “LhARA: The Laser-hybrid Accelerator for Radiobiological Applications,” *Frontiers in Physics*, vol. 8, September 2020.

<sup>229</sup> Gabor D. A space-charge lens for the focusing of ion beams. *Nature*. (1947) 160:89–90. doi: 10.1038/160089b0

<sup>230</sup> Thompson RC. Penning traps. In: *Trapped Charged Particles*. Advanced Textbooks in Physics. World Scientific (Europe) (2015). p. 1–33. doi: 10.1142/9781786340139\_0001

<sup>231</sup> deGrassie JS, Malmberg JH. Waves and transport in the pure electron plasma. *Phys Fluids*. (1980) **23**:63–81. doi: 10.1063/1.862864

<sup>232</sup> Malmberg JH, Driscoll CF, Beck B, Eggleston DL, Fajans J, Fine K, et al. Experiments with pure electron plasmas. *AIP Conf Proc*. (1988) **175**:28–74. doi: 10.1063/1.37613

<sup>233</sup> Meusel O, Droba M, Glaeser B, Schulte K. Experimental studies of stable confined electron clouds using Gabor lenses. *Conf Proc C*. (2013) **1206051**:157–60. doi: 10.5170/CERN-2013-002.157

<sup>234</sup> U. Amaldi et al., “LIBO - A linac booster for proton therapy: construction and test of a prototype”, *Nucl. Inst. and Meth. In Phys. Res. A*, vol. 521, pp. 512-529, Apr. 2004. doi:10.1016/j.nima.2003.07.062

<sup>235</sup> S. Benedetti, A. Grudiev, and A. Latina, “High gradient linac for proton therapy”, *Phys. Rev. Accel. Beams*, vol. 20, p. 040101, Apr. 2017. doi:10.1103/physrevaccelbeams.20.040101

<sup>236</sup> A. Degiovanni et al., “Status of the commissioning of the LIGHT prototype”, in *Proc. 9th Int. Part. Acc. Conf. (IPAC’18)*, Vancouver, Canada, May 2018, pp. 425-428. doi:10.18429/JACoW-IPAC2018-MOPML014

<sup>237</sup> V Bencini, “Design of a novel linear accelerator for carbon ion therapy”, Ph.D. thesis, Faculty of Sciences, Univ. of Rome, Rome, Italy, 2019. CERN-THESIS-2019-301.

<sup>238</sup> M. Breitenfeldt et al., “The TwinEBIS setup: Machine description”, *Nucl. Inst. and Meth. in Phys. Res. A*, vol. 856, pp. 139-146, Jun. 2017. doi:10.1016/j.nima.2016.12.037

<sup>239</sup> E. Benedetto et al., “Comparison of Accelerator Designs for an Ion Therapy and Research Facility”, CERN, Geneva, Switzerland, Rep. CERN-ACC-NOTE-2020-0068, NIMMS-Note-001, Dec. 2020.

<sup>240</sup> E. Benedetto et al., “Comparison of accelerator designs for an ion therapy and research facility,” (*Unpublished*), 2021.

<sup>241</sup> B. Mustapha et al., “Prospects for an advanced heavy ion therapy center in the Chicago area,” *AIP Conf. Proc.*, vol. 2160, 2019.

<sup>242</sup> P. Ostroumov et al, “Compact Carbon Ion Linac”, *Proceedings of NAPAC-2016 Conference*, Chicago, IL, October 10-14, 2016.

<sup>243</sup> S. Kutsaev et al., presented at LINAC’16, East Lansing, MI, September 2016, paper MOPLR073.

<sup>244</sup> Silvia Verdu-Andres et al., CABOTO, a high-gradient linac for hadrontherapy. *Journal of Radiation Research*, 2013, 54, i155-i161 doi:10.1093/jrr/rrt053

<sup>245</sup> PARticle Training Network for European Radiotherapy (PARTNER). <http://enlight.web.cern.ch/project/partner> (12 December 2012, date last accessed).

<sup>246</sup> A. Garonna et al., Advanced Linac Solutions for Hadrontherapy, Workshop on Innovative Delivery Systems in Particle Therapy Torino, 23-24th February 2017

<sup>247</sup> Johanna Pitters. Commissioning of MEDeGUN. ABP Group Information Meeting CERN, 29/06/2017

<sup>248</sup> V. Bencini, "Design of a novel linear accelerator for carbon ion therapy," 2020. *acoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali Ph.D. School on Accelerator Physics - Cycle XXXII*

<sup>249</sup> Е.М.Сырессин, В.А.Михайлов, А.В.Тузиков, Н.Н.Агапов, Е.Д.Донец, Е.Е.Донец, А.В.Елисеев, В.Н.Карпинский, А.Д.Коваленко, А.И.Малахов, И.Н.Мешков, А.Г.Ольшевский, Г.В.Трубников, Г.Г.Ходжибагиян, Г.Д.Ширков, С.Г.Ширков. Проект сверхпроводящего медицинского синхротрона для адронной терапии. *Письма в ЭЧАЯ*. 2012. Т. 9, №2(172). С. 328-344.

<sup>250</sup> А.А.Смирнов, А.Д.Коваленко. Нуклотрон – сверхпроводящий ускоритель ядер в ЛВЭ ОИЯИ (Создание, работа и развитие). *Письма в ЭЧАЯ*. 2004. Т.1. №6(123). С.11-40.

<sup>251</sup> <https://sdelanounas.ru/blogs/5450/>

<sup>252</sup> <https://fishki.net/30065-sinhrofazotron-i-nuklotron-43-foto.html>

<sup>253</sup> Е.А.Матюшевский, В.С.Алфеев, О.С.Козлов. Концептуальный проект сверхпроводящего синхротрона для протонно-ионного терапевтического комплекса «Протион» для лечения онкологических заболеваний. Дубна, май 2011 г.

<sup>254</sup> <http://jinrmag.jinr.ru/koi8/2011/38/nem38.htm>

<sup>255</sup> <https://nica.jinr.ru/>

<sup>256</sup> <https://www.superox.ru/>

<sup>257</sup> И.В. Богданов, С.С. Козуб, В.М. Смирнов, В.В. Сытник, И.С. Терский, Л.М. Ткаченко, О.В. Трусов, Л.С. Ширшов, В.И. Шувалов, П.А. Щербаков, А.А. Молодык, С.Р. Ли, С.В. Самойленков. ВТСП дипольный магнит. <http://web.ihep.su/library/pubs/2016/ps/2016-6.pdf>

<sup>258</sup> Chu, W.T. Ludewigt, B.A., Renner, T.R. Instrumentation for Treatment of Cancer Using Proton and Light-Ion Beams. Lawrence Berkeley National Laboratory <https://escholarship.org/uc/item/4js611gw>

<sup>259</sup> Кленов Г.И., Хорошков В.С. Развитие протонной лучевой терапии в мире и в России. Медицинская физика 2005 г. № 3-4

<sup>260</sup> Takada Y. Optimum solution of dual-ring double-scattering system for an incident beam with given phase space for proton beam spreading. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 485 (2002) 255–276

<sup>261</sup> Smith A.R. Proton Therapy // *Med. Phys.* 2009, Vol. 36, 2, pp. 556–568.

<sup>262</sup> Chu WT, Ludewigt BA, Renner TR. Instrumentation for treatment of cancer using proton and light-ion beams. *Rev Sci Instrum.* 1993;64:2055–122.

<sup>263</sup> Koji Noda. Beam Delivery Method for Carbon-ion Radiotherapy with the Heavy-ion Medical Accelerator in Chiba. *Int J Part Ther.* 2016 Spring; 2(4): 481–489. Published online 2016 Mar 24. doi: 10.14338/IJPT-15-00041.1 PMID: 31772960

<sup>264</sup> Jong Min Park, Jung-in Kim, Hong-Gyun Wu. Technological Advances in Charged-Particle Therapy: <https://doi.org/10.4143/crt.2021.706>

<sup>265</sup> Kanematsu N, Endo M, Futami Y, Kanai T, Asakura H, Oka H, et al. Treatment planning for the layer-stacking irradiation system for three-dimensional conformal heavy-ion radiotherapy. *Med Phys.* (2002) 29:2823–9. doi: 10.1118/1.1521938

<sup>266</sup> Kanematsu N, Endo M, Futami Y, Kanai T, Asakura H, Oka H, et al. Treatment planning for the layer-stacking irradiation system for three-dimensional conformal heavy-ion radiotherapy. *Med Phys* 2002;29:2823–9.

<sup>267</sup> Iwata Y, Kadowaki T, Uchiyama H, Fujimoto T, Takada E, Shirai T, et al. Multiple-energy operation with extended flattops at HIMAC. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 2010;624:33–8.

<sup>268</sup> Tessa CL, Berger T, Kaderka R, Schardt D, Burmeister S, Labrenz J, et al. Characterization of the secondary neutron field produced during treatment of an anthropomorphic phantom with x-rays, protons and carbon ions. *Phys Med Biol* 2014;59:2111–25.

<sup>269</sup> Haberer T, Becher W, Schardt D, Kraft G. Magnetic scanning system for heavy ion therapy. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 1993;330:296–305.

<sup>270</sup> E. Pedronia, D. Meer, C. Bula, S. Safai, and S. Zenklusen. Pencil beam characteristics of the next-generation proton scanning gantry of PSI: design issues and initial commissioning results. Regular Article Eur. Phys. J. Plus (2011) 126: 66 DOI 10.1140/epjp/i2011-11066-0

<sup>271</sup> E. Pedroni. Proton beam delivery technique and commissioning issues: scanned protons. PTCOG Educational meeting – 19/5/08.

[https://www.ptcog.ch/archive/conference\\_p&t&v/PTCOG47/presentations/1\\_Education\\_Monday/EPedroni.pdf](https://www.ptcog.ch/archive/conference_p&t&v/PTCOG47/presentations/1_Education_Monday/EPedroni.pdf)

<sup>272</sup> Combs SE, Jakel O, Haberer T, Debus J. Particle therapy at the Heidelberg Ion Therapy Center (HIT): integrated research-driven university-hospital-based radiation oncology service in Heidelberg, Germany. *Radiother Oncol* 2010;95:41–4.

<sup>273</sup> Mohamad O, Makishima H, Kamada T. Evolution of carbon ion radiotherapy at the National Institute of Radiological Sciences in Japan. *Cancers (Basel)* 2018;10:66.

<sup>274</sup> Tsujii H, Kamada T. A review of update clinical results of carbon ion radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:670–85.

<sup>275</sup> Furukawa T, Inaniwa T, Sato S, Tomitani T, Minohara S, Noda K, Kanai T. Design study of a raster scanning system for moving target irradiation in heavy-ion radiotherapy. *Med Phys.* 2007;34:1085–97.

<sup>276</sup> Iwata Y, Kadowaki T, Uchiyama H, Fujimoto T, Takada E, Shirai T, Furukawa T, Mizushima K, Takeshita E, Katagiri K, Sato S, Sano Y, Noda K. Multiple-energy operation with extended flattops at HIMAC. *Nucl Instrum Methods Phys Res A.* 2010;624:33–8.

<sup>277</sup> Iwata Y, Kadowaki T, Uchiyama H, Fujimoto T, Takada E, Shirai T, et al. Multiple-energy operation with extended flattops at HIMAC. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 2010;624:33–8.

<sup>278</sup> Mizushima K, Katagiri K, Iwata Y, Furukawa T, Fujimoto T, Sato S, Hara Y, Shirai T, Noda K. Experimental studies of systematic multiple-energy operation at HIMAC synchrotron. *Nucl Instrum Methods Phys Res B.* 2014;331:243–7.

<sup>279</sup> T. Furukawa et al., Development of raster scanning system at nirs-himac. Proceedings of HIAT09, Venice, Italy

<sup>280</sup> U. Weber, G. Kraft, *Phys. Med. Biol.* 44 (1999) 2765.

<sup>281</sup> Haberer T, Becher W, Schardt D, Kraft G. Magnetic scanning system for heavy ion therapy. *Nucl Instrum Methods Phys Res A.* 1993;330:296–305.

<sup>282</sup> Phillips MH, Pedroni E, Blattmann H, et al. Effects of respiratory motion on dose uniformity with a charged particle scanning method. *Phys Med Biol* 1992;37:223-233.

<sup>283</sup> Seco J, Robertson D, Trofimov A, et al. Breathing interplay effects during proton beam scanning: simulation and statistical analysis. *Phys Med Biol* 2009;54:N283-N294.

<sup>284</sup> Furukawa T, Inaniwa T, Sato S, et al. Moving target irradiation with fast rescanning and gating in particle therapy. *Med Phys* 2010;37: 4874-4879.

<sup>285</sup> Kubo HD, Hill BC. Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study. *Phys Med Biol* 1996;41:83-91.

<sup>286</sup> Koji Noda. Beam Delivery Method for Carbon-ion Radiotherapy with the Heavy-ion Medical Accelerator in Chiba. *Int J Part Ther*. 2016 Spring; 2(4): 481–489. Published online 2016 Mar 24. doi: [10.14338/IJPT-15-00041.1](https://doi.org/10.14338/IJPT-15-00041.1) PMID: [31772960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31772960/) PMCID: [PMC6871636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6871636/)

<sup>287</sup> Sato S, Furukawa T, Noda K. Dynamic intensity control system with RF-knockout slow-extraction in the HIMAC synchrotron. *Nucl Instrum Methods Phys Res A*. 2007;574:226–31.

<sup>288</sup> . Mizushima K, Sato S, Shirai T, Furukawa T, Katagiri K, Takeshita E, Iwata Y, Himukai T, Noda K. Development of beam current control system in RF-knockout slow extraction. *Nucl Instrum Methods Phys Res B*. 2011;269:2915–8.

<sup>289</sup> Inaniwa T, Furukawa T, Sato S, Tomitani T, Kobayashi M, Minohara S, Noda K, Kanai T. Development of treatment planning for scanning irradiation at HIMAC. *Nucl Instrum Methods Phys Res B*. 2008;266:2194–8.

<sup>290</sup> Favaudon V, Caplier L, Monceau V, Pouzoulet F, SayarathM, Fouillade C, et al. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci Transl Med*. 2014;6:245ra93.

<sup>291</sup> Patriarca A, Fouillade C, Auger M, Martin F, Pouzoulet F, Nauraye C, et al. Experimental set-up for FLASH proton irradiation of small animals using a clinical system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;102:619-26.

<sup>292</sup> Buonanno M, Grilj V, Brenner DJ. Biological effects in normal cells exposed to FLASH dose rate protons. *Radiother Oncol*. 2019;139:51-5.

<sup>293</sup> Jolly S, Owen H, Schippers M, Welsch C. Technical challenges for FLASH proton therapy. *Phys Med*. 2020;78:71-82.



<sup>294</sup> Kim JI, Park JM, Wu HG. Carbon ion therapy: a review of an advanced technology. *Prog Med Phys.* 2020;31:71-80.

<sup>295</sup> Mohamad O, Makishima H, Kamada T. Evolution of carbon ion radiotherapy at the National Institute of Radiological Sciences in Japan. *Cancers (Basel).* 2018;10:66.

<sup>296</sup> <https://www.medastron.at/>

<sup>297</sup> <https://www.b-e-c.de/>

<sup>298</sup> Thariat, Juliette; Hannoun-Levi, Jean-Michel; Sun Myint, Arthur; Vuong, Te; Gérard, Jean-Pierre (27 November 2012). "Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients". *Nature Reviews Clinical Oncology.* **10** (1):52–60.

[doi:10.1038/nrclinonc.2012.203](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.203). [PMID 23183635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23183635/). [S2CID 16206956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16206956/)

<sup>299</sup> By Suk Lee, Yuan Jie Cao, Chul Yong Kim. Physical and Radiobiological Evaluation of Radiotherapy Treatment Plan. Open access peer-reviewed chapter. Submitted: October 6th 2014 Reviewed: May 19th 2015 Published: September 17th 2015. DOI: 10.5772/60846

<sup>300</sup> Galvin JM, Ezzell G, Eisbrauch A, Yu C, Butler B, Xiao Y, et al. Implementing IMRT in clinical practice: a joint document of the American Society for Therapeutic Radiol- Physical and Radiobiological Evaluation of Radiotherapy Treatment Plan <http://dx.doi.org/10.5772/60846> 143 ogy and Oncology and the American Association of Physicists in Medicine. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2004;58(5):1616–34.

<sup>301</sup> Marco Pullia. Hadrons for cancer therapy at CNAO. CNAO Foundation

<sup>302</sup> Chen G, Singh R, Castro J, Lyman J and Quivey J (1979) Treatment planning for heavy ion radiotherapy *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 5: 1809-1819.

<sup>303</sup> Endo M, Koyama-Ito H, Minohara S, Miyahara N, Tomura H, Kanai T, Kawachi K, Tsujii H, Morita K (1996) HIPLAN - a heavy ion treatment planning system at HIMAC *J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* (8) 231-238.

<sup>304</sup> Yoshio Hishikawa,, Kazufumi Kagawa, Masao Murakami, Akifumi Itano, Takashi AKAGI, Daisaku Suga. The Ion Beam Treatment System and the Results of Clinical Trial at the Hyogo Ion Beam Medical Center (HIBMC). *PTCOG Information/News/Reports* by January 2003.

<sup>305</sup> Sisterson, J. (ed) *Particle Newsletter* 31, Harvard, 2003.

<sup>306</sup> Gerhard Kraft. History of the Heavy Ion Therapy at GSI. GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstraße 1 64291, Darmstadt. [https://three.jsc.nasa.gov/articles/Krafts\\_GSI.pdf](https://three.jsc.nasa.gov/articles/Krafts_GSI.pdf). Date posted: 04-26-2013.

<sup>307</sup> Bendl R, Pross J, Schlegel W (1993) VIRTUOS - A program for VIRTUal radiotherapy Simulation. In: Lemke HU, Inamura K, Jaffe CC, Felix R (eds.) Computer Assisted Radiology - Proceedings of the International Symposium CAR 93. Springer, Heidelberg, pp 676-682.

<sup>308</sup> Krämer M, Scholz M (2000) Treatment planning for heavy ion radiotherapy: calculation and optimization of biologically effective dose. Phys. Med. Biol. 45: 3319-3330.

<sup>309</sup> Krämer M, Jäkel O, Haberer T, Kraft G, Schardt D, Weber U (2000) Treatment planning for heavy ion radiotherapy: physical beam model and dose optimization. Phys. Med. Biol. 45: 3299-3317.

<sup>310</sup> R Bendl, J Pross, A Hoess, MA Keller, K Preiser. VIRTUOS - A program for VIRTUal radiotherapy Simulation and verification. In: Hounsell AR et. al. (eds.) The Use of Computers in Radiation Therapy, Proc. ICCR 1994, Manchester: pp 226 - 227

<sup>311</sup> Gerhard Kraft. History of the Heavy Ion Therapy at GSI. GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Planckstraße 1 64291, Darmstadt. [https://three.jsc.nasa.gov/articles/Krafts\\_GSI.pdf](https://three.jsc.nasa.gov/articles/Krafts_GSI.pdf). Date posted: 04-26-2013.

<sup>312</sup> Sandro Rossi. Particles for tumour treatments: the national centre for oncological hadrontherapy. Università degli Studi di Pavia – 21 Maggio 2015

<sup>313</sup> G. Battistoni, T.T. Bohlen, A. Ferrari, A. Mairani, K. Parodi, V. Patera, A. Schiavi. MCTPS: a new Monte Carlo based treatment planning tool for hadrontherapy.

<sup>314</sup> <https://vademec.ru/news/2022/01/21/sistema-dlya-planirovaniya-luchevoy-terapii-raystation-s-tekhnologiy-na-osnove-ii-poluchila-odobren/>

<sup>315</sup> Raystation In Clinical Use At Yamagata Carbon Ion Therapy Center. News provided by RaySearch Laboratories Apr 16, 2021, 10:48 ET <https://news.cision.com/raysearch-laboratories/r/raysearch-s-ce>

<sup>316</sup> Igor Pshenichnov, Igor Mishustin, Walter Greiner. Distributions of positron-emitting nuclei in proton and carbon-ion therapy studied with GEANT4. arXiv:physics/0608017v3 [physics.med-ph] 6 Oct 2006

<sup>317</sup> Hebei University, Liming Nie. Thermoacoustic measurement of the temperature during microwave thermotherapy. Article in Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering · August 2009 DOI: 10.1117/12.841457

<sup>318</sup> Parodi K, Enghardt W, Haberer T. The Potential of In-Beam Positron Emission-Tomography for Proton Therapy Monitoring: First Phantom Experiments, Conference Records of the IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Physics Conference, Norfolk, USA, November 10–16, 2002.

<sup>319</sup> Enghardt W, Parodi K, Crespo P, Fiedler F, Pawelke J, Pönisch F, Dose quantification from in-beam positron emission tomography. *Radiother Oncol.* 2004; 73: S96–98.

<sup>320</sup> Dendooven P., Buitenhuis H. J. T., Diblen F., Heeres P. N., Biegun A. K., Fiedler F. (2015). Short-lived positron emitters in beam-on PET imaging during proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 60(23), 8923. Retrieved from <http://stacks.iop.org/0031-9155/60/i=23/a=8923> (pp. 15, 16, 27, 28, 35, 36, 37, 47, 51, 113, 125)

<sup>321</sup> Hadrontherapie. KCE reports vol. 67A. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg Centre fédéral d'expertise des soins de santé 2007

<sup>322</sup> Дерябина Н.Е. Минисправочник по химии для решения качественных задач. <http://www.minispravochnik.narod.ru/ms-kach.htm>

<sup>323</sup> Parodi K 2004 On the feasibility of dose quantification with in-beam PET data in radiotherapy with <sup>12</sup>C and proton beams PhD Dissertation Technische University of Dresden.

<sup>324</sup> W. Enghardt et al. In-Vivo range measurement with PET: workflow and potential Irradiation and PET. Evaluation and reaction/. *Radiother. Oncol.* 73 (2004) S96.

<sup>325</sup> Pawelke J, Enghardt W, Haberer T et al. In-beam PET imaging for the control of heavy-ion tumour therapy. *IEEE Trans Nucl Sci* 1997; 44: 1492–1498.

<sup>326</sup> Litzenberg DW, Roberts DA, Lee MY et al. On-line monitoring of radiotherapy beams: experimental results with proton beams. *Med Phys* 1999; 26: 992–1006.

<sup>327</sup> Nishio T, Miyatake A, Ogino T et al. The development and clinical use of a beam on-line PET system mounted on a rotating gantry port in proton therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010; 76: 227–286

<sup>328</sup> Zhu X, Espana S, Daartz J et al. Monitoring proton radiation therapy with in-room PET imaging. *Phys Med Biol* 2011; 56: 4041–4057.

<sup>329</sup> Dale Prokopovich. International Carbon Ion Therapy Treatment Modalities: How to Use an Accelerator to Treat Cancer. Accelerator Technology Forum 8 May 2014.

<sup>330</sup> Hishikawa Y, Kagawa K, Murakami M et al. Usefulness of positron-emission tomographic images after proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1388–1391.

<sup>331</sup> Parodi K, Paganetti H, Shih H et al. Patient study on in-vivo verification of beam delivery and range using PET/CT imaging after proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 920–934.

<sup>332</sup> Parodi K, Bauer J, Mairani A et al. Monte Carlo modeling and in-vivo imaging at the Heidelberg Ion Beam Therapy Center, 2011 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference in Valencia, Spain, October 23–29, 2011.

<sup>333</sup> Combs SE, Haberkorn U, Debus J, Parodi K. PET-Bildgebung für die Protonen- und Schwerionentherapie: Hintergrund, Entwicklungen und klinische Implementierung, *Der Nuklearmediziner* Ausgabe 02, June 2011.

<sup>334</sup> Bauer J, Unholtz D, Sommerer F et al. Implementation and first clinical experience of offline PET/CT-based verification of scanned carbon ion treatment at the Heidelberg Ion Beam Therapy Centre, *Rad. Oncol.* (submitted).

<sup>335</sup> Zhu X, Espana S, Daartz J et al. Monitoring proton radiation therapy with in-room PET imaging. *Phys Med Biol* 2011; 56: 4041–4057.

<sup>336</sup> A.I.Malakhov. Relativistic Nuclear Physics in the Laboratory of High Energies of the Joint Institute for Nuclear Research (Dubna). *FIZIKA B (Zagreb)* 17 (2008) 2, 279-292.

<sup>337</sup> A.Malakhov, N.N.Agapov, Yu.S.Anisimov, G.S.Dementiev, V.A.Kostilev, A.D.Kovalenko, E.A.Krasavin, E.I.Luchin, E.A.Malakhova, I.A.Sirovatskaja. Construction of the Proton-Ion Complex (PROTION) for Early Diagnostics and Oncology Therapy in Dubna Special Economic Zone. Proceedings of the XX International Baldin Seminar on High Energy Physics Problems. Dubna, October 4-9, 2010. Dubna, JINR, 2011, V.2, 299-304.

<sup>338</sup> N.N.Agapov, A.Kh.Angelov, V.V.Borisov, G.S.Dementiev, V.M.Drobin, S.Dubnichka, J.Kliman, E.A.Kolesnikova, V.S.Korolev, A.D.Kovalenko, E.A.Krasavin, A.A.Makarov, G.K.Malinovsky, Yu.A.Mitrofanova, V.A.Vikhailov, J.Ruzhichka, T.E.Serochkina, I.A.Syrovatskaya, A.V.Tuzikov. Superconducting GANTRY for Medical Proton-Ion Therapy Centers. International Workshop “Relativistic Nuclear Physics: from Hundreds MeV to TeV”. Stara Lesna, June 16-20, 2014, Slovak Republic. Dubna, JINR, E1,2-2014-83, 2014, 135-142.

<sup>339</sup> Н.Н.Агапов, А.Д.Коваленко, А.И.Малахов. Нуклотрон: основные результаты и планы. Атомная энергия Т.93, №.6, 2002, 479-485

<sup>340</sup> В. В. Пархомчук, Наука из первых рук обществу, том 32, №2 (2010)

<sup>341</sup> В.А.Востряков, В.А. Кисилев, Е.Б. Левичев, В.В. Пархомчук, В.Б. Рева, С.В. Синяткин. Проект синхротрона с электронным охлаждением для терапии рака. Письма в ЭЧАЯ. 2012. Т.9. №4-5(174-175). С.700-705

<sup>342</sup> Dieter Schardt, Thilo Elsässer, Daniela Schulz-Ertner. Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits, Reviews of modern physics, Volume 82, January–March 2010

<sup>343</sup> Tatsuya Ohno, Particle radiotherapy with carbon ion beams. EPMA J. 2013; 4(1)

<sup>344</sup> Osama Mohamad, Brock J. Sishc, Janapriya Saha, Arnold Pompos, Asal Rahimi, Michael D. Story, Anthony J. Davis, D.W. Nathan Kim. Carbon Ion Radiotherapy: A Review of Clinical Experiences and Preclinical Research, with an Emphasis on DNA Damage/Repair. Cancers (Basel). 2017 Jun; 9(6): 66.

<sup>345</sup> Трудовые ресурсы: Федеральная служба государственной статистики, [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/wages/labour\\_force/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/wages/labour_force/#)

Г.С. Дементьев

# ИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Место, история, состояние, перспективы в России

Издательство «Перо»

109052, Москва, Нижегородская ул., д. 29–33, стр. 27, ком. 105

Тел.: (495) 973–72–28, 665–34–36

[www.pero-print.ru](http://www.pero-print.ru) e-mail: [info@pero-print.ru](mailto:info@pero-print.ru)

Подписано в печать 04.03.2022. Формат 60x90/8.

Бумага мелованная. Усл. печ. л. 28,75. Тираж 10 экз. Заказ 200.

Отпечатано в ООО «Издательство «Перо»