

Медицинский облучательный центр с пучком ионов углерода на базе ускорительного комплекса ИФВЭ (Концептуальный проект)

Ю.М. Антипов, А.В.Василевский, А.П. Воробьев, А.С. Гуревич, И.И. Дегтярев,
Ю.Г. Каршев, В.И. Кочетков, А.П. Мальцев, В.М. Мохов, Е.С. Нелипович,
В.А. Пономаренко, В.И. Столповский, В.А. Тепляков, Е.Ф. Троянов,
Н.Е. Тюрин, Ю.С. Федотов

ГНЦ РФ Институт физики высоких энергий, Протвино, Россия

Ю.С. Дмитриенко, А.Г. Коноплянников, В.Е. Ключ, С.Ю. Мардынский, А.Ф. Цыб
Медицинский радиологический научный центр, Обнинск, Россия

1. Постановка задачи

В настоящее время в развитых странах 60–70% онкологических больных подвергаются лучевой терапии, проводимой отдельно или в комплексе с другими видами лечения. Несмотря на очевидные успехи современных радиологических методов, использующих фотонные и электронные пучки, обширный клинический опыт показал, что существуют распространенные типы опухолей, плохо поддающихся лечению электронными и фотонными пучками. Такие опухоли называются резистентными.

Постепенно стало ясным, что лучший способ преодоления высокой резистивности некоторых форм опухолей требует использования плотноионизирующего излучения с линейными потерями энергии порядка 50–100 КэВ/мкм. Наилучшим физическим инструментом для проведения такой терапии являются ускоренные ионы, в частности, ионы углерода.

В России в настоящее время ежегодно регистрируется около 400 тысяч новых случаев рака, при этом в 40–50 тысячах случаев опухоль является резистивной и нескольким тысячам из этого числа была бы весьма эффективна радиотерапия пучком ускоренных ионов. Опыт показывает, что дороговизна такой терапии может быть существенно уменьшена в случае создания специальных технических устройств, встроенных в уже функционирующие исследовательские физические ускорители так, чтобы не мешать проведению на них плановых исследований, а организацию необходимого лечения таких больных разрабатывать и осуществлять в кооперации с квалифицированным медицинским учреждением, используя его научные и производственные возможности.

Предлагаемый проект создания облучательного центра с пучком ионов углерода для лечения онкологических больных отражает насущные потребности отечественного здравоохранения и одновременно позволяет внедрить уже имеющиеся в России высокие научные технологии в медицинскую практику.

2. Особенности биологического воздействия ионных пучков

Воздействие ионизирующего излучения на биологическую систему зависит не только от выделенной в макроскопическом объеме энергии – дозы, но и в значительной степени от микроскопического характера энерговыделения или от плотности потерь энергии.

Относительная биологическая эффективность (ОБЭ) определяет степень усиления биологических эффектов, произведенных частицами с большими линейными потерями энергии, по сравнению со слабоионизирующими излучениями, при одной и той же дозе облучения.

На рис. 1 показана зависимость от дозы облучения уровня выживания клеток, помещенных на разные глубины в пучок ионов углерода и, соответственно, облучаемых ионами углерода с различными линейными потерями, вместе с аналогичной зависимостью для γ -облучения. Очевидна зависимость воздействия облучения не только от дозы, но и от ионизирующей способности частиц.

На рис. 2 приведены суммарные данные по зависимости ОБЭ от удельных потерь энергии для нескольких видов клеточных структур. Важной особенностью кривой, приведенной на этом рисунке, является эффект возрастания ОБЭ в области линейных потерь около 50 – 200 КэВ/микрон. Усиление ОБЭ в этой области может достигать величин ~ 3 .

Излучение с соответствующими высокими линейными потерями является более эффективным, чем облучение электронами и фотонами, так как такое облучение может воздействовать на клеточные структуры напрямую, локально многократно нарушая молекулярные структуры клетки. Облучение с низкими удельными потерями (электроны и фотоны) воздействует на молекулярные структуры клетки лишь косвенно, через промежуточные химические механизмы.

Вероятность уничтожения опухолевых клеток в значительной степени зависит от способности клеток "залечивать" нанесенные повреждения. Несколько удаленных нарушений в структуре ДНК могут быть "залечены". Однако при локальных многократных нарушениях в одной структуре ДНК вероятность правильного восстановления драматически уменьшается, и клетка соответственно погибает.

Пучки легких ионов являются самым совершенным инструментом для терапии глубоко расположенных резистентных опухолей. Легкие ионы движутся в веществе по практически прямолинейным траекториям и останавливаются на определенной глубине. Выделение энергии растет с глубиной, достигая максимума, и затем резко уменьшается на расстояниях порядка миллиметра. Во входном канале, где энергия ионов высока, биологические разрушения подобны возникающим при фотонном облучении и в значительной степени могут быть залечены. В конце пробега ионов, в области Брэгговского пика высокая локальная ионизация создает в основном неустраняемые разрушения.

В пучке ионов углерода для контроля соответствия выделенной в ткани дозы имеется уникальная возможность использовать метод позитронной томографии. В результате ядерных взаимодействий первичного пучка C_{12} часть пучка превращается в нестабильные изотопы C_{11} , имеющие период полураспада ~ 20 минут. Позитроны, образованные при распаде C_{11} , практически мгновенно соединяются с атомными электронами. Электрон-позитронные пары аннигилируют, испуская два монохроматических γ -кванта с энергией 511 КэВ каждая. Регистрация аннигиляционных γ -квантов позволяет восстановить распределение остановившихся в мишени частиц.

Первые работы по ионной терапии проводились в США, в настоящее время основная работа в этом направлении [1, 2, 3, 4] выполняется в Германии и Японии. Хотя набранная статистика ограничивается лишь небольшим числом пациентов, она доказала большие потенциальные возможности этой методики.

3. Возможность создания в ИФВЭ медицинского облучательного центра с пучком ионов углерода

Максимальная энергия ускоренного пучка ионов C_{12}^{+6} определяется необходимым для радиационной терапии пробегом ионов углерода в водном эквиваленте равном 300 мм. Такой пробег в воде имеют ионы углерода C_{12}^{+6} с кинетической энергией $E_{\text{макс}} = 420$ МэВ/нуклон. Кинематические характеристики (β – скорость; γ – гамма-фактор; HR – магнитная жесткость) для такого иона C_{12}^{+6} равняются

$$\beta = 0,725, \quad \gamma = 1,451, \quad HR = 6,528 \text{ Т}\cdot\text{м}.$$

Существующая система инжекции протонов в 70–ГэВ протонный синхротрон ИФВЭ включает в себя линейный ускоритель на энергию 30 МэВ (Урал-30) и быстроциклирующий протонный синхротрон – бустер.

Ускоритель – бустер имеет следующие параметры:

$E_{\text{кин начальная}}$	–	30 МэВ	$E_{\text{кин конечная}}$	–	1320 МэВ
$\beta_{\text{начальная}}$	–	0,247	$\beta_{\text{конечная}}$	–	0,910
$HR_{\text{начальная}}$	–	0,797 Т·м	$HR_{\text{конечная}}$	–	6,847 Т·м.

В конце цикла ускорения магнитная система бустера удерживает протоны, имеющие магнитную жесткость практически совпадающей с требуемой для ускорения ионов углерода C_{12}^{+6} . Итак, магнитная система существующего в ИФВЭ ускорителя-бустера хорошо соответствует требуемой для ионной C_{12}^{+6} терапии энергии 420 МэВ/нуклон.

Требуемая интенсивность пучка C_{12}^{+6} при необходимой фракционной дозе облучения –Д = 3Гр, максимальной массе мишени $M = 1,8$ кг, толщине мишени – 120 мм, максимальном времени облучения – 10 минут, частоте циклов -1 Гц составляет $2 \cdot 10^8$ частиц/цикл. Учитывая неизбежные потери при ускорении и выводе пучка в бустере, естественно полагать требуемую интенсивность пучка ионов C_{12}^{+6} в бустере $\sim 10^9$ /цикл.

Интенсивность пучка ионов углерода C_{12}^{+6} , полученных в ЛВЭ ОИЯИ [5], на выходе линейного ускорителя ЛУ-20 составляет $2 \cdot 10^{10}$ /цикл, а интенсивность пучка тех же ионов в синхрофазотроне ОИЯИ – $2 \cdot 10^9$ /цикл. При использовании в модернизированном варианте ускорительного комплекса ИФВЭ аналогичных решений можно рассчитывать на получение необходимой для ионной терапии интенсивности.

В настоящее время инжекция протонов в бустер осуществляется от линейного ускорителя ЛУ-30. Перевести линейный ускоритель ЛУ-30 на ускорение ионов углерода нельзя, поэтому нами был рассмотрен вариант инжекции ионов углерода в бустер из первоначального инжектора – линейного ускорителя И-100. Последовательно все элементы модифицированного ускорительного комплекса должны включать: лазерный ионный источник, линейный ускоритель И-100, канал перевода пучка из И-100 в бустер, ускоритель-бустер, канал вывода, системы формирования и мониторинга пучка.

На рис. 3 показан план взаимного расположения линейных ускорителей И-100 и ЛУ-30, кольцевого ускорителя-бустера, канала инжекции протонов из ЛУ-30 в бустер, канала перевода пучка из бустера в У-70, канала инжекции ионов углерода из ускорителя И-100 в бустер, канала вывода из бустера медицинского пучка в зал 3Н.

3.1 Лазерный ионный источник. В 1983 году в ЛВЭ ОИЯИ был создан надежно работающий лазерный источник [5], основанный на газовом CO_2 лазере. Этот ионный источник используется вплоть до настоящего времени и позволяет получать пучки различных ионов от лития и углерода до кремния. Полученная на выходе линейного ускорителя (после перезарядной мишени) интенсивность пучка ядер углерода C_{12}^{+6} составляет $2 \cdot 10^{10}$ частиц/имп. В начале 90-х годов в ИТЭФ изучалась возможность создания лазерного ионного источника ионов C_{12}^{+4} , предназначенного для ионной терапии. Исследования с CO_2 лазером показали, что интенсивность ускоренного предускорителем пучка ионов $C_{12}^{+4} \sim 2 \cdot 10^{10}$ част./имп.

Техника лазерных ионных источников в настоящее время достаточно хорошо разработана, на ее основе можно спроектировать и создать надежный и достаточно светосильный источник для медицинского облучательного центра ИФВЭ.

3.2. Ускорение ионов углерода в линейном ускорителе И-100. Проведенный анализ ускорения в И-100 [6] пучка ионов углерода показал, что наибольший интерес представляет ускорение

ионов C_{12}^{+4} на кратности $n=3$, так как, во-первых, эти ионы сравнительно легко получаются в ионном источнике, а во-вторых, для них не требуется перестраивать и форсировать ускоряюще-фокусирующий канал, напряжение в резонаторах и градиенты в трубках дрейфа должны быть такими же, как для протонов.

При этом:

Энергия на выходе И-100

9,63 МэВ/нуклон,

Максимальный инвариантный эмиттанс пучка

8 п·мм·мрад .

Ионы C_{12}^{+4} , ускоряемые в И-100, на выходе будут преобразованы в ионы C_{12}^{+6} на тонкой перезарядной мишени.

3.3. Канал инжекции пучка ионов углерода в бустер аналогичен каналу, разработанному в ИФВЭ в 1976 году для инжекции пучка протонов из И-100 в бустер [7]. Канал инжекции включает 16 квадрупольных линз, 6 поворотных диполей и 6 магнитов-корректоров. В канале могут быть использованы имеющиеся в наличии квадрупольные линзы и дипольные корректоры.

Поворотные диполи могут быть изготовлены из железа, используемого для производства диполей УНК.

Источники питания, обеспечивающие необходимый рабочий режим для квадрупольных линз и диполей-корректоров, разработаны.

3.4. Ввод ионов углерода в бустер. Для накопления за один оборот пучка 10^9 ионов необходим ток в импульсе $I_{инж} = 0,4$ мА. Поскольку на выходе линейного ускорителя предполагается иметь ток ионов ~ 10 мА, то вполне достаточным является выбор однооборотной инжекции пучка.

Предложен вариант, в котором инжекции протонного пучка и пучка ионов C_{12}^{+6} полностью развязаны, что позволяет рассчитывать на эффективную параллельную работу комплекса бустера как на физический эксперимент с ускорением в бустере протонов и переводом их в ускоритель У-70, так и на ускорение и вывод ионов углерода в медицинскую зону.

3.5. Ускорение в бустере пучка ионов C_{12}^{+6} . Ускорение пучка ионов углерода приводит к существенному изменению режима работы ускоряющих станций, которые в настоящее время в количестве 9-и штук размещены по азимуту ускорителя. Ввод пучка в бустер с использованием канала транспортировки из И-100 требует освобождения одного промежутка от установленной там ускоряющей станции. При ускорении протонов станции перестраиваются в цикле от 746 до 2750 кГц, с диапазоном перекрытия 3,7. При ускорении ионов C_{12}^{+6} частота обращения частиц увеличивается от 431 до 2190 кГц, с диапазоном перекрытия 5,1. Проведенный анализ показал, что предпочтителен вариант с перезахватом пучка с кратности 2 на кратность 1. Численное моделирование процесса ускорения ионов углерода показало, что эффективность ускорения в выбранном варианте может достигать 94 %.

Ожидаемый импульсный разброс ускоренного пучка $\pm 3,0 \cdot 10^{-3}$. Управляя амплитудой ВЧ-поля ускоряющих станций, можно изменять импульсный разброс в выводимом сгустке и влиять таким образом на эффективную ширину пика Брэгга в облучаемой ткани.

3.6. Вывод пучка ионов C_{12}^{+6} из бустера. Вывод пучка ионов (как и протонов) осуществляется с помощью трех бамп-магнитов, септум-магнита и ударного кикер-магнита. Ожидаемые значения эмиттансов в выводимом пучке равняются $E_x \sim E_z \sim 14$ п·мм·мрад, среднеквадратичное отклонение положения ~ 1 мм и ошибка по углу $< 0,5$ мрад.

3.7. Канал транспортировки пучка C_{12}^{+6} от бустера до мишени. Выведенный из бустера пучок ионов углерода предполагается транспортировать в зал здания ЗН. Канал транспортировки содержит 8 поворотных магнитов, 11 квадрупольных и 6 корректирующих диполей. На

канала обеспечивают ввод пучка в мишень под углом 45° к горизонту. Такой вариант облучения мишени имеет ряд преимуществ по сравнению с горизонтальным направлением.

От выхода последнего поворотного магнита до мишени имеется расстояние ~ 4 м. Система фокусировки обеспечивает размер пятна на мишени диаметром от $20\div 40$ мм с возможностью сканирования в двух поперечных плоскостях. Регулирование энергии пучка ионов производится пассивным образом с использованием поглотителей.

Для проведения физико-технических и радиобиологических исследований на первом этапе может быть реализован вывод в головную часть канала перевода пучка из бустера в У-70, где имеется возможность разместить экспериментальную аппаратуру на площади $\sim 2\times 2$ м².

Заключение

Стоимость создания самостоятельного центра ионной лучевой терапии составляет порядка 80–100 миллионов долларов, что вряд ли под силу нашей стране в настоящее время.

В Институте физики высоких энергий (ИФВЭ, г. Протвино) успешно работает целый комплекс протонных ускорителей. В составе ускорительного комплекса ИФВЭ имеется кольцевой ускоритель (бустер), параметры которого близки к оптимальным для ускорения ионов углерода, работу этого ускорителя в составе медицинского комплекса возможно также совместить с работой на физические установки. В ИФВЭ существует линейный ускоритель И-100, который при перестройке может инжектировать ионы углерода в кольцевой ускоритель–бустер. Рядом с бустером имеется экспериментальный зал ЗН, который можно использовать для размещения медицинских установок.

В ИФВЭ имеется производственная база, позволяющая проектировать и изготавливать аппаратуру, необходимую для медицинского центра. Современный вычислительный центр ИФВЭ позволяет проводить расчеты, необходимые для планирования облучения.

Недалеко от Протвино в Обнинске много лет успешно работает Медицинский радиологический научный центр, имеющий давние традиции, хорошую научную и клиническую базу. Как в ИФВЭ так и в МРНЦ имеется необходимое количество подготовленных специалистов для работы в центре ионной лучевой терапии. Города Протвино и Обнинск удобно расположены в средней полосе России, вблизи Москвы, имеют развитую инфраструктуру, окружены живописной природой.

Предварительная оценка стоимости создания центра ионной терапии на базе ИФВЭ и МРНЦ находится на уровне $8\div 10$ М\$, т.е. всего лишь $\sim 10\%$ стоимости создания самостоятельного центра ионной лучевой терапии.

Задачу создания комплекса ускоритель – медицинский ионный пучок предлагается решать в два этапа.

Для определения радиобиологических характеристик медицинского пучка ионов, окончательных требований к системам наведения и контроля пучка необходимо первоначально создать экспериментальный пучок ионов углерода с ограниченным диапазоном изменяемых характеристик и провести на нем физико-технические и радиобиологические исследования.

Для реализации первого этапа требуется разработать и изготовить лазерный ионный источник для ускорителя И-100, канал перевода пучка ионов углерода из И-100 в бустер, модернизировать ускоряющую систему бустера, разработать и изготовить аппаратуру контроля выведенного пучка и облучательного стенда. Оценка стоимости этого этапа $\sim 0,5$ М\$.

После получения экспериментальной информации о качестве пучка (стабильность, фазовый объем, интенсивность) и проведения первоначальных модельных физико-технических и медико-биологических исследований по отработке технологии радиологического лечения в этом пучке, на втором этапе предлагается составить окончательные требования к медицинскому пучку и на их основе разработать проект центра ионной лучевой терапии для медицинского применения.

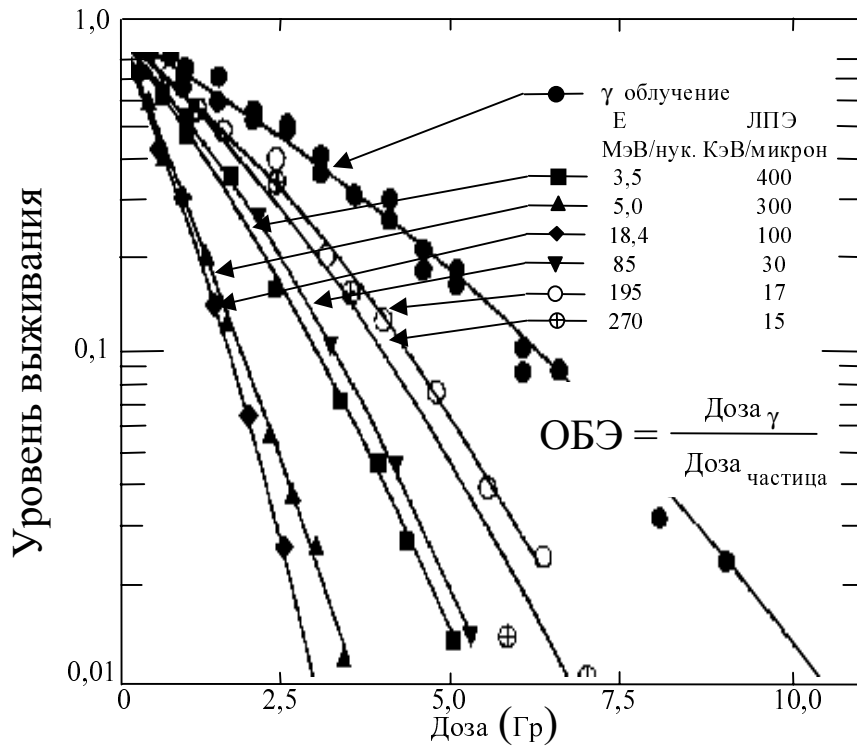


Рис. 1. Данные о зависимости уровня выживания клеточной структуры СНО от дозы для γ -облучения и для пучка ионов углерода с начальной энергией 270 МэВ/нуклон на разных глубинах, т.е. для различных энергий и соответственно различных линейных потерь. Четко наблюдается эффект усиления биологической эффективности облучения в пучке ионов углерода с линейными потерями в районе 100 КэВ/микрон.

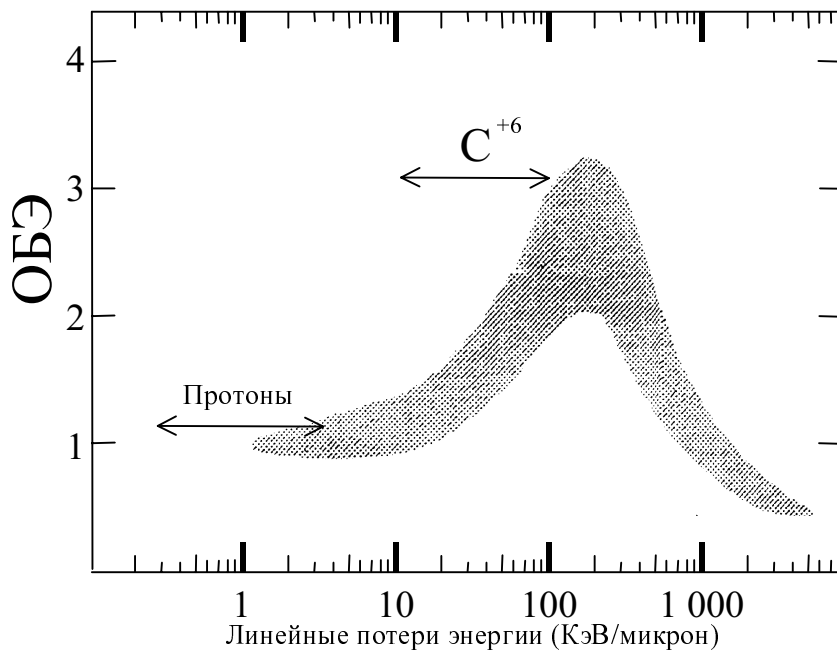


Рис. 2. Суммарные данные по зависимостям относительной биологической эффективности (ОБЭ) от линейных потерь энергии (ЛПЭ) для нескольких клеточных структур при 10% уровне выживания. На этом же рисунке указаны используемые диапазоны ЛПЭ для протонов и ионов углерода.

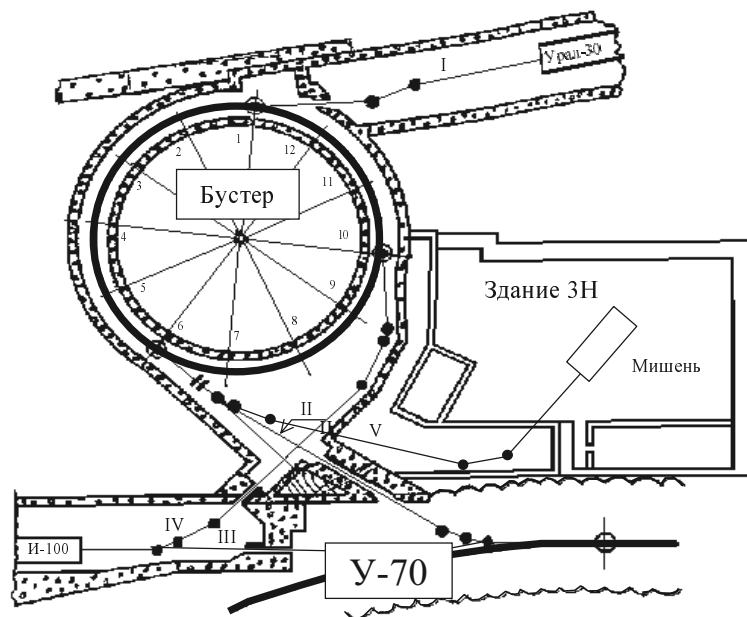


Рис. 3. План взаимного расположения линейных ускорителей И-100 и ЛУ-30, кольцевого ускорителя-бустера, канала инжекции протонов из ЛУ-30 в бустер– (I), канал перевода пучка из бустера в У-70– (II), старая трасса канала инжекции протонов из И-100 в У-70 – (III), канала инжекции ионов углерода из ускорителя И-100 в бустер – (IV), канала вывода из бустера медицинского пучка в зал ЗН -(V).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. W.Kienzle and A.Pascolini, foreword by U.Amaldi. «Hadrons for health» CERN. Geneva, Switzerland in collaboration with GSI, Darmstadt and TERA Foundation, Italy, 1996.
2. U.Amaldi and M.Silari. «Hadron accelerators in cancer therapy». Preprint CERN/TIS-RP/97-16/CF.
3. G.Kraft. «Heavy ion therapy» CERN Courier, January/February 1996, p.16.
4. «Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba». Preprint NIRS-M-89, 1992.
5. И.Н.Семенюшкин. «Дубненский синхрофазотрон. Состояние и перспективы развития ускорительного комплекса ЛВЭ». Физика ЭЧАЯ, 1996, т. 27, вып. 3.
6. И.М.Капчинский, А.П.Мальцев, В.К.Плотников. «Расчетные значения физических параметров линейного ускорителя И-100». Препринт ИФВЭ 67-38, Серпухов, 1967.
7. А.М.Иванов, Э.А.Мяз, Е.Ф.Троянов и др. Препринт ИФВЭ 76-37, Серпухов, 1976.