Федеральное агентство по образованию

Московский инженерно-физический институт (государственный университет)

В.А. Климанов

Дозиметрическое планирование лучевой терапии

Часть 2. Дистанционная лучевая терапия пучками заряженных частиц и нейтронов. Брахитерапия и радионуклидная терапия

Рекомендовано УМО «Радиационная безопасность человека и окружающей среды» в качестве учебного пособия для студентов высших учебных заведений

Москва 2008

УДК 539.07(075)+615.015.3(075) ББК 31.42я7+51.26я7 К49

Климанов В.А. Дозиметрическое планирование лучевой терапии. Часть 2. Дистанционная лучевая терапия пучками заряженных частиц и нейтронов. Брахитерапия и радионуклидная терапия. Учебное пособие. М.: МИФИ, 2008. 328 с.

Книга представляет собой вторую часть учебного пособия "Дозиметрическое планирование лучевой терапии". В учебном пособии рассмотрены основные понятия. физические основы и основные расчетные методы дозиметрического планирования дистанционной лучевой терапии пучками электронов, протонов и нейтронов, а также контактной лучевой терапии и радионуклидной терапии. Изложены способы формирования и модулирования интенсивности радиотерапевтических пучков. Особое внимание уделяется процессу трехмерного дозиметрического планирования. В основу пособия положен курс лекций, читаемых в течение последних восьми лет проф. специальности «Ралиационная В.А. Климановым для студентов МИФИ по безопасность человека и окружающей среды» (специализация «Медицинская радиационная физика») и специальности «Медицинская физика».

Учебное пособие предназначено для студентов, преподавателей, аспирантов и научных работников инженерно-физических и физико-технических вузов, специализирующихся в области лучевой терапии, а также работников медицинских учреждений, связанных с лучевым лечением пациентов.

Пособие подготовлено в рамках Инновационной образовательной программы.

Рецензент кандидат технических наук, старший научный сотрудник Т.Г. Ратнер

ISBN 978-5-7262-0935-7

© Московский инженерно-физический институт (государственный университет), 2008

оглавление

Предисловие	8
Глава 1. Электронная пучевая тералия	10
1 Современное состояние	10
 Взаимолействие электронов с веществом 	10
2. Добщая характеристика процесса взаимолействия	10
2.2. Массовая тормозная способность	11
2.3. Ограниченная массовая тормозная	
способность и поглошенная лоза	13
2.4. Энергетическое распреление	
рассеянных электронов	14
2.5. Угловое распределение	
рассеянных электронов	17
3. Дозиметрические характеристики клинических	
электронных пучков	18
3.1. Центрально-осевое дозовое распределение	
пучка электронов в воде	18
3.2. Равномерность и симметрия поля – внеосевые	
характеристики	24
3.3. Формирование и коллимация пучка	27
3.4. Закон обратных квадратов (положение	
виртуального источника)	28
3.5. Изодозовые кривые	31
3.6. Влияние угла падения пучка на глубинное	
дозовое распределение	33
3.7. Фактор выхода	35
3.8. Вклад в дозу от тормозного излучения	35
4. Фантомы для дозиметрии электронных пучков	36
5. Влияние негомогенностей на дозовое распределение	
от электронных пучков	38
5.1. Метод эквивалентной толщины	38.
5.2. Легкие	40
5.3. Кость	41
5.4. Небольшие негомогенности	42
5.5. Воздушные полости	47
6. Нерегулярные поверхности	48
7. Клиническое применение электронных пучков	51
3	

7.1. Определение мишени	51
7.2. Терапевтический диапазон – выбор энергии пучка.	52
7.3. Рекомендации Международной комиссии	
по радиационным единицам	52
7.4. Модификация формы поля и дозового	
распределения от электронных пучков	55
7.5. Смежные поля	61
7.6. Электронная дуговая терапия	62
7.7. Тотальное облучение кожи электронами	69
8. Методы расчета 3-мерных дозовых распределений	
от пучков электронов	72
8.1. Метод тонкого луча Хогстрома	73
8.2. "Быстрый" 3-мерный алгоритм тонкого луча	74
8.3. Метод Монте-Карло	80
Контрольные вопросы	87
Список литературы	89
Глава 2. Лучевая терапия пучками протонов	96
1. Особенности протонной терапии	96
2. История развития протонной	
лучевой терапии	98
3. Краткая характеристика взаимодействия	
протонов с веществом	100
3.1. Электромагнитное взаимодействие	100
3.2. Ядерные взаимодействия	. 103
3.3. Массовая тормозная способность	106
3.4. Ограниченная массовая тормозная	
способность	108
4. Структура и оборудование клинических	
центров протонной лучевой терапии	109
4.1. Ускорители протонов для лучевой терапии	109
4.2. Гантри	. 111
5. Система формирования дозового поля	. 113
5.1. Требования к параметрам пучков протонов	113
5.2. Формирование индивидуальных клинических	
пучков протонов	113
6. Дозиметрические величины	118
7. Аналитическая аппроксимация глубинного	
дозового распределения	. 120
7.1. Модель для моноэнергетических пучков	120

7.2. Дозовое распределение с учетом флуктуаций	123
7.3. Учет энергетического спектра пучка	125
8. Метод тонкого луча	129
8.1. Расчет модифицирующих устройств	
линии пучка	129
8.2. Пациент	137
8.3. Суммирование эффектов от всех элементов	
линии пучка	138
8.4. Алгоритм тонкого луча	140
8.5. Алгоритм широкого пучка	143
9. Аналитический расчет дозы от протонов	
с учетом негомогенностей	145
10. Аналитическая модель Улмера	149
10.1. Интегрирование уравнений Ланджевина	
и Бете – Блоха	. 150
10.2. Учет ядерных взаимодействий и флуктуаций	
в потерях энергии	. 153
11. Применение метода Монте-Карло	
для расчета доз от протонов	. 155
11.1. Алгоритм транспорта протонов	157
11.2. Моделирование ионизации	. 158
11.3. Моделирование многократного рассеяния	159
11.4. Транспорт б-электронов	160
11.5. Моделирование ядерных взаимодействий	. 160
Контрольные вопросы	163
Список литературы	164
Глава 3. Нейтронная терапия	169
1. Особенности нейтронной терапии	. 169
2. Дистанционная терапия быстрыми нейтронами	169
2.1. История развития и радиобиологические	
особенности	169
2.2. Генерация пучков быстрых нейтронов	172
2.3. Фантомы в клинической нейтронной	
дозиметрии	175
2.4. Методы расчета доз в терапии	
быстрыми нейтронами	187
3. Нейтрон-захватная терапия	. 200
3.1. Принцип и история развития	200

3.2. Терапевтическое усиление нейтронной терапии	• • •
с помощью реакции захвата на боре	203
3.3. Неитрон-захватная борная терапия	010
на оазе реакторов	212
3.4. Неитрон-захватная терапия	226
на оазе ускорителей	226
3.5. Методы расчета доз	221
в неитрон-захватной терапии	231
3.6. Базовые расчеты пространственного	220
распределения кермы	238
4. Преимущества и ограничения весовых факторов и	
взвешенной дозы в неитронной и неитрон-захватной	241
терапии	241
4.1. Однокомпонентный случай	. 243
4.2. Двухкомпонентный случай	244
4.5. Четырехкомпонентный случай	245
Стиходи литералитич	24/
Список литературы	248
Глара 4. Брауитарания	256
1 Особенности брахитерации	256
 Усобенности орахитерании Классификация брахитерании 	250 257
 Источники ионизирующего излучения 	231
лля брахитерации	259
3.1. Физические характеристики и	
конструкционные особенности источников	260
3.2. Спецификация источников у-изпучения	265
3.3. Спецификация источников β-изпучения	267
4. Расчет лозовых распрелелений в брахитерации	
4.1. Принцип суперпозиции	. 268
4.2. Формализм <i>ТG</i> -43	. 269
4.3. Тралиционные метолы расчета мошности	
лозы в брахитерапии	. 272
4.4. Расчет полной дозы за время облучения	
4.5. Компьютерное планирование	
5. Клиническое применение и	
дозиметрические системы	281
5.1. Гинекология	281
5.2. Внутритканевая брахитерапия	. 286
~ ~ ~ ~	

5.3. Системы дистанционного последовательного	
введения катетеров и источников	291
5.4. Постоянные имплантанты в простате	294
Контрольные вопросы	297
Список литературы	297
Глава 5. Радионуклидная терапия	300
1. История развития радионуклидной терапии	300
2. Выбор радионуклида	.300
3. Выбор носителя радионуклида	.303
4. Сферы клинического применения РФП	. 304
5. Дозиметрическое обеспечение РНТ	306
6. Преимущества и недостатки радионуклидной терапии	311
Контрольные вопросы	312
Список литературы	313
Приложение	.314

Предисловие

Данное учебное пособие является второй частью полного учебного пособия по дозиметрическому планированию (ДП) лучевой терапии. В него вошли вопросы, связанные с ДП дистанционной лучевой терапии пучками электронов, протонов, нейтронов, а также контактной лучевой терапией (брахитерапией) и радионуклидной терапией. Эти виды новообразований лечения злокачественных лучевого являются и быстро развивающимися направлениями относительно новыми лучевой терапии. Во многих случаях они позволяют создавать более конформные дозовые распределения в очаге поражения и уменьшать дозовую нагрузку на здоровые ткани по сравнению с традиционными В результате появляется возможность методами лучевой терапии. эффективность существенно повысить лучевого лечения. Лозиметрическое планирование этих видов лучевой терапии имеет свои особенности, многие вопросы еще требуют своего решения. Автор пытался изложить и обобщить в учебном пособии новейшие подходы и алгоритмы расчета дозовых распределений. Особое внимание уделено дозиметрического планирования 3-мерного метолам vчетом с негомогенностей. Многие из описываемых в пособии методов и алгоритмов разработаны автором вместе с сотрудниками руководимой им научной группы. Третья часть пособия будет посвящена вопросам дозиметрического планирования лучевой терапии пучками с поперечной модуляцией интенсивности излучения. проблеме оптимизации и программе гарантии качества.

Учебное пособие написано на основе курса лекций, который читает автор студентам Московского инженерно-физического института, специализирующимся в области медицинской радиационной физики. Учитывая, что в силу явного недостатка отечественной литературы в данной области, специалистам приходится часто работать с англоязычными публикациями, инструкциями и рекомендациями, в тексте пособия для краткого обозначения основных величин часто применяется двойная аббревиатура (русский и английский варианты).

Также как и в первой части автор старался не усложнять изложение материала излишней математической формализацией. Поэтому пособие будет полезно не только медицинским физикам, но и другим членам радиотерапевтической команды, знакомым с основами взаимодействия излучений с веществом, а также аспирантам и научным работникам. Автор выражают большую признательность н.с. МИФИ Журову Ю. В. и канд. физ.-мат. наук Д.Э. Петрову за помощь в подборе научных публикаций, подготовке текста и иллюстраций пособия.

Глава 1. Электронная лучевая терапия

1. Современное состояние

B современной лучевой терапии облучение пучками высокоэнергетических электронов является весьма полезным, а в некоторых случаях фактически незаменимым способом лучевого лечения. Несмотря на то, что источники электронов стали доступными достаточно давно, практическое использование электронов в лучевой терапии началось в 70-х годах прошлого века одновременно с началом распространения в клиниках медицинских электронных широкого ускорителей. Так же как и для фотонов здесь можно выделить несколько ключевых моментов, которые определяющим образом способствовали активному внедрению электронного облучения. Ќ ним конструкции относятся: a) совершенствование медицинских ускорителей. позволившее существенно электронных улучшить клинические характеристики электронных пучков; б) рождение и широкое распространение компьютерной томографии; в) разработка высокоточных алгоритмов 3-мерного дозиметрического планирования. Важнейшими среди этих усовершенствований явилось изобретение систем двойных рассеивающих фольг и аппликаторов для пучков электронов.

Современные медицинские линейные ускорители могут создавать пучки электронов нескольких энергий в диапазоне от 4 до 20 МэВ. Этот энергетический интервал является наиболее удобным при облучении электронами поверхностных и неглубоко лежащих опухолей (глубина меньше 5 см). Хотя обработка таких опухолей может проводиться и мягким рентгеновским излучением, тангенциальными пучками фотонов или с помощью брахитерапии, использование пучков электронов имеет несомненные преимущества. Эти преимущества заключаются в большей дозовой однородности в объеме мишени и значительно меньших значениях доз в более глубоко лежащих нормальных тканях.

2. Взаимодействие электронов с веществом

2.1. Общая характеристика процесса взаимодействия

Электрон является легкой заряженной частицей. Он имеет единичный элементарный отрицательный заряд, а его масса равняется примерно 1/2000 массы атома водорода. Эти свойства и определяют специфику взаимодействия электронов с атомами окружающей среды. Проходя

через вешество. электроны испытывают кулоновские силы взаимодействия с атомами, в результате чего теряют свою энергию на упругие и неупругие столкновения до тех пор, пока их энергия не снизится до тепловой, когда частицы можно считать остановившимися. неупругое Можно выделить четыре основных процесса: a) взаимолействие (или столкновения) с атомными электронами. приводящее к ионизации и возбуждению атомов; б) неупругое взаимодействие с ядрами, приводящее к испусканию тормозного излучения; в) упругое взаимодействие с атомными электронами; г) упругое взаимодействие с ядрами.

При неупругих столкновениях электроны теряют часть своей энергии на ионизацию и возбуждение атомов или на испускание излучения. В упругих столкновениях тормозного электроны практически не теряют свою кинетическую энергию, но отклоняются, небольшие как правило, на углы от направления своего первоначального движения. Типичные средние потери энергии примерно равны 2 МэВ · см²/г.

Число взаимодействий электронов с атомами среды на много порядков превышает число взаимодействий, которое испытывают фотоны до своего поглощения в веществе. Поэтому для количественного описания взаимодействия электронов с веществом в дозиметрии используются, в основном, не микроскопические сечения отдельных процессов, а макроскопические характеристики, связанные со скоростью потери электроном своей энергии на единице пути в конкретном веществе.

2.2. Массовая тормозная способность

Наиболее употребительной величиной, характеризующей свойства вещества по отношению к поглощению энергии электронов, является понятие полной массовой тормозной способности – $(S/\rho)_{tot}$. Под этой величиной в соответствии с рекомендациями Международной комиссии по радиационным единицам (МКРЕ) понимается отношение dE к произведению $\rho \cdot dl$, где dE – полные потери кинетической энергии электрона при прохождении им пути dl в материале с плотностью ρ [1]. Кроме плотности эта величина зависит также от атомного номера материала Z и энергии электрона E. Принято представлять $(S/\rho)_{tot}$ в соответствии с разными видами потерь энергии в виде суммы:

$$\frac{1}{\rho} \left(\frac{dE}{dl} \right)_{tot} = (S/\rho)_{tot} = (S/\rho)_{col} + (S/\rho)_{rad} , \qquad (1.1)$$

где $(S/\rho)_{col}$ – связана с потерями электроном энергии на ионизацию и возбуждение атомов среды и называется массовой тормозной способностью столкновений; $(S/\rho)_{rad}$ – связана с потерями электроном энергии на испускание тормозного излучения и называется радиационной массовой тормозной способностью.

Массовая тормозная способность столкновений может быть рассчитана из выражения, приводимого, например, в работе [2]:

$$(S/\rho)_{col} = \frac{2\pi r_e^2 m_e c^2 N_A Z}{\beta^2 M_A} \cdot \{\ln[\frac{\tau^2(\tau+2)}{2(I/m_e c^2)^2}] + F(\tau) - \delta\}, \quad (1.2)$$

где δ – поправка на эффект плотности вещества; $m_e c^2$ – энергия массы покоя электрона; $\tau = E/m_e c^2$ – отношение кинетической энергии E к энергии массы покоя электрона; $\beta = v/c$; v – скорость электрона; c – скорость света в вакууме; N_A – число Авогадро; r_e – классический радиус электрона; Z – атомный номер среды; M_A – атомный вес вещества; I – средний ионизационный вещества;

$$F(\tau) = 1 - \beta^2 + \left[\tau^2 / 8 - (2\tau + 1)\ln 2\right] / (\tau + 1)^2.$$
(1.3)

Интересно отметить, что $(S/\rho)_{col}$ выше для материалов с низким атомным номером. Это является следствием того, что материалы с высоким атомным номером имеют меньше электронов на грамм вещества, чем материалы с низким атомным номером

Радиационная массовая тормозная способность не может быть выражена в простой общей форме для всех энергий и веществ. Приведем здесь формулу [3] для электронов высоких энергий (случай полного экранирования: $\tau >> 1/\alpha Z^{1/3}$):

$$\left(\frac{S}{\rho}\right)_{rad} = \frac{4r_e^2\alpha}{\beta^2} N_A \frac{Z(Z+1)}{M_A} (\tau+1)m_e c^2 \ln(183Z^{-1/3}+1/18), \quad (1.4)$$

где *α* – постоянная тонкой структуры.

Как видно из формулы (1.4), $(S/\rho)_{rad}$ растет почти линейно с увеличением кинетической энергии электрона в мегавольтной области, в то время как $(S/\rho)_{col}$ имеет в этом районе слабую логарифмическую зависимость (1.2). В более широком энергетическом диапазоне зависимость этих величин от энергии электрона демонстрируется для воды и свинца на рис.1.1, а в приложении приводятся таблицы $(S/\rho)_{col}$ и $(S/\rho)_{rad}$ для ряда тканей и веществ (табл. П.1 и П.2). Отметим также

существенно более сильную зависимость $(S/\rho)_{rad}$ от атомного номера среды, чем имеет место для $(S/\rho)_{rad}$.



Рис.1.1. Зависимость массовых тормозных способностей электронов от энергии для воды и свинца: 1 – (*S*/ρ)_{coi}, 2 – (*S*/ρ)_{rad}; — – данные для воды; – – – данные для свинца [4]

2.3. Ограниченная массовая тормозная способность и поглощенная доза

При неупругом взаимодействии с вешеством электрон, как отмечалось выше, может передать часть своей энергии электронам среды (вторичным электронам) или испустить тормозное излучение. В большинстве случаев вторичные электроны получают относительно небольшую долю энергии первичных электронов, но имеют место и случаи большой передачи энергии (до половины от энергии первичного электрона, а если передается больше половины, тогда вторичный электрон называют первичным, а вторичный – первичным). Такие высокоэнергетические вторичные электроны имеют уже достаточно большие пробеги в веществе и, следовательно, потеряют свою энергию на некотором удалении от точки образования. Аналогичная ситуация имеет место и для тормозных фотонов. Так как понятие поглощенной дозы D связывается с локальным поглощением энергии, то для расчета величины $D(\vec{r})$, исходя из знания пространственно-энергетического распределения флюенса электронов $\Phi(\vec{r}, E)$, использование понятия массовой тормозной способности будет некорректным. Для определения связи между этими двумя величинами вводится понятие ограниченной тормозной способности столкновений.

Ограниченная тормозная способности столкновений относится к концепции линейной потери энергии. Под понятием линейной передачи энергии L понимается [1] отношение энергии dE, теряемой заряженной частицей на ионизацию и возбуждение атомов среды, к величине пути dl, т.е. L=(dE/dl). Таким образом, в величину L не входят потери энергии на испускание тормозного излучения. Чтобы отделить локальное поглощение энергии, имеющее место вблизи точки взаимодействия, от энергии, которая будет потеряна электроном на определенном расстоянии от точки взаимодействия, вводится понятие ограниченной тормозной способности столкновений, $(L/\rho)_{col,\Delta}$. Другими словами, величина $(L/\rho)_{col,\Delta}$ представляет собой частное от деления dE на $\rho \cdot dl$, при условии, что в dE включаются все потери энергии, величина которых меньше Δ .:

$$\left(\frac{L}{\rho}\right)_{col,\Delta} = \left(\frac{dE}{\rho dl}\right)_{col,\Delta}.$$
 (1.5)

Количественные значения ограниченной тормозной способности для различных значений Δ и веществ были рассчитаны в работе [5] и частично приводятся в приложении (табл. П.3). Используя это понятие, значение поглощенной дозы, создаваемой электронами, можно определить из следующего выражения:

$$D(\vec{r}) = \int_{\Delta}^{E_0} \Phi(\vec{r}, E) \cdot \left(\frac{L}{\rho}\right)_{col,\Delta} \cdot dE \quad . \tag{1.6}$$

2.4. Энергетическое распределение рассеянных электронов

Энергетический спектр пучков электронов перед выходным окном медицинских ускорителей близок к моноэнергетическому (рис.1.2). В результате потерь энергии при прохождении через выходное окно, рассеивающие фольги, мониторную камеру и слой воздуха спектр пучка перед поверхностью фантома (или пациента) видоизменяется. Наиболее вероятная энергия электронов в пучке, E_{p_1} уменьшается, а

распределение уширяется. По мере прохождения через фантом происходит дальнейшее расширение энергетического спектра в область низких энергий и уменьшение наиболее вероятной и средней энергии электронов (см. рис. 1.2).



Рис. 1.2. Энергетическое распределение пучка электронов перед выходным окном ускорителя, перед поверхностью и на глубине *z* водного фантома

В работе [6] получено аппроксимационное выражение для определения наиболее вероятной энергии, $E_{p,0}$. В случае воды оно имеет следующий вид [7]:

$$E_{p,0} = 0.22 + 1.98R_p + 0.0025R_p^2 , \qquad (1.7)$$

где $E_{p,0}$ выражено в МэВ; R_p – практический (или экстраполированный) пробег электрона в воде (рис.1.3), выраженный в см.



Рис. 1.3. Определение R_p и R₅₀ из глубинного дозового распределения

При измерении пробега по глубинному дозовому распределению рекомендуется, чтобы размер поля был не меньше, чем 12 х 12 см² для электронов с энергиями до 10 МэВ, и не меньше, чем 20 х 20 см² для более высоких энергий. Кроме того необходимо в глубинное дозовое распределение внести поправку на закон обратных квадратов ((f + z)/f)², где f – эффективное расстояние от виртуального точечного источника (см. раздел 3.4) до облучаемой поверхности. Практический пробег определяется по точке пересечения касательной к кривой в точке 50 % от максимальной дозы и прямой $y = D_x$, где D_x представляет дозу, создаваемую тормозным излучением электронов.

Приближенную оценку практического пробега можно выполнить по следующему правилу: величина R_p в сантиметрах равна величине наиболее вероятной энергии электрона в мегаэлектронвольтах, деленной пополам.

Средняя энергия пучка электронов перед облучаемой поверхностью может быть определена из формулы, приводимой в работе [8]:

$$\overline{E}_0 = C \cdot R_{50} \quad , \tag{1.8}$$

где *С* – эмпирический параметр, имеющий для воды значение 2,4 МэВ/см [9].

Для расчета наиболее вероятной и средней энергий на глубине водного фантома, *z*, приближенные формулы предложены в работе [10]:

$$E_{p,z} = E_{p,0} \left(1 - \frac{z}{R_p} \right),$$
(1.9)

$$\overline{E}_{z} = \overline{E}_{0} \left(1 - \frac{z}{R_{p}} \right) . \tag{1.10}$$

2.5. Угловое распределение рассеянных электронов

При прохождении пучка электронов через вещество последние, как отмечалось выше, под действием кулоновских сил испытывают очень количество взаимодействий. В большое результате электроны приобретают составляющие скорости и смещения перпендикулярные к первоначального движения. Для большинства направлению их практических задач угловое и пространственное расширение узкого коллимированного пучка (тонкого луча) электронов в малоугловом приближении может быть аппроксимировано гауссовским распределением [11].

Пусть такой узкий пучок падает на плоскую поверхность рассеивателя вдоль оси z (геометрическая ось пучка параллельна оси z), которая, в свою очередь, нормальна к этой поверхности. Тогда угловое распределение флюенса электронов после прохождения ими слоя будет рассеивателя толщиной *z* описываться выражением, предложенным в работах [11,12]:

$$\Phi(z,\theta) = \Phi_0(z) \frac{\exp\left\{-\frac{\theta^2}{\overline{\theta^2}(z)}\right\}}{\pi \overline{\theta^2}(z)}, \qquad (1.11)$$

где θ – угол по отношению к оси *z*; $\overline{\theta^2}(z)$ – средний квадрат углового расширения пучка; $\Phi_0(z) = 2\pi \int_0^{\pi} \Phi(z, \theta) \theta d\theta$.

Значение $\overline{\theta^2}(z)$ определяется из выражения:

$$\overline{\theta^2}(z) = \overline{\theta_i^2} + \int_0^z \left(\frac{T}{\rho}\right) \cdot \rho \cdot dl, \qquad (1.12)$$

где (*T*/р) – массовая угловая рассеивающая способность, значения которой для некоторых веществ приводятся в приложении (табл. П.4)

 $\overline{\theta_i^2}$ – начальное значение среднего квадрата углового расширения пучка.

По аналогии с массовой тормозной способностью МКРЕ [13] определяет массовую угловую рассеивающую способность как отношение приращения среднего квадрата угла рассеяния $d\overline{\theta^2}$ к $\rho \cdot dl$:

$$\frac{T}{\rho} = \frac{1}{\rho} \frac{d\overline{\theta^2}}{dl}.$$
(1.13)

Эксперименты показывают, что для материалов с низким атомным номером наблюдается линейная зависимость между $\overline{\theta^2}$ и глубиной проникновения пучка в достаточно широком интервале глубин [5,14]. С дальнейшим с увеличением глубины формируется равновесное угловое распределение, так как электроны, рассеянные на большие углы, быстро выбывают из пучка. Массовая угловая рассеивающая способность пропорциональна примерно квадрату атомного номера вещества и обратно пропорциональна кинетической энергии электрона. Значения *T*/ ρ приводятся в приложении в табл. П.4.

3. Дозиметрические характеристики клинических электронных пучков

3.1. Центрально-осевое дозовое распределение пучка электронов в воде

Центрально-осевые дозовые распределения в воде (ЦОДР), называемые также глубинными дозовыми кривыми (ГДК), являются важнейшей характеристикой клинических пучков электронов.

3.1.1. Общая форма глубинной дозовой кривой

Общая форма ГДК для пучков электронов существенно отличается от таковых для пучков фотонов. На рис.1.4 сравниваются ЦОПДР для нескольких энергий пучков электронов и фотонов. Данные представлены в виде распределений процентной дозы, которая определяется как умноженное на 100 отношение поглощенной дозы в данной точке на геометрической оси пучка к максимальной поглощенной дозе на той же оси.

Как видно из кривых, электроны создают более высокую поверхностную дозу, чем фотоны. В обоих случаях на кривых имеются максимумы, положение которых на оси z будем обозначать через z_{max} . Однако для глубин больших *z*_{max} скорость уменьшения дозы для электронов значительно выше, что является следствием того, что электроны, как и все заряженные частицы, имеют конечный пробег в После области быстрого спада в электронных ЦОПДР веществе. области наблюдаются с относительно невысоким И мелленно изменяюшимся дозы. Появление таких значением «хвостов» фотонным «загрязнением» Это обусловлено пучка электронов. загрязнение создается тормозным излучением, образующимся при прохождении электронов через головку ускорителя и через воду.



Рис. 1.4. Центрально-осевые процентные дозовые распределения для пучков электронов (а) и фотонов (б) разных энергий для размера поля 10 х 10 см² и РИП=100 см

3.1.2. Зависимость центрально-осевого процентного дозового распределения от энергии пучка

На рис.1.5 показаны центрально-осевые процентные дозовые распределения (ЦОПДР) для пучков разных энергий. У современных линейных ускорителей на 6 МэВ процентная глубинная доза (*P%*) на поверхности составляет примерно 70 %. С увеличением энергии электронов *P%* на поверхности также увеличивается, достигая 90 % для пучков 20 МэВ. Данный эффект является следствием значений того, что низкоэнергетические электроны рассеиваются в среднем на большие углы, чем высокоэнергетические. Поэтому создаваемая ими

доза D_{max} на глубине z_{max} оказывается более высокой по отношению к дозе на поверхности, чем для высокоэнергетических электронов.



Рис. 1.5. Центрально-осевые процентные дозовые распределения в водном фантоме для пучков разных энергий при размере поля 10 х10 см² и РИП=100 см

Знание дозы на поверхности имеет важное клиническое значение, так как при облучении электронами в область мишени часто включаются кожные покровы пациентов. В табл. 1.1 и 1.2 представлены *Р%* вблизи поверхности водного фантома для ускорителя Varian Clinac 2300CD.

Таблица 1.1

Процентная глубинная доза вблизи поверхности водного фантома, создаваемая пучками электронов разных энергий, для ускорителя Varian Clinac 2300CD при размере конуса 10 х 10 см² и РИП=100см

Глубина,	Энергия пучка электронов, МэВ					
СМ	6,0	9,0	12,0	15,0	18,0	22,0
0	70,8 %	76,5 %	82,0 %	86,6 %	88,4 %	89,1 %
0.5	82,5 %	84,7 %	89,5 %	93,7 %	96,0 %	97,0 %
1.0	94,0 %	90,0%	92,6 %	96,4 %	98,7 %	98,9 %

Глубина в водном фантоме, на которой находятся D_{max} и D_{90} , для пучков разных энергий ускорителя Varian Clinac 2300CD при размере тубуса 10 х 10 см² и РИП=100см

Энергия, МэВ	6.0	9.0	12	15	18	22
Глубина D_{\max} , см	1,4	2,2	2,9	2,9	2,9	2,2
Глубина D ₉₀ , см	1,8	2,8	3,9	4,8	5,4	5,8

Наиболее полезным терапевтическим интервалом глубин является область, где создается не менее 90 % от максимальной дозы D_{max} . Эта глубина, *z*₉₀, в сантиметрах приблизительно равна наиболее вероятной энергии электронов вблизи облучаемой поверхности в МэВ, деленной на четыре. Глубины расположения D_{max} и D_{90} не являются линейными функциями энергии и показывают существенные вариации для разных конструкций ускорителей (рис.1.6). Поэтому подчеркнем планировании необходимость при электронного облучения использовать экспериментальные данные для конкретного аппарата, конкретной энергии и конкретного аппликатора.

Выбор энергии пучка является существенно более критичным для электронов, чем для фотонов. Так как доза за точкой z₉₀ быстро уменьшается, следует соблюдать осторожность при выборе терапевтической глубины и, следовательно, энергии электронов. При появлении сомнения лучше руководствоваться принципом выбора более высокой энергии, чтобы гарантировать нахождение мишенного объема внутри требуемой изодозовой поверхности. С другой стороны, прежде, чем использовать более высокую энергию, следует проверить, не произойдет ли чрезмерное облучение критических органов из-за увеличения 290.



Рис. 1.6. Зависимость расположения глубины *z*₉₀ от наиболее вероятной энергии пучка электронов *E*₂₀ для ускорителей Philips SL75/20 (—) и Varian Clinac 2500 (—) [15]

3.1.3. Зависимость центрально-осевого процентного дозового распределения от размера поля и РИП

ЦОПДР также как и выходной фактор существенно зависят от размера поля. Под выходным фактором понимается отношение мощности дозы, измеренной в воздухе на оси пучка для данного размера поля, к мощности дозы, измеренной в той же точке для рефересного) ссылочного (опорного или размера поля. Доза увеличивается с увеличением размера поля, так как увеличивается рассеяние в головке аппарата и в фантоме. Однако если размеры поля регулируются с помощью набора аппликаторов (тубусов), триммерных полос или вставок в аппликаторы при неизменном положении фотонных коллимационных пластин (шторок основного коллиматора), то изменение выходного фактора (см. ниже раздел 3.7) остается относительно небольшим (рис.1.7). Если же для этого используются шторки основного коллиматора головки, изменение выходного фактора будет значительным, особенно для низких энергий электронов (рис. 1.8).

Влияние размера поля на ЦОПДР иллюстрируется на рис. 1.9. Из представленных данных видно, что если размер поля становится меньше практического пробега, то появляется заметный сдвиг в положении D_{max} и D_{90} вперед к облучаемой поверхности при уменьшении размера поля. Величина этого сдвига растет с увеличением энергии пучка.



Рис. 1.7. Зависимость выходного фактора от размера квадратного поля при регулировании размера поля только с помощью триммеров для ускорителя Therac 20 [16]



Рис. 1.8. Относительное изменение дозы в точке z_{max} для тубуса 10 х 10 см² при перемещении основных коллимационных шторок головки ускорителя Clinac-18 относительно рекомендованного положения [17]



Рис. 1.9. Влияние размера поля на ЦОПДР для пучков электронов ускорителя Mevatron 80 с энергией 7 МэВ (а) и 18 МэВ (б) при РИП=100 см [18]

В то же время форма ЦОПДР слабо зависит от расстояния источникповерхность. На рис.1.10 приводятся данные для РИП=100 см и РИП=115 см. Из рисунка видно, что при энергии электронов 20 МэВ 80-95 % участки кривой для РИП=115 см находятся только на несколько миллиметров ниже, чем аналогичные участки для РИП=100 см , а при меньших дозах эти кривые практически сливаются. Объясняется такой эффект относительно короткими пробегами электронов, вследствие чего влияние закона обратных квадратов на форму ЦОПДР невелико.

3.2. Равномерность и симметрия поля – внеосевые характеристики

Типичный дозовый профиль показан на рис.1.11. Он представляет собой зависимость поглощенной дозы от расстояния до оси пучка на определенной глубине водного фантома. Вариация в дозовом распределении в направлении перпендикулярном геометрической оси пучка можно описать как вне осевое отношение, понимая под этим отношение дозы в произвольной точке вне оси к дозе на оси на той же глубине водного фантома.



Рис. 1.10. Сравнение ЦОПДР для 9 МэВ и 20 МэВ пучков электронов ускорителя Varian 2100С при РИП=100 и 115 см [19]



Рис. 1.11. Дозовый профиль 20 МэВ пучка электронов ускорителя Varian 2100С [19]

Спецификация по равномерности (или флатности) электронных пучков определяется в настоящее время согласно рекомендациям МЕК (Международная электротехническая комиссия) на глубине максимальной дозы, z_{max} , и включает два требования: 1) – расстояние между уровнями 90% дозы и геометрическим краем пучка не должно превышать 10 мм вдоль большей оси и 20 мм вдоль диагонали пучка; 2) – максимальная величина поглощенной дозы в любой точке внутри 90 % изодозового контура (см. далее) не должна отличатьсяболее, чем на 5 % от дозы на той же глубине на оси пучка.

Ранее МКРЕ [4] рекомендовала определять равномерность с помощью «индекса однородности». Этот индекс определяется в ссылочной (опорной) плоскости на ссылочной (опорной) глубине как отношение площади, где доза превышает 90 % дозы на оси пучка, к площади поперечного сечения пучка на поверхности фантома (рис.1.12). Этот индекс должен превышать заданное значение, например, 0.8 для поля 10 x 10 см² на глубине z_{max} [20].



Рис. 1.12. К определению индекса однородности: изодозовые кривые в плоскости перпендикулярной центральной оси на глубине *z_{max}* [22]

Свои рекомендации относительно равномерности электронных пучков выработала также ААМФ [21]. В соответствии с ними гладкость определяется в ссылочной плоскости, перпендикулярной центральной оси пучка на глубине 95 % дозы за точкой z_{max} . Изменение дозы в пределах площади, ограниченной линией, отстоящей на 2 см внутрь от

геометрического края поля размером не меньше, чем $10 \times \times 10$ см², не должна превышать ± 5 % относительно дозы на центральной оси.

С помощью понятия «симметрия пучка» сравниваются дозовые профили по разные стороны от центральной оси пучка. Спецификация по симметрии электронных пучков согласно рекомендациям МЕК определяется также на глубине максимальной дозы $z_{max,}$, и включает следующее требование: различие в значениях дозы в любых двух точках, расположенных симметрично на противоположных сторонах относительно центральной оси, не должно превышать 2 %.

3.3. Формирование и коллимация пучка

Пучок электронов выходит из системы ускорения медицинских ускорителей в виде тонкого луча. Если аппарат работает в режиме облучения пучком тормозного излучения, то электронный пучок падает на мишень из тяжелых материалов. При работе же в режиме облучения электронами мишень отсутствует и узкий пучок (тонкий луч) электронов проходит через выходное окно в систему формирования широкого расходящегося пучка.

В настоящее время применяются два основных метода расширения электронных пучков: использование электромагнитного **УЗКИХ** сканирования тонкого луча по облучаемой поверхности; использование рассеивающих фольг из тяжелых элементов, например, свинца. На практике более широкое распространение пока получил второй метод, особенно после того, как была разработана система, состоящая из двух фольг (рис.1.13). Первая фольга в этой системе за счет многократного рассеяния электронов превращает тонкий луч в расходящийся пучок. Вторая фольга предназначена для создания однородного профиля В поперечном сечении пучка. Толщина второй фольги имеет сложный профиль в поперечном сечении для обеспечения вместе с системой коллимации рекомендуемых значений гладкости и симметрии дозового профиля.

Система коллимации (рис.1.13 и 1.14) включает набор коллиматоров, позволяющих создавать поля разных размеров и улучшающих гладкость пучка.

27



Рис. 1.13. Принципиальная схема двухфольговой системы формирования и коллимации расходящегося пучка электронов с однородным профилем в поперечном сечении: W – окно ускорителя; В – первичный коллиматор; S₁,S₂ – рассеивающие фольги; F – вторичная коллимация.

Все коллиматоры обеспечивают первичное коллимирование пучка вблизи источника и вторичное коллимирование – вблизи пациента. Первичное коллимирование определяет максимальный размер поля, а вторичное определяет размеры конкретного поля облучения. Вторичные коллиматоры могут изготавляться из триммерных полос или в виде набора тубусов различного размера.

3.4. Закон обратных квадратов (положение виртуального источника)

В противоположность режиму работы с тормозным излучением, которое имеет реальный фокус (положение «точечного» источника) в месте расположения мишени ускорителя, при облучении электронными пучками такого физического фокуса не существует. Расходящийся электронный пучок создается за счет рассеяния в системе фольг (см. рис. 1.2 и 1.13). Затем он испытывает дополнительное рассеяние в воздухе и в коллиматорах. Однако при проведении расчета изменения фактора выхода вследствие изменения расстояния до облучаемой поверхности, используя закон обратных квадратов, наличие такого фокуса было бы весьма удобным. Отсюда возникла идея введения некоторого виртуального точечного источника электронов [23].

Под термином "виртуальный точечный источник электронов" понимается точка пересечения обратных проекций наиболее вероятных направлений движения электронов к поверхности пациента (рис.1.14) [24]. В литературе описано несколько способов определения положения виртуального источника, например, в работе [25] предложено определять эту точку через обратное проецирование

50 % ширины профилей пучка, измеренных на разных расстояниях.

Использование понятия "расстояние виртуальный источник – поверхность" (РИП или SSD) для расчета поправки на изменение геометрического ослабления пучков по закону обратных квадратов неплохо работает для больших полей [26], однако к сожалению, приводит к достаточно значимым погрешностям для небольших размеров полей. В основном, это связано с потерей электронного равновесия в воздухе и в фантоме для небольших полей и требует дополнительной корректировки.

Альтернативный способ корректировки фактора выхода для учета воздушного зазора между концом электронного коллиматора и пациентом предложен в работе [27] и назван методом эффективного *SSD* (РИП).

Эффективное SSD для электронных пучков (SSD_{eff}) определяется как виртуального расстояние от положения источника до точки номинального SSD (обычно это изоцентр аппарата). Для нахождения SSD_{eff} проводятся измерения дозы в фантоме на глубине z_{max} на разных расстояниях g, начиная с нулевого, между аппликатором И поверхностью фантома.



Рис. 1.14. Определение положения точечного виртуального источника электронов как точки пересечения обратных проекций наиболее вероятных направлений движения электронов к облучаемой поверхности пациента [25]

Пусть D_0 – значение дозы при g = 0 и D_g – значение дозы при зазоре *g*. Исходя из закона обратных квадратов, имеем следующее:

$$\frac{D_0}{D_g} = \left(\frac{SSD_{eff} + z_{\max} + g}{SSD_{eff} + z_{\max}}\right)^2$$
(1.14)

или

$$\sqrt{\frac{D_0}{D_g}} = \frac{g}{SSD_{eff} + z_{\max}} + 1 .$$
(1.15)

График зависимости $\sqrt{D_0 / D_g}$ от переменной *g* дает прямую линию (рис.1.15) с наклоном $tg(\theta) = \frac{1}{SSD_{eff} + z_{max}}$. Отсюда получаем:

$$SSD_{eff} = \frac{1}{\mathrm{tg}(\theta)} - z_{\mathrm{max}}.$$
 (1.16)



Рис. 1.15. К определению SSS_{eff} по методу, предложенному в работе [27]

3.5. Изодозовые кривые

Изодозовые кривые представляют собой линии, проведенные через точки равной дозы. Обычно эти кривые рисуются для регулярных интервалов (чаще через 10 %) поглощенной дозы, выраженных в процентах от дозы в ссылочной точке (точке нормировки). За ссылочную (опорную) точку, как правило, берется точка на центральной оси на глубине z_{max} . По мере проникновении электронного пучка в среду происходит его быстрое расширение вследствие рассеяния электронов.

Индивидуальная форма конкретных изодозовых кривых зависит от энергии пучка, размера поля, системы коллимации, РИП и уровня изодозовой кривой. Типичные изодозовые кривые показаны на рис.1.16. и 1.17 для электронов с энергиями 9, 12 и 20 МэВ. Отметим некоторые особенности этих кривых:

– в области низких значений процентной дозы (<20 %) наблюдается поперечное уширение кривых в силу увеличения среднего угла рассеяния электронов при уменьшении их энергии. При начальной энергии пучков выше 15 МэВ имеет место, наоборот, сжатие изодозовых кривых, соответствующих высоким процентным дозам (>80 %).

– размеры физической полутени (физической пенумбры), если под ними понимать расстояние между 80 % и 20 % изодозовыми кривыми, мало изменяются с увеличение размера поля (см. рис.1.16) и сильно возрастают с увеличением глубины. Поэтому МКРЕ [4] рекомендует измерять размеры физической полутени на деленной пополам глубине 85 % дозы.

– расходимость низкоуровневых изодозовых кривых (меньше 50 %), увеличивается с увеличением воздушного зазора между пациентом и концом аппликатора (тубуса), в то время как высокоуровневые кривые наклоняются вперед к центральной оси пучка. В результате это приводит к увеличению размера зоны полутени.



Рис. 1.16. Изодозовые кривые поля 6 х 6 см², наложенные на изодозовые кривые поля 15 х 15 см², для пучка электронов ускорителя Varian 2100С при РИП=100см. Кривые проведены для изодозовых уровней 98, 95, 90 % и далее через 10 % [19]



Рис. 1.17. Изодозовые кривые для пучков электронов 9 и 20 МэВ при размере поля 10 х 10 см 2 и РИП=100 см [27]

3.6. Влияние угла падения пучка на глубинное дозовое распределение

Ранее в разделе 3.1 были рассмотрены особенности глубинного процентного дозового распределения P% при нормальном падении электронов на поверхность фантома (угол между осью пучка и нормалью к поверхности $\alpha = 0^0$). При косом падении пучков на поверхность, если угол α превышает 20°, появляются существенные изменения в поведении P%, что отличает электронные пучки от

фотонных. На рис.1.18 представлены глубинные распределения P% для 9 и 15 МэВ пучков при разных углах падения. На вставках в рисунки показана геометрия экспериментов и представлены значения доз на глубине z_{max} для различных значений угла α , нормированные на величину дозы при z_{max} для $\alpha = 0^{\circ}$.



Рис. 1.18. Кривые Р% для 9 МэВ (а) и 15 МэВ (б) электронных пучков при разных углах падения α на поверхность

Представленные данные свидетельствуют об уменьшении наклона кривых P% при увеличении угла α . Когда угол α начинает превышать 60°, кривые P% теряют свою типовую форму и определение величины R_p является уже неприменимым. Для больших углов α наблюдается значительное увеличение D_{max} . Этот эффект обусловлен увеличением величины флюенса в центральной области для косых углов падения.

Для учета влияния угла падения электронного пучка на глубинное дозовое распределения вводится поправочный фактор $OF(\alpha,z)$. Используя этот фактор, значение дозы на оси пучка на глубине *z* при косом падении электронного пучка можно рассчитать по формуле:

$$D_{\alpha}(f,z) = D_0(f,z) \times OF(\alpha,z), \qquad (1.17)$$

где f — расстояние от виртуального источника электронов до облучаемой поверхности вдоль оси пучка; D_0 — доза при нормальном падении пучка; OF — фактор косого падения.

Детальные измерения поправочного фактора *OF*(*a*,*z*) выполнены в работе [29]. Часть полученных результатов приводятся в приложении.

Фактор выхода (ФВ) для электронного облучения по аналогии с фотонным облучением определяется для данной энергии пучка как отношение дозы для конкретного размера поля (размера аппликатора) на глубине z_{max} к дозе на той же глубине для ссылочного (опорного) поля размером 10 х 10 см².

Важным параметром, определяющим ФВ, является положение фотонных коллиматоров ускорителя. Для каждого электронного аппликатора рекомендуется определенное раскрытие шторок основного коллиматора, дающее обычно более широкое поле, чем создаваемое в окончательном варианте апертурой электронного аппликатора. Такой прием минимизирует изменение коллимационного рассеяния и позволяет уменьшить изменение ФВ при изменении размера поля.

Типовые набор электронных аппликаторов обычно включает следующие размеры полей облучения: 6 x 6; 10 x 10; 15 x15; 20 x 20 и 25 см². Однако квадратные поля, создаваемые 25 x такими аппликаторами, часто на практике не дают адекватную защиту нормальным тканям. В таких случаях из свинца или другого легкоплавкого материала изготавляют фигурные коллимационные блоки (пластины с вырезанным фигурным отверстием), помещаемые на конце аппликатора. В результате получаются поля нерегулярной формы, для которых требуются отдельные измерения выходного фактора. Для малых размеров результирующих полей в силу возможной потери электронного равновесия могут потребоваться и дополнительные измерения глубинного распределения Р%.

3.8. Вклад в дозу от тормозного излучения

При анализе центрально-осевых дозовых распределений (ЦОДР) электронных пучков в воде (раздел 3.1.1) обращалось внимание на то, что «хвосты» этих распределений находятся уже за пределами пробега электронов и целиком обусловлены тормозным излучением. Это излучение принято называть «загрязняющим». Учитывая существенно более слабое ослабление тормозного излучения с глубиной, чем электронов, эта составляющая дозы требует отдельной оценки. Вклад в полную дозу от тормозного излучения можно определить с помощью экстраполяции этих хвостов к меньшим глубинам.

Электроны образуют тормозное излучение, с одной стороны, при взаимодействии с веществом в коллимационной системе (рассеивающие фольги, мониторная камера, коллимационные

пластины, аппликатор и, наконец, воздух), а с другой стороны, при взаимодействии с тканями пациента или с материалом фантома. В работе [30] с помощью метода Монте-Карло был изучен вклад в дозу, создаваемый только последней составляющей тормозного излучения. Полученные результаты приведены в табл. 1.3.

Таблица 1.3

Вклад в дозу в воде (D_x) на конце пробега электронов от загрязняющих тормозных фотонов, образующихся в воде, в процентах от D_{max} [30]

Энергия электронов, МэВ	Вклад в дозу D _{max} , %
5	0,1
10	0,5
15	0,9
20	1,4
30	2,8
40	4,2
50	6,0

Вклад в дозу от первой составляющей загрязняющего тормозного излучения, как правило, значительно превышает вклад от второй составляющей и сильно зависит от конструкции ускорителя, в особенности от конструкции системы коллимации. Для современных ускорителей типичный вклад в дозу от загрязняющего излучения изменяется от 0.5 до 1.0 % в интервале энергий 6 – 12 МэВ, от 1.0 до 2.0 % в интервале 12 – 15 МэВ и от 2,0 до 5,0 % в интервале 15 – 20 МэВ [20]. Наименьший вклад в дозу наблюдается для ускорителей с электромагнитной системой расширения пучка.

4. Фантомы для дозиметрии электронных пучков

Вода является стандартным фантомным материалом для дозиметрии электронных пучков. Однако в силу разных причин не всегда возможно выполнение дозиметрии именно в водном фантоме. Например, как указывается в работе [20], при использовании в качестве детекторов плоско-параллельной пленочных дозиметров ИЛИ камеры более vдобными являются различные твердые пластиковые фантомы. Твердые фантомы являются также предпочтительными при измерениях поверхности фантомов из-за неопределенности дозы вблизи В позиционировании детекторов воде. вызываемой эффектом в поверхностного натяжения.
Естественным требованием к твердым фантомам является признание их водоэквивалентными. Требование водоэквивалентности для какоголибо лозиметрии электронных пучков материала в означает одинаковые с водой значения линейной тормозной способности и линейной угловой рассеивающей способности. Приближенно эти условия выполняются, если материал имеет такие же как у воды плотность электронов и эффективный атомный номер. В табл.1.4 приводятся массовая и эффективная плотности для материалов. наиболее часто используемых твердых фантомах. Понятие В эффективной плотности применяется для масштабирования глубины в твердом фантоме к эквивалентной глубине в водном фантоме при дозиметрии пучков электронов (см. ниже).

Таблица 1.4

Массовая и электронная плотности для материалов, рекомендуемых Американской ассоциацией медицинских физиков (ААМФ) к использованию в твердых фантомах для электронной дозиметрии [21]

Материал	Массовая плотность, г/см ³	Эффективная плотность по отношению к воде
Вода	1,0	1,00
Полистирол (чистый)	1,045	0,975
Полистирол высокой плотности (белый)	1,055	0,99
Акрил	1,18	1,15
Электронная твердая вода	1,04	1,00

Дозовое распределение, измеренное в неводном фантоме. конвертировать $D_{mad}(z_{mad})$ можно В распределение, которое наблюдалось бы в водном фантоме $D_w(z_w)$ при условии одинаковости спектров электронов в обоих случаях, используя слелующее соотношение, приводимое в работе [21]:

$$D_w(z_w) = D_{med}(z_{med}) \cdot \left(\frac{\overline{S}}{\rho}\right)_{med}^{water} \cdot \Phi_{med}^{water}, \qquad (1.18)$$

где $(S / \rho)_{med}^{water}$ и Φ_{med}^{water} – отношение массовых тормозных способностей и отношение флюенсов в воде и в материале неводного фантома соответственно.

Однако, к сожалению, по причине различия в значениях линейной способности линейной угловой рассеивающей тормозной И способности, невозможно найти в разных материалах глубины, на которых бы электронные спектры были бы идентичны [20]. Поэтому не существует одного масштабирующего фактора для трансформации глубинной дозовой кривой целиком от неводного фантома к водному. Эффективную плотность возможно определить лля получения эквивалентного дозового распределения вблизи терапевтического пробега и вдоль спадающего участка дозовой кривой [20]. ААМФ рекомендует использовать для расчета эквивалентной глубины в воде следующую формулу [21]:

$$d_{w} = d_{med} \cdot \rho_{eff} = d_{med} \cdot \left(\frac{R_{50}^{water}}{R_{50}^{med}}\right), \qquad (1.19)$$

где: *R*₅₀ – глубина 50 % дозы; ρ_{eff} – эффективная плотность по отношению к воде, значения которой приводятся в табл. 1.4.

5. Влияние негомогенностей на дозовое распределение от электронных пучков

5.1. Метод эквивалентной толщины

Основные дозиметрические характеристики пучков электронов измеряются в гомогенных плоских фантомах. Эти данные являются хорошей стартовой точкой для планирования облучения электронными пучками. Однако в реальных условиях в области облучения часто находятся участки с негомогенным веществом. Эта негомогенность проявляться или виде неоднородного распределения может В физической плотности тканей, или в виде присутствия материалов с атомными номерами, или и то и другое вместе. В общем разными корректный учет влияния негомогенностей на дозовое случае распределение от электронов может быть выполнен только с помощью точных методов теории переноса, например, методом Монте- Карло. На практике в клиниках эти методы пока не применяются.

При облучении электронами наиболее часто встречаются такие негомогенности как кости, легкие и воздушные полости. Простейший

метод учета таких негомогенностей состоит в масштабировании толщины негомогенности по отношению к толщине слоя воды и определении коэффициента эквивалентной толщины (coefficient of equivalent thickness – *CET*) [31]. При этом предполагается, что негомогенность представляет собой однородный слой материала, поперечные размеры которого больше размеров пучка. В соответствии с идеологией метода ослабление пучка электронов негомогенностью толщиной t без учета изменения в геометрическом ослаблении эквивалентно ослаблению слоем воды толщиной ($t \ge CET$). Таким образом, доза в точке, расположенной за негомогенностью толщиной t, определяется через расчет эффективной глубины вдоль луча, соединяющего расчетную точку и виртуальный источник электронов:

$$z_{eff} = z - t(1 - CET),$$
 (1.20)

где *z* – действительная глубина расположения расчетной точки относительно поверхности.

Глубинная доза берется при этом из дозового распределения в воде для эффективной глубины. Кроме того, дополнительно вводится поправка на закон обратных квадратов в виде:

$$CF_{isl} = \left(\frac{SSD_{eff} + z_{eff}}{SSD_{eff} + z}\right)^2.$$
(1.21)

Значение *CET* для конкретного материала или вида ткани можно определить из выражения:

$$CET = S_{tot,i} / S_{tot,w}, \qquad (1.22)$$

где $S_{tot,i}$ и $S_{tot,w}$ – полные линейные тормозные способности для средней энергии электронов окрестности точки расчета для материала *i* и воды соответственно. Как первое приближение, когда значения S_{tot} неизвестны, величину *CET* можно оценить из отношения электронных плотностей для данного материала и воды (см. табл.1.4 и 1.5). Отметим, что для материалов с невысоким атомным номером (кроме водорода) это отношение можно заменить на отношение физических плотностей. Такой метод коррекции можно применить к любому широкому органу (поперечное сечение органа не меньше поперечного сечения пучка) за исключением легких и кости.

Ткань или материал	Физическая плотность, р, г/см ³	Электронная плотность, ρ_e , 10^{23} г ⁻¹		
Вода	1,00	3,349		
Мускулы	1,06	3,25 - 3,32		
Кость	1,09 - 1,65	3,10-3,25		
Легкое	0,26 - 1,05	3,25 - 3,33		
Жир	0,92 - 0,94	3,38		
Мозг	1,03 - 1,05	3,31 - 3,33		
Печень	1,05 - 1,07	3,32 - 3,34		

Физическая плотность, р, и электронная массовая плотность, ре, для разных видов тканей и материалов

5.2. Легкие

Изучение проблема легких, с точки зрения учета негомогенностей, работах [32-35] и продолжается в настоящее время. началось в Результаты in vivo экспериментов на собаках показали значительное изменение CET с глубиной в легких. Это иллюстрируется на рис.1.19 гетерогенной композиции вода-пробка, которая моделирует лля границу раздела грудная стенка-легкие. Доза вблизи границы раздела вода-пробка уменьшается по сравнению с дозовым распределением в водном фантоме из-за уменьшения рассеяния в пробке, как в среде, имеющей меньшую плотность, чем вода. После определенной глубины доза в пробке начинает увеличиваться относительно дозы в водном фантоме, так как увеличение коэффициента пропускания излучения пробкой перекрывает эффект уменьшения рассеяния.

Таким образом, в общем случае величина *CET* зависит от положения расчетной точки внутри легких. В работе [32] на основе in vivo измерений получено эмпирическое выражение для определения *CET*, а также предложено брать для *CET* в легких среднее значение, равное 0.5. В более поздней работе [36] показано, что расчет величины *CET*, основанный на использовании значений электронных плотностей материалов, приводит к погрешностям ~10 % в глубинных дозах для типичных геометрий, применяемых при облучении грудной клетки. На рис.1.20 показаны примеры изодозовых кривых, учитывающих и не учитывающих отмеченную специфику легких.



Рис. 1.19. Глубинное дозовое распределение в воде и в гетерогенном фантоме вода-пробка. Величину *CET* можно здесь определить из отношения $CET=X_1/X_2$ [20]



Рис. 1.20. Примеры изодозовых кривых при облучении грудной клетки и легких с использованием болюса: А – расчет без учета меньшей плотности легких (по сравнению с мягкой тканью); Б – расчет с использованием плотности легких ρ=0.25 г/см³

5.3. Кость

Негомогенности в виде кости часто присутствуют в электронных полях облучения. Плотность костей изменяется от 1,0 до 1,1 г/см³ для губчатой кости грудины и от 1,5 до 1,8 г/см³ для твердых (плотных) костей таких, как кости челюсти, черепа и другие кости, обеспечивающие структурную поддержку тела. Кроме того, плотность

может меняться в пределах конкретной кости. Электронная плотность для губчатой кости не сильно отличается от таковой для воды, поэтому для нее величину *CET* можно принять равным единице. Экспериментальные исследования (in vivo) с такой твердой костью, как челюсть, показали, что в этом случае метод *CET* дает хорошие результаты. Однако в общем случае ситуация сложнее.

На рис.1.21 иллюстрируется влияние твердой кости на изодозовые кривые. Под костью изодозовые кривые сдвинуты вперед к кости ввиду зашитного эффекта кости (большее поглошение излучения по сравнению с тканью). В то же время доза снаружи и вблизи края границы раздела увеличена на ~ 5 %, т.е. приблизительно на такую же эффект обусловлен величину. Данный потерей поперечного электронного равновесия. Необходимо отметить, что реальные границы раздела ткань-кость в теле человека более закругленные, чем на рис.1.21, что приводит к меньшим отклонениям от распределений в гомогенной ткани, чем показано на рис.1.20. Однако при уменьшении энергии электров отклонения, наоборот, возрастают.



Рис. 1.21. Влияние твердой кости на изодозовое распределение для 17 МэВ пучка электронов при размере поля 10 x10 см² и РИП=100 см: — с учетом кости; – – – без учета кости [37]

5.4. Небольшие негомогенности

Небольшими негомогенности, поперечные считают размеры меньше размеров поля. С точки которых существенно зрения корректного расчета доз они представляют более сложную проблему, Частично было чем негомогенности виле слоев. это в продемонстрировано на рис.1.21.

Приближенную методику расчета поправочных факторов для небольших негомогенностей предложили авторы работы [38]. Дозовое

распределение для широкого пучка представляется в виде суперпозиции распределения от небольшого пучка, размеры которого равны поперечному сечению негомогенности, и распределения от «пустотелого» пучка (исходный пучок минус небольшой пучок), падающего на гомогенный водный фантом. Значение дозы $D_i(z)$ в точке в негомогенной среде определяется из дозы $D_w(z)$ в той же точке в воде за вычетом дозы $D'_w(z)$, которая была бы создана небольшим пучком A_H (рис.1.22) в воде, и плюс доза $D'_i(z)$, которая была бы создана тем же пучком, при прохождении его через негомогенность:

$$D_{i}(z) = D_{w}(z) - D'_{w}(z) + D'_{i}(z)$$
(1.23)

Значение дозы $D'_{i}(z)$ определяется по методу *CET*, и окончательное выражение для расчета $D_{i}(z)$ равно:

$$D_{i}(z) = D_{w}(z) - D_{w}'(z) + D_{w}'(z)[z - t(1 - CET)] \times \left[\frac{SSD_{eff} + z - t(1 - CET)}{(SSD_{eff} + z)^{2}}\right]^{2}$$
(1.24)

Этот метод дает неплохие результаты при расчете доз за негомогенностью и внутри нее. К сожалению, в литературе недостаточно данных для небольших пучков, особенно по значениям *CET*. Если средний атомный номер Z негомогенности близок к таковому для воды, а плотность ρ_i , то в первом приближении доза при размере поля $x_i \times x_i$, равна дозе в воде для следующего размера поля:

$$\frac{x_i \rho_i}{\rho} \cdot \frac{x_i \rho_i}{\rho_w}.$$
(1.25)

Еще более сложную проблему представляет корректное определение дозовых распределений вблизи края ногомогенности из-за рассеяния электронов на краях негомогенности. В работе [20] предложено качественное объяснение особенностей подобных распределений.



Рис. 1.22. Схематическое представление геометрии пучка в виде суперпозиции двух пучков [38]. *Н* и *I* указывают на гомогенный материал и негомогенность в виде параллепипеда соответственно. Плотность *I* меньше чем *H*, поэтому изодоза парциального пучка *A* для негомогенной геометрии *A*_I сдвинута здесь ниже изодозы для гомогенной геометрии *A*_H

На рис.1.23 схематически иллюстрируется этот краевой эффект. Для простоты предполагается, что путь электрона в среде М представляет прямую линию. Если материал М' имеет более высокую массовую мощность рассеяния, то электроны будут в нем рассеиваться в среднем на большие углы, чем в основном материале М. Это приводит к уменьшению электронного флюенса и, следовательно, дозы Рассеянные электроны, с другой негомогенностью. стороны. 3a среде М. Таким образом, небольшие увеличивают дозу В негомогенности создают холодные и горячие «пятна» (области) позади своих краев.

Систематическое изучение подобного краевого эффекта лля негомогенностей из разных материалов было выполнено в работе [39]. Предложенный авторами метод может использоваться лля приближенной оценки максимального увеличения и уменьшения дозы, которые вызываются краевым эффектом. На рис. 1.23 показаны углы а и β, определяющие границы соответствующих областей дозового возмущения. Величина α дает положение максимального уменьшения и увеличения дозы, а величина угла β отделяет область, где краевым эффектом можно пренебречь. Значения этих углов, в основном, связаны со средней энергией электронов \overline{E} на крае негомогенности (рис.1.24).

44



Рис. 1.23. а) – Схематическая иллюстрация рассеяния электронов за краями между материалами M и M, мощность рассеяния для M' больше, чем для M; б) – Изодозовое распределение в воде за краем тонкого слоя свинца, угол α определяет область максимальное изменение дозы, угол β угол определяет область незначительного изменения дозы



Рис. 1.24. Зависимость углов α и β от средней энергии электронов на крае негомогенности в воде (или мягкой ткани) [39]

Дозовое распределение под негомогенностью, но в зоне снаружи угла β можно рассчитывать по методу *CET*. Минимальное и максимальное значения дозы вдоль границы угла α в соответствии с рекомендацией авторов [39] определяется с помощью поправочного коэффициента *CF*_{max} по формуле:

$$CF_{\max} = \frac{D_m - D_0}{D_0},$$
 (1.26)

где: D_m – максимальная или минимальная дозы; D_0 – доза в той же точке в гомогенном водном фантоме. Зависимость коэффициента CF_{max} от средней энергии для некоторых материалов показано на рис.1.25.



Рис. 1.25. Зависимость коэффициента *CF*_{max} от средней энергии электронов на крае негомогенности в воде [39]

Все рассмотренные в этом разделе методы являются в той или иной степени приближенными. В некоторых случаях, особенно при наложении эффектов от нескольких небольших негомогенностей, они могут привести к значимым погрешностям. Для более точного решения проблемы необходимо переходить к строгим методам теории переноса, как например, метод Монте-Карло.

В теле человека достаточно много воздушных полостей. Из-за малой плотности воздуха (0,0013 г/см³) электроны легко проходят через такие области. Однако при этом из-за сложной ситуации с особенностями рассеяния электронов вблизи границ раздела между воздушными полостями и соприкасающимися тканями возникают серьезные проблемы для корректного расчета доз. Вокруг небольших воздушных полостей могут возникнуть небольшие области с повышенными (горячие пятна) и с пониженными (холодные пятна) значениями дозы (рис.1.26). Они обусловлены потерей электронного равновесия вблизи краев негомогенности. Особенно заметными эти эффекты становятся, когда пучок падает по касательной к поверхности негомогенности (рис.1.26).



Рис. 1.26. Изодозовое распределение, создаваемое пучком электронов в негомогенной композиции. *Н* и *I* указывают на гомогенный материал и негомогенность в виде параллепипеда из воздуха соответственно [40]

К каким серьезным изменениям в дозовых распределениях приводят воздушные полости демонстрируется на рис.1.27. На рисунке показано дозовое распределение, создаваемое в области носа при облучении передним полем электронов. Расчет выполнен без учета (*a*) и с учетом (b) воздушных полостей внутри носа. Сравнение распределений хорошо иллюстрирует важность учета подобных негомогенностей. Из рис.1.27 видно, что наличие воздушных полостей приводит к образованию в мозге и прилегающих к полости носа областей с высокой мощностью дозы.



Рис. 1.27. Изодозовые распределения, создаваемые передним пучком электронов в области носа без учета (*a*) и с учетом (*b*) негомогенностей[41]

Точный расчет доз вокруг небольших воздушных полостей возможен только с помощью метода Монте-Карло. При проведении приближенных расчетов будут полезны результаты экспериментального изучения поправочных факторов для небольших воздушных полостей, выполненного в работах [42,43].

6. Нерегулярные поверхности

Под нерегулярными (неправильными) поверхностями понимаются все не плоские поверхности. Они встречаются достаточно часто при облучении электронными пучками областей тела с сильной кривизной поверхности. В этом случае плоскость конца электронного тубуса не будет параллельна облучаемой поверхности (рис.1.28).



Рис. 1.28. Схематическая иллюстрация облучения нерегулярной поверхности (грудной клетки) пучком электронов. Справа показана стандартная геометрия нормального падения на плоскую поверхность без воздушного зазора [20]

Рассматриваемая геометрия, с одной стороны, приводит в результате к появлению неравномерного воздушного зазора между концом тубуса и поверхностью кожи. С другой стороны, появляется необходимость учета косого падения пучка. Учет обоих факторов можно выполнить, применяя корректирующий множитель к каждой точке дозового распределения, измеренного в стандартной геометрии водного фантома. Расчетное выражение в этом случае имеет следующий вид:

$$D(SSD_{eff} + g, z) = D_0(SSD_{eff}, z) \left[\frac{SSD_{eff} + z}{SSD_{eff} + g + z}\right]^2 OF(\theta, z), \quad (1.27)$$

где g – воздушный зазор (рис.1.28), который измеряется для расчетной точки вдоль веерной линии, соединяющей виртуальный источник и расчетную точку; D_0 – доза на глубине z при нормальном падении пучка на плоскую поверхность; OF – поправочный фактор на косое падение пучка (см. раздел 3.6).

В виде примера на рис.1.29 проводится сравнение экспериментальных и расчетных изодозовых распределений в цилиндрическом фантоме из полистирола в геометрии подобной рис.1.28. При расчете широкий пучок электронов разбивался на отдельные тонкие лучи, дозовое распределение каждого из которых корректировалось в соответствии с формулой (1.27). Совпадение результатов вполне удовлетворительное за исключением 95 % изолинии.



Рис. 1.29. Сравнение экспериментальных и расчетных изодозовых распределений для пучка 12 МэВ электронов в полистереновом цилиндрическом фантоме при размере поля 10×10 см². Оба распределения нормированы на $D_{\rm max}$ в стандартной геометрии водного фантома (рис. 1.28) [20]

Сложную задачу для расчета доз из-за рассеяния электронов представляют резкие нерегулярности облучаемой поверхности. Примером таких поверхностей служат области носа, уха, глаза, а также хирургические иссечения. В этих зонах обычно вследствие нарушения электронного равновесия создаются горячие пятна в удаленной части области и холодные пятна вблизи поверхности. При сильных изломах поверхности с образованием резких впадин и выступов электроны рассеиваются преимущественно наружу из резких выпуклостей и, наоборот, внутрь резких впадин (рис.1.30). На практике такие резкие края обычно сглаживаются с помощью различных болюсов.



Рис. 1.30. Влияние сильных нерегулярностей облучаемой поверхности на изодозовые распределения от электронных пучков [44]

7. Клиническое применение электронных пучков

7.1. Определение мишени

Так же как и в фотонной терапии первым шагом в электронной терапии является как можно более точное определение облучаемой мишени. Перед симуляцией и определением формы, размеров и расположения электронных полей необходимо установить все геометрические параметры планируемого объема облучения (*PTV*) и соответствующие ему границы. С этой целью детально анализируется вся доступная диагностическая, операционная и медицинская информация. Особенно полезными при решении этих вопросов, а также

при выборе энергии пучков и оптимальном их размещения являются данные компьютерной томографии (КТ).

7.2. Терапевтический диапазон – выбор энергии пучка

Как правило, терапевтическая глубина электронной терапии простирается до глубины 90 %-ной изодозовой кривой (*D*₉₀). Поэтому, еспи нет опасности переоблучения критической структуры, расположенной сразу за *PTV*, энергия электронов выбирается так, чтобы 90 %-ная изодозовая линия охватывала наиболее удаленный район *PTV* и еще добавочные 5 мм за областью мишени. Оценочное значение глубины R_{90} в см можно определить, если энергию пучка в МэВ поделить на четыре.

В некоторых случаях при определении терапевтического диапазона электронов используется также 80 %-ный изодозовый уровень (D_{80}). Так делается при облучении грудной клетки, где D_{80} расположен вблизи границы раздела грудной клетки с легкими. Тогда пучок не создает излишне высокой дозы в нижележащих тканях легких и сердца. Оценочное значение глубины R_{80} можно определить, если энергию пучка поделить на три.

7.3. Рекомендации Международной комиссии по радиационным единицам

7.3.1. Дозовое предписание – МКРЕ 71

Международная комиссия по радиационным единицам (ICRU или МКРЕ) опубликовала в 2004 году Доклад 71, детализирующий новые «Предписание, регистрация и описание терапии рекомендации электронов» [45]. В этом документе предлагается для пучками согласованности следовать такому же подходу к дозовым рекомендациям, какой был разработан ранее для фотонной терапии в Докладах 50 и 62 [46,47]. В докладе сохраняются понятия GTV (определяемый объем опухоли), СТУ (клинический объем мишени), PTV (планируемый объем мишени), TV (облученный объем), органы риска (OAR) (см. часть 1 пособия [48]).

Авторы [45] указывают на необходимость полного описания курса облучения, включая примененную схему фракционирования, и не делая корректировку на разность в относительной биологической эффективности для фотонов и электронов. Особо в докладе отмечается

важность выбора ссылочной (опорной) точки, называемой «Ссылочная точка МКРЕ» (для краткости будем далее называть ее просто ссылочной точкой). В отечественной литературе ее часто называют точкой дозирования. Эта точка должна всегда выбираться в центре (или в центральной части) PTV и ясно указываться. Как правило, энергия пучка выбирается так, чтобы максимум глубинной дозовой кривой на оси пучка находился в центре PTV. Если пик дозы не попадает в центр PTV, ссылочная точка (точка дозирования) по-прежнему выбирается в центре PTV, но при этом регистрируется (протоколируется) также величина максимальной дозы. Таким образом, для стандартных условий электронного облучения в Докладе 71 рекомендуется протоколировать следующие дозы:

• максимальная поглощенная доза в воде;

• местоположение и величину дозы в ссылочной точке (точке дозирования), если она расположена не пике поглощенной дозы;

• максимальное и минимальное значения дозы в *PTV* и дозы в органах риска, определенные из дозовых распределений или гистограмм доза-объем.

Для небольших пучков И пучков нерегулярной формы рекомендуется протоколировать также пиковое значение поглощенной дозы для ссылочных (референсных) условий. В случаях, когда применяется коррекция на косое падение И негомогенности, рекомендуется эти операции также регистрировать.

7.3.2. Рекомендации МКРЕ 71 при интраоперационной лучевой терапии

Доклад 71 содержит также рекомендации относительно специальных электронных пучков, применяемых в интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) и в методе тотального облучения кожи. В ИОЛТ электронный пучок используется для однократного облучения хорошо определенной мишени после хирургического вмешательства. При этом для более точного определении *CTV* в процессе операции участвуют и хирург, и радиационный онколог.

Необходимо протоколирование всех специфичных для ИОЛТ устройств, включая тип, форму, угол наклона поверхности тубуса и размер аппликатора. Ссылочная точка всегда выбирается в центре или в центральной части *PTV*, и по возможности в максимуме дозы на центральной оси. В соответствии со специальными рекомендациями

МКРЕ для ИОЛТ, опубликованными в работе [45], следует протоколировать и публиковать следующие дозовые величины:

• пик поглощенной дозы в воде в ссылочных (референсных) условиях для каждого пучка, если ось пучка нормальна к поверхности ткани;

• для наклонных пучков максимальное значение поглощенной дозы в воде на «клинической оси» (т.е. оси, нормальной к поверхности ткани и проходящей через точку пересечения центральной оси пучка и поверхности ткани);

• положение и значение дозы в ссылочной точке (точке дозирования), если она отлична от выше указанных;

• максимальное и минимальное значения дозы в PTV (обычно условия облучения выбираются так, чтобы обеспечить во всем PTV не менее 90 % от дозы в ссылочной точке).

7.3.3. Рекомендации МКРЕ 71 при тотальном облучении кожи

При тотальном облучении кожи (ТОК) необходимо добиваться однородного распределения дозы по всей поверхности кожи. Для пациентов с неглубокой поверхностной локализацией болезни может использоваться одна энергия электронов. В других клинических ситуациях толщина повреждаемой области может изменяться в зависимости от стадии, патологии и локализации на поверхности тела. В таких случаях идентифицируются несколько *СТV* и соответственно несколько облучаемых глубин. Для каждой анатомической области выбирается ссылочная точка (точка дозирования) вблизи или в центре *PTV/CTV*. Клинически значимая ссылочная точка, расположенная внутри определенного *PTV*, может быть выбрана для всего *PTV*. При проведении ТОК рекомендуется протоколировать и публиковать следующие дозовые величины:

• пик поглощенной дозы в воде для каждого пучка;

• положение и значение дозы в ссылочной точке дозы (точке дозирования) для каждой анатомической области;

• минимальное и максимальное значениев каждой анатомической области;

• положение и поглощенную дозу в ссылочной точке дозы (точке дозирования) для полного *PTV* и значение минимальной и максимальной дозы для всего *PTV*.

7.4. Модификация формы поля и дозового распределения от электронных пучков

7.4.1. Создание специальной формы поля

В электронной терапии нередко требуются поля нестандартной формы. Система фотонных коллиматоров обычно не применяется для этих целей, так как она, учитывая специфику взаимодействия электронов, расположена достаточно далеко от пациента. После прохождения рассеивающей фольги электронный пучок испытывает добавочное рассеяние на других элементах конструкции головки и в воздухе между выходным окном и пациентом, что приводит к слишком размытой зоне полутени. Поэтому для создания электронных полей заданной формы почти всегда применяются навесные аппликаторы в виде тубусов, которые при необходимости дополняются защитными блоками или защитными фигурными пластинами. Будем называть последние плоскими аппликаторами.

Электронные тубусы прикрепляются к головке ускорителя таким образом, чтобы конец конуса находился на расстоянии не больше, чем 5 см от пациента, где, соответственно, определяется и размер поля. Стандартный набор тубусов-аппликаторов обеспечивает размеры полей в интервале от 5×5 см² до 25×25 см². Более сложная конфигурация полей создается с помощью добавочных свинцовых или церробендовых плоских аппликаторов. Иногда (при низких энергиях электронов) применяются пластины из пластика.

Таблица 1.6

Энергия пучка,	6	8	10	12	14	17	20
МэВ							
50%	1,2	1,8	2,2	2,6	2,9	3,8	4,4
10%	2,1	2,8	3,5	4,1	5,0	7,0	9,0
5%	3,0	3,7	4,5	5,6	7,0	8,0	10,0

Толщина свинца (мм), требуемая для обеспечения различных значений коэффициентов пропускания для поля электронов 12,5 х 12,5 см² разных энергий

Для определения толщины свинцовых аппликаторов, ослабляющих дозу до значения <5% от начальной, можно воспользоваться простым правилом: толщина равняется одной десятой практического пробега R_p .

В табл. 1.6 приводятся толщины пластин из свинца с коэффициентами пропускания 50, 10 и 5 % для пучков с разными энергиями.

Плоские аппликаторы могут размещаться непосредственно на теле пациентов. В этом случае создается поле с резкими краями. Однако, если пластины имеют значительный вес, то их также как и защитные блоки закрепляют на головке ускорителя. В этом случае получаются несколько иные изодозовые распределения (рис.1.31)



Рис. 1.31. Сравнение изодозовых распределений при разном расположении коллиматора: (а) – коллимационная пластина удалена на 10 см от кожи пациента; (б) – коллимационная пластина размещена непосредственно на коже пациента [49]



Рис. 1.32. Зависимость отношения выходных факторов на глубине *z_{max}* для открытого и блокированного полей (входной фактор блокированного поля обратно пропорционален этому отношению) от энергии пучка электронов при разной степени блокировки [50]

7.4.2. Влияние блокирования на фактор выхода

Частичное экранирование поля приводит к уменьшению мощности следовательно, к уменьшению фактора дозы И. выхода (ΦB). Экранирование также влияет и на дозовые распределения. Величина таких изменений зависит от степени экранирования, толщины блоков и энергии электронов. Данные на рис.1.32 иллюстрируют эту особенность блокирования. Из рисунка видно, что уменьшение ФВ наиболее значимо для небольших полей, и когда в оставшейся открытой части поля в силу ее малости нарушается поперечное равновесие. На рис.1.33 показан эффект электронное этот в зависимости от размера открытой части поля. Отметим, что степень уменьшения дозы при экранировании зависит также от глубины точки измерения.



Рис. 1.33. Зависимость отношения доз в центрах экранированного и открытого полей на глубине *z_{max}* от размера открытой части поля [51]

В электронной терапии поля нерегулярной формы встречаются достаточно часто. Если один из поперечных размеров поля оказывается при этом меньше практического пробега электронов R_p , то необходимо иметь в виду отмеченную выше закономерность. В работе [52] предлагается простое правило для определения минимального диаметра поля в воде, начиная с которого наступает электронное

равновесие: диаметр поля (см) равен энергии пучка (МэВ), деленной на 2,5.

7.4.3. Внутренняя защита

При облучении некоторых видов опухоли для защиты нижележащих радиочувствительных структур целесообразно применение "внутренней защиты". Под этим термином подразумевается помещение защитных экранов в полости, расположенные за облучаемой мишенью. К таким случаям относятся облучения опухолей губы, глазных век, слизистой оболочки щеки и др. Внутреннюю защиту применяют также при интраоперационном облучении. Для изготовления внутренней защиты обычно применяют свинцовые пластины. Требуемая толщина свинца зависит от средней энергии электронного пучка в месте предполагаемого размещения защиты. Для оценки толщины экрана можно принять, что средние потери энергии электроном в мягкой ткани равны 2 МэВ/см, а в свинце 2 МэВ/мм.

Вместе с тем необходимо учитывать не только уменьшение дозы за внутренней свинцовой защитой, но и увеличение дозы в слоях ткани, расположенных перед защитой. Это увеличение обусловлено тем, что свинец имеет значительно больший коэффициент обратного рассеяния, чем ткань или вода. К чему это может привести, наглядно иллюстрирует рис.1.34. Там показано, как кардинально изменяется дозовое распределение, создаваемое электронным пучком в полистироле, если на пути пучка на разных глубинах помещается свинцовая пластина.

Степень увеличения дозы на границе ткани и металла зависит от энергии пучка вблизи поверхности и атомного номера металла. Для границы раздела между тканью и свинцом поправочный фактор на увеличение дозы (*EBF*) можно рассчитать по следующей эмпирической формуле:

$$EBF = 1 + 0.735 \cdot \exp(-0.052\overline{E}_z), \qquad (1.28)$$

где *E*_z – средняя энергия электронов вблизи границы раздела.

С целью уменьшения возможного негативного последствия увеличения дозы перед свинцовой защитой применяется покрытие свинца дополнительным слоем материала с низким атомным номером, например, алюминием, воском, пластиком и др.



Рис. 1.34. Влияние на глубинное дозовое распределение, создаваемое 10 МэВ электронным пучком в воде, свинцовой пластины толщиной 1,7 мм, которая располагается на разных глубинах на пути пучка[51]

7.4.4. Болюс

Болюсом в лучевой терапии называют некоторый объем материала, размещаемый непосредственно на тканеэквивалентного облучаемой поверхности тела пациента вплотную к ней. Прилегающая телу поверхность болюса повторяет форму тела. Наружная К поверхность болюса обычно делается плоской и располагается нормально к геометрической оси пучка. Раньше болюсы изготовлялись из парафина или воска методом плавления, в последние годы их чаще копировальных изготавливают на специальных автоматах ИЗ специальных материалов типа плотного пенопласта, а также из слоев термопластика. Последний материал особенно удобен тем, что он прозрачный, поэтому под ним остаются видными все кожные метки.

Использование болюсов в электронной терапии преследует следующие цели: а) превращение нерегулярной облучаемой поверхности пациента в плоскую; б) уменьшение проникновения электронов в некоторые части поля; в) увеличение поверхностной дозы; г) улучшение объемного дозового распределения для получения

59

большей конформности с объемом мишени и уменьшения облучения критических органов.



Рис. 1.35. Изодозовое распределение для двух смежных полей электронов при разных промежутках между краями полей на поверхности [22]

Проблема стыковки полей возникает в тех случаях, когда необходимо облучить большую площадь, чем позволяют технические возможности конкретного ускорителя, или когда требуется облучить отдельный участок поля электронами с другой энергией. В некоторых ситуациях полезно применить стыковку электронного и фотонного полей. Во всех случаях целью стыковки является лучшее покрытие мишенного объема. Так как при облучении электронами мишени расположены на поверхности или близко к ней, то нельзя допускать разрывов между полями на облучаемой поверхности. Но в этом варианте ниже поверхности образуются горячие пятна, приемлемость которых по степени превышения дозы, их размеров и локализации требует отдельного анализа.

На рис. 1.35 показано результирующее дозовое распределение для двух смежных полей электронов с одинаковыми энергиями и параллельными осями при разных промежутках между полями на поверхности. Как видно из рисунка, при промежутке в 0,5 см возникает область высокой дозы (140 – 150 %). С увеличением промежутка величина высокой дозы уменьшается до более приемлемого уровня, однако вблизи поверхности создается район с низкой дозой. Параметры последнего могут оказаться неприемлемыми с клинической точки зрения.

На рис.1.36 показан эффект стыковки полей с разной энергией электронов. Значение дозы в области перекрытия полей заметно меньше, чем получилось для полей с одинаковой энергией электронов (см. рис.1.35).

Параметры горячих и холодных пятен существенно зависят также от взаимной ориентации стыкуемых пучков. На рис.1.37 приводятся три варианта стыковочной конфигурации. Минимальная протяженность и амплитуда области высокой дозы получается в геометрии, когда геометрические оси пучков ориентированы так, что внутренняя граница полей становится общей для обоих пучков (рис.1.37,*a*). Максимальные значения этих параметров образуются при пересечении геометрических осей пучков (рис1.37,*c*).

В тех случаях, когда электронное поле граничит на поверхности с фотонным полем, горячее пятно образуется на стороне фотонного поля, а холодное пятно, наоборот, на стороне электронного поля (рис.1.38). Причиной такого эффекта является утечка электронов вследствие

рассеяния из области электронного облучения в область фотонного облучения.

7.6. Электронная дуговая терапия

Электронная дуговая терапия (ЭДТ) или арк-терапия представляет собой особый радиотерапевтический метод облучения поверхностных (или близких к поверхности) опухолей, локализованных на кривых поверхностях, с помощью движущегося пучка электронов. Впервые она была описана в работе [54]. Несмотря на то ,что данная методика давно известна и клинически полезна при лечении некоторых опухолей (например, при облучении грудной стенки после хирургического удаления молочной железы), она не получила пока широкого распространения. Причина заключается в относительной сложности и недостаточной изученности физических особенностей метода ЭДТ.

Дозовое распределение сложным образом зависит от энергии электронов. ширины поля. глубины расположения изоцентра. расстояния источник-ось, кривизны поверхности тела пациента, И системы коллимации. Важнейшей особенностью глубинного дозового распределения ЭДТ является существенное уменьшение дозы вблизи кожной поверхности по сравнению со стационарным электронным пучком (см. раздел 7.6.2). Эта особенность связана с так называемым «эффектом скорости», смысл которого в том, что, чем глубже расположена расчетная точка, тем дольше она облучается пучком электронов. Поэтому, если требуется высокая поверхностная доза, то при проведении ЭДТ применяются дополнительные болюсы.

Хорошие клинические результаты, достигнутые рядом энтузиастов этого направления за последние два десятилетия, стимулировали повышение интереса к данному методу электронной терапии как для куративного, так и для паллиативного облучения. В настоящее время многие фирмы предлагают ускорители с возможностью реализации электронной дуговой терапии. Однако кроме такого ускорителя необходима определенная модификация электронных коллиматоров. Например, требуются апертурные коллиматоры, имеющие адекватный клиренс пациента. И дополнительная до коллимация в непосредственной близости от поверхности пациента, усиливающая спад дозы за пределом дуги. Подробное описание основных аспектов рассматриваемого метода дается в работе [55].

62



Рис. 1.36. Изодозовое распределение для двух смежных полей электронов с разной энергией (ускоритель Вариан 2100С, размер полей 10 х 10 см², РИП=100 см) [19]



Рис.1.37. Пример различных вариантов взаимной ориентации геометрических осей пучков: (*a*) – геометрические оси пучков отклонены наружу так, что создается общая граница пучков; (*b*) – оси параллельны; (*c*) – оси пересекаются на глубине облучаемого объекта [4]



Рис. 1.38. Изодозовое распределение, создаваемое при стыковки электронного поля (9 МэВ) с фотонным полем (6 МВ). Размер обоих полей 10 × 10 см², SSD=100 см [53]

Ускорители, не имеющие опции вращающегося электронного пучка, тем не менее могут применяться для так называемой «псевдо- дуговой» терапии. При этом методе поле определяется Х-пластинами фотонного коллиматора и электронной коллимацией непосредственно на поверхности пациента. Пучки направляются изоцентрически через одинаковые угловые интервалы. Поля перекрываются так, чтобы центр следующего поля ложился на край соседнего предыдущего поля. При достаточно большом количестве полей полученный результат является дискретной моделью непрерывного дугового поля.

7.6.1. Калибровка дугового пучка электронов

Калибровочные процедуры в ЭДТ имеют существенные отличия от калибровки стационарных пучков. Суммарная дуговая лоза способами [20]: интегрированием определяется двумя профилей стационарных пучков; прямым измерением. Первый способ требует как знания дозового распределения, так и калибровки мощности дозы (в стандартных условиях) для поля, используемого в ЭДТ. Методика интегрирования иллюстрируется на рис.1.39. Из изоцентра через равные угловые интервалы (например, 10°) проводят радиусы. Вдоль каждого *i* радиуса помещают изодозовые карты для одиночного пучка и доза в точке $P(D_{i}(P))$ определяется как доля от максимальной дозы на центральной оси пучка вдоль і направления (рис.1.39,б). Суммарная дуговая доза рассчитывается из следующего выражения, приводимого в работе [56]:

$$D_{arc}(P) = \frac{\dot{D}_0 \cdot \Delta \theta}{2\pi n} \sum_{i=1}^N D_i(P) \cdot Inv(i), \qquad (1.29)$$

где \dot{D}_0 – мощность дозы в минуту для стационарного поля на глубине z_{\max} ; n – скорость вращения (число оборотов в минуту); Inv(i) – поправка закона обратных квадратов на воздушный зазор между пунктирным кругом и точкой входа пучка.

Прямые измерения суммарной дуговой дозы можно выполнить в цилиндрическом фантоме из тканеэквивалентного материала со специальными отверстиями для детекторов, которые располагаются на глубине $z_{\rm max}$. Радиус фантома должен приближенно соответствовать радиусу кривизны поверхности пациента, глубина изоцентра должна равняться той, которая применяется при облучении.



Рис. 1.39. Интегрирование суммарной дуговой дозы в точке *P*. Сплошная линия представляет нерегулярный контур пациента, а пунктирная линия является круговой аппроксимацией контура [56]

7.6.2. Полуэмпирический метод

Для планирования ЭДТ определенное распространение получил полуэмпирический метод, называемый «угловая β концепция» [28]. В этом методе вводится понятие характерного угла β для произвольной точки A, находящейся на облучаемой поверхности пациента (рис.1.40). Этот угол измеряется между центральными осями двух ротационных пучков электронов, расположенных относительно точки A так, что передний край одного пучка пересекается в точке A с задним краем другого пучка.

Угол β однозначно определяется тремя параметрами: расстоянием источник-ось вращения (f); глубиной изоцентра (d_i); шириной поля (w). Электронные пучки, имеющие при различных комбинациях этих параметров одинаковое значение угла ß. создают близкое распределение глубинной процентной дозы даже при значительных *d_i* и *w* (рис.1.41). Таким отличиях в индивидуальных значениях методе глубинное дозовое распределение образом. этом для В ротационных пучков электронов зависит только от энергии электронов и значения характерного угла β. Отметим также, что уменьшение угла β приводит к смещению на большие глубины положения максимума в дозовом распределении (см. рис.1.41).



Рис. 1.40. Схематическое представление геометрии ЭДТ: *f* – расстояние источник-ось вращения; *d_i* – глубина изоцентра; α – дуговой угол или угол облучения; β – характерный угол для индивидуальной геометрии облучения [28]

Существенное значение в ЭДТ имеет фотонное загрязнение дозы, так как в изоцентре суммируется вклад от всех пучков, в то же время доза от электронов на глубине изоцентра может быть сильно ослабленной в отличие от фотонной дозы. Уменьшение угла β приводит к увеличению в изоцентре дозы от загрязняющих фотонов.

7.6.3. Форма поля

Одна из технических трудностей ЭДТ заключается в формировании с помощью вторичных коллиматоров оптимальной формы вращающегося электронного пучка. При облучении частей тела, которые приближенно аппроксимируются цилиндрической геометрией (например, грудная клетка), ширину поля можно устанавливать с помощью прямоугольных фотонных коллиматоров. Однако когда облучаемый объем допускает только сферическую аппроксимацию (например, череп), необходим индивидуальный вторичный коллиматор. Этот коллиматор должен создавать непрямоугольное поле, форма которого приводила бы к гомогенному дозовому распределению в объеме мишени.

67



Рис. 1.41. Глубинные процентные дозовые распределения для ЭДТ с энергией 9 МэВ, измеренные в фантоме при различных комбинациях *d_i* и *w*, дающих одинаковое значение характеристического угла β: a) – 20°; б) – 40°; в) – 80°; г) – 100°[28]

Без вторичной коллимации на облучаемой поверхности пациента спад дозы на границе поля в ЭДТ является относительно медленным. Для увеличения дозового градиента на границе дуги применяют свинцовые ленты, располагая их на границе области облучения, а саму дугу, расширяют примерно на 15° далее каждого края дугового облучения. Эффект такого технического приема демонстрируется на рис.1.42.



Рис. 1.42. Изодозовые распределения, иллюстрирующие различие в скорости спада дозы на краях электронной дуги, когда применяются или не применяются свинцовые ленты [57]

7.7. Тотальное облучение кожи электронами

Полное облучение кожи электронами (ТОКЭ) применяется при некоторых видах поверхностных онкологических заболеваний, распространяющихся на большие площади кожи, например при фунгоидной гранулеме [58]. Энергия электронных пучков,

используемых для этого вида лучевой терапии, находится в интервале от 2 до 9 МэВ. В научной литературе описано довольно большое количество различных методик, позволяющих проводить ТОКЭ. Достаточно детальное изложение основных технических приемов, применяемых для ТОКЭ, дается в работе [59]. Основной целью во всех методиках является достижение однородного дозового распределения по всей поверхности кожи. Практически все подходы к решению этой сложной задачи можно разделить на две категории: а) метод перемещения, при которой пациент, лежащий на спине, перемещается относительно пучка электронов достаточной ширины, чтобы перекрыть поперечные размеры пациента; б) метод большого поля, при которой стоящий пациент облучается комбинацией пучков больших размеров с расстояния от 2 до 6 м.

В первом случае пациент облучается вдоль всей длины с переднего и заднего направлений, а дозовая однородность в поперечном направлении достигается дополнительной комбинацией перекрывающихся боковых полей.

Электронные поля больших размеров, требуемые для ТОКЭ, создаются за счет рассеяния электронов на большие углы и большие РИП. Пучки электронов низких энергий сильно расширяются при прохождении через воздух. Так, например, узкий пучок 6 МэВ после прохождения 4 м воздуха получает гауссовское распределение в поперечном направлении с шириной на половине высоты, равной 1м. Если два таких поля состыковать вертикально вдоль линии 50 %-ной дозы, то результирующее дозовое распределение будет однородно по высоте примерно 1 м. Таким образом, подходящая комбинация подобных полей способна покрыть пациента с головы до ног (рис. 1.43). Размеры и форму электронного пучка, формирующиеся в результате рассеяния электронов в воздухе, можно оценить на основе теории многократного рассеяния. Такой подход был реализован в работе [60].

Для получения большей однородности поля в некоторых методиках не ограничиваются только рассеянием электронов в воздухе и применяют дополнительные рассеивающие фольги внутри и снаружи коллиматора, а также используют специальные рассеивающие экраны из пластика (рис.1.44).



Рис. 1.43. Результирующее распределение падающей на пациента интенсивности электронов, формируемое в результате суперпозиции трех пучков [61]. Центральный пучок направлен горизонтально, а два других направлены под углом 18,5° к горизонтали, λ является взвешивающим фактором в уравнении, полученным в работе [60]



Рис. 1.44. Схематическая геометрия ПОКЭ с использованием для увеличения рассеяния электронов с первоначальной энергией 9 МэВ дополнительного рассеивающего акрилового полотна толщиной 0,95 см [60]

В заключение приведем геометрию, используемую в Стэнфордском методе ТОКЭ (рис. 1.45), применяемым во многих клиниках за рубежом.



Рис.1.45. А-Г – четыре из шести позиций ПОКЭ в Стэнфордском методе; Д – цикл из шести полей ПОКЭ в Стэнфордском методе [19]

8. Методы расчета 3-мерных дозовых распределений от пучков электронов

Сложность процессов взаимодействия электронов с веществом делает мало пригодными для расчета 3-мерных дозовых распределений от электронов традиционные алгоритмы, применяемые в системах
дозиметрического планирования для фотонов. Создание аналитических моделей электронных пучков встречает большие трудности, а алгоритмы, основанные на просмотре и интерполировании заранее подготовленных таблиц (табличные алгоритмы), приводят к значимым погрешностям при расчете доз при косом падении пучков и вблизи границ раздела сред.

Ранние методы расчета 2-мерных дозовых распределений были эмпирическими и основывались на измерениях в водном фантоме процентных глубинных доз и дозовых профилей для электронных полей различных размеров. Учет негомогенностей выполнялся масштабированием глубинных дозовых кривых, используя концепцию *CET*. Этот подход давал полезную параметризацию глубинных дозовых распределений, но не имел ничего общего с физикой транспорта электронов в средах, и поэтому не мог использоваться при решении сложных задач 3-х мерного планирования.

8.1. Метод тонкого луча Хогстрома

Серьезным достижением в решении сложной проблемы 3-мерного планирования явилась разработка алгоритма расчета доз, основанная на использовании теории многократного рассеяния Ферми–Эйджа (см. раздел 2.5 настоящей главы). Основные идеи алгоритма были предложены К. Хогстромом в работе [62], метод получил название «алгоритм тонкого луча Хогстрома». Главная особенность метода заключается в использовании гауссовской модели (1.11) для описания транспорта тонкого луча (ТЛ) электронов.

Согласно теории Ферми-Эйджа при прохождении ТЛ электронов через вещество стандартные отклонения пространственной и угловой распределений монотонно увеличиваются дисперсии (оставаясь гауссианами в профиле). Скорость увеличения зависит от тормозных и рассеивающих способностей среды, через которую проходит ТЛ. В действительности гауссовская природа ТЛ сохраняется только вблизи поверхности, на глубине же, близкой к длине практического пробега, аппроксимация рассеяния на малые углы не выполняется, величина дисперсии уменьшается, а само распределение становится отличным от гауссовского. В алгоритме Хогстрома этот недостаток теории Ферми-Эйджа устраняется через использование экспериментальной глубинной дозовой кривой, с помощью которой учитываются рассеяние на большие углы и разброс пробегов. Если рассеянием от коллиматора можно пренебречь, то достаточно только одной глубинной кривой для ссылочного (опорного) поля (обычно 10x10 см²). В противном случае необходимо использовать кривые для малых, средних и больших размеров полей.

Достоинства метода Хогстрома заключаются в хорошей точности расчетов для нерегулярных полей, нерегулярной поверхности пациента и изменяющихся воздушных зазоров. Метод обеспечивает приемлемую точность расчета доз и внутри негомогенностей.

В настоящее время различные модификации метода Хогстрома используются в большинстве коммерческих систем планирования. Как правило, вся расчетная область разбивается регулярной сеткой на «пиксели» (плоские ячейки) и «воксели» (объемные ячейки). Транспорт ТЛ рассчитывается на этой сетке, и в каждой точке сетки определяется доза. Сетка упрощает применение алгоритма, однако при 3-мерных расчетах число точек сетки и число ТЛ становится очень большим. Существенно более экономичный вариант метода ТЛ для 3-мерных расчетов был предложен в работе [63]. Рассмотрим его более подробно.

8.2. "Быстрый" 3-мерный алгоритм тонкого луча

Методика расчета, предложенная в работе [63], включает три основных компонента: расчет относительной величины флюенса, содаваемого ТЛ в точке, расположенной вне оси луча; расчет флюенса в точке на оси ТЛ; преобразование флюенса в точке в поглощенную дозу в точке.

Геометрия расчета, принятая в работе [63] при расчете электронных доз, представлена на рис.1.46. Отметим, что положения показанных на виртуальной апертурной рисунке плоскости И коллиматоров, соединенных с гантри, являются машинно-зависимыми. Произвольные нерегулярные поля. ограниченные защитой или виртуальной апертурной плоскостью, размещаются между конечными коллиматорами и пациентом. Тонкий луч электронов падает на пациента в точке z_0 , имея гауссовскую ширину σ_m . На глубине z он центрирован в точке (x', y') и создает вклад в дозу в точке (x, y). ТЛ проходит через объем за конечное число шагов. создавая дискообразный район флюенса на каждом шаге. Точки внутри этого района получают вклад от каждого ТЛ.

74



Рис. 1.46. Геометрия транспорта тонкого луча через объем. Координатная система определяется коллимационной системой [63]

Доза в точке (*x*,*y*,*z*) от множества ТЛ в рассматриваемом объеме на глубине *z* в соответствии с гауссовской моделью определяется из выражения:

$$D(x, y, z) = \int_{-\infty-\infty}^{\infty} \int_{-\infty-\infty}^{\infty} \frac{1}{2\pi\sigma_m^2} \exp\left(-\frac{(x-x')^2 + (y-y')^2}{2\sigma_m^2}\right) \times \Phi_{air}(x', y', z) D_w^{\infty}(d_{eff}) \left(\frac{SAD + d_{eff}}{SAD - z}\right)^2 dx' dy', \quad (1.30)$$

где d_{eff} – поправленная на плотность глубина в среде; $\sigma_{\rm m}$ – ширина тонкого луча (стандартное отклонение), рассчитываемая из теории Ферми–Эйджа в среде на глубине z; $\Phi_{air}(x', y', z)$ – флюенс электронов в воздухе в точке (x', y', z); $D_w^{\infty}(d_{eff})$ – доза, создаваемая плоским мононаправленным пучком электронов в воде на глубине d_{eff} ; *SAD* – расстояние между точкой виртуального источника и осью вращения (на рис. 1.46 ось проходит через точку (x = y = z = 0)).

Пределы интегрирования $(-\infty, +\infty)$ учитывают возможное расширение пучка за геометрические края поля. Величина Φ_{air} обращается в ноль на некотором расстоянии от геометрического края поля, определяя таким образом фактические пределы интегрирования.

Первая часть выражения (1.29) оценивает относительный флюенс в расчетной точке (x, y, z), смещенной на (x - x', y - y') относительно оси ТЛ. Вторая часть оценивает флюенс на оси ТЛ и третья часть конвертирует флюенс в поглощенную дозу в расчетной точке $(-z \, \text{в} \, \text{силу определения осей на рис. 1.46}).$

Величина флюенса, Ф_{*air*}, на оси ТЛ равна:

$$\Phi_{air}(x',y',z) = \iint_{field} \frac{S(x'',y'')}{2\pi\sigma_{air}^2} \exp\left(-\frac{(x'-x'')^2 + (y'-y'')^2}{2\sigma_{air}^2}\right) dx'' dy'',$$
(1.31)

где S – профиль пучка в воздухе на конечной плоскости коллимации.

Уравнение (1.31) оценивается по площади поля, спроецированной на расчетную глубину z, как указывается в нижнем индексе интеграла. Число электронов в отдельном ТЛ уменьшается за счет рассеяния по мере прохождения среды. Однако уменьшение Ф_{аіг} вследствие рассеяния компенсируется вкладом от соседних тонких лучей. Величина Ф_{air} особенно чувствительна к расстоянию до края поля, так как тонкие лучи, близкие к краю поля, не получают достаточной Подчеркнем, что Φ_{air} рассчитывается на глубине z в компенсации. воздухе, т.е. без учета реальной анатомии пациента, что является приближении оправданным в рассеяния на малые углы. Аппроксимация разделяет полное рассеяние на два компонента: компонент, обусловленный рассеянием в воздухе и определяемый σ_{air} ; компонент, обусловленный рассеянием в пациенте и определяемый σ_m . При расчете σ_{air} предполагается линейная зависимость этой величины от расстояния z_d, измеряемого вдоль оси ТЛ от последнего коллиматора до расчетной глубины z:

$$\sigma_{air} = z_d \sigma_{\theta}, \qquad (1.32)$$

где σ_{θ} – среднее угловое уширение электронов в воздухе.

Как указывалось выше, апертурные плоскости или защиты, определяющие форму фигурного поля, могут размещаться в любом месте между коллиматором и пациентом, включая и непосредственную локализацию на коже пациента. Размер поля на этих плоскостях может превосходить необходимости истинный размер при поля, устанавливаемый коллимационный системой. Такой случай имеет место, например, при дуговой электронной терапии грудной клетки пациента с использованием свинцовых пластин, ограничивающих размеры суммарного поля. Профиль пучка на апертурной плоскости рассчитывается из выражения:

$$S(x'', y'') = \int_{xcol} \int_{ycol} \frac{S_{p}(\xi, \psi)}{2\pi\sigma_{gap}^{2}} \exp\left(-\frac{(x'' - \xi)^{2} + (y'' - \psi)^{2}}{2\sigma_{gap}^{2}}\right) d\xi d\psi,$$
(1.33)

где S_p – измеренный профиль пучка для открытого поля; *xcol* и *ycol* – границы пучка, определяемые Х-пластинами и Ү-пластинами первичного коллиматора.

Уравнение (1.32) вычисляет величину флюенса в точке (x'', y'') на апертурной плоскости как интеграл по всем вкладам во флюенс от точек (ξ, ψ) на площади, определяемой положением коллимационных пластин. При этом коллимационная плоскость проектируется на апертурную плоскость. Величина σ_{gap} учитывает наличие зазора между коллиматором и апертурной плоскостью и рассчитывается по формуле (1.31) для значения z_d , равному промежутку между коллиматором и апертурной плоскостью вдоль луча, проходящего от виртуального источника через точку (ξ, ψ). Выражение (1.33) подставляется в (1.31).

Введение виртуальной апертурной плоскости модифицирует полный флюенс и следовательно глубинную дозу. Для корректировки этого эффекта в работе [63] вводится поправочный множитель *CF* в виде:

$$CF(z) = \frac{\left(\Phi_{air}^{cax}(z)\right)_{col-cutout}}{\left(\Phi_{air}^{cax}(z)\right)_{cutout}},$$
(1.34)

где Φ_{air}^{cax} вычисляется, используя уравнение (1.31) в точке (x'=0, y'=0).

При расчете двух значений Φ_{air}^{cax} (в числителе и знаменателе) коллиматор и апертурная плоскость устанавливаются в положение, где расположена апертурная плоскость. Другими словами

пространственное смещение z_d одинаково для обоих оценок (1.32) и площади интегрирования в выражении (1.31) равны коллиматорной площади, спроецированной на апертурную плоскость, и апертурной площади, соответственно. На практике значение CF(z) можно найти, определяя зависимость фактора выхода от положения апертурной плоскости. Полученное в результате значение CF(z) используется как множитель к Φ_{air} .

При численной реализации модели уравнение (1.30) заменяется на суммирование по конечному множеству N «макроскопических прямоугольных тонких лучей», определяемых как мини пучки индивидуальной ширины w_i и длины h_i :

$$D(x, y, z) = \sum_{i=0}^{N} \int_{-w_{i}/2}^{w_{i}/2} \int_{-h_{i}/2}^{h_{i}/2} \frac{\Phi_{air}(x', y', z)CF(z)}{2\pi\sigma_{m}^{2}} \times \exp\left(-\frac{(x-x')^{2} + (y-y')^{2}}{2\sigma_{m}^{2}}\right) D_{w}^{\infty}(d_{eff}) \left(\frac{SAD + d_{eff}}{SAD - z}\right)^{2} dx' dy', (1.35)$$

где ширины w_i и длины h_i масштабируются к расчетной глубине от начальных значений, определенных на конечной плоскости коллиматора.

В литературе описано несколько алгоритмов (например, в работе [64]) разделения поля нерегулярной формы на оптимальное число прямоугольников для заданного уровня точности (рис.1.47).

Деление поля на множество прямоугольников (дерево квадрантов) обеспечивает эффективный расчет Φ_{air} и дает возможность заменить интеграл в уравнении (1.31) на суммирование вкладов от каждого прямоугольника. Важно, что Φ_{air} вычисляется в отсутствии реальной геометрии пациента и, следовательно, при деление на множество прямоугольников не требуется учитывать такие детали, как вариация плотности пациента.



Рис. 1.47. Разделение поля нерегулярной формы на множество прямоугольных полей [64]

Наличие негомогенностей учитывается в уравнении (1.35) с помощью лучевого анализа 3-мерного массива плотностей среды вдоль геометрических осей мини-пучков.

Максимальные размеры мини-пучков определяются заранее с учетом размеров гетерогенностей, геометрических вариаций и желаемым расчетным разрешением. В типовом случае деление на прямоугольники имеет разрешение 0,2-0,5 см, но на краю поля может потребоваться более мелкое разбиение. При таких малых размерах величину Φ_{air} в пределах области интегрирования в уравнении (1.34) без заметной потери погрешности можно считать постоянной и вынести из-под знаков интегрирования. Оставшиеся гауссовские интегралы имеют аналитическое решение в виде функций ошибок (erf(x)). В результате (1.35) приходит к виду:

$$D(x, y, z) = \sum_{i=0}^{N} \frac{\Phi_{air}(x'_{i}, y'_{i}, z)CF(z)D_{w}^{\infty}(d_{eff,i})}{2\pi\sigma_{m,i}^{2}} \left(\frac{SAD + d_{eff,i}}{SAD - z}\right)^{2} \times \left[erf\left(\frac{w_{i}/2 + x}{2\sigma_{m,i}^{2}}\right) + erf\left(\frac{w_{i}/2 - x}{2\sigma_{m,i}^{2}}\right)\right] \left[erf\left(\frac{h_{i}/2 + y}{2\sigma_{m,i}^{2}}\right) + erf\left(\frac{h_{i}/2 - y}{2\sigma_{m,i}^{2}}\right)\right].$$
(1.36)

аналогичному результату приводит К замена интегралов В (1.31) на суммирование уравнении по конечному множеству «макроскопических прямоугольных тонких лучей». Таким образом, конечный результат выражается в виде ряда, члены которого представляют собой функции ошибок с коэффициентами. Для дальнейшего ускорения расчетов заранее готовится подробная таблица функции ошибок или используется простая аналитическая аппроксимация этой функции. Авторы рассмотренного алгоритма [63] утверждают, что при 3-мерной его реализации время расчета практически мало отличается от 2-мерных расчетов.

8.3. Метод Монте-Карло

8.3.1.Общее описание метода

Несмотря на все усовершенствования аналитические молели переноса электронов (главным образом модели тонкого луча). используемые в большинстве коммерческих систем дозиметрического планирования, не обеспечивают во многих клинических ситуациях требуемую точность расчета дозы. К таковым относятся учет излучения, возмущения в рассеяние вызываемого воздушными полостями, негомогенностями, особенно с высоким атомным номером, наклонным падением пучков и др. Погрешность расчета доз здесь лостигает 20 %.

Единственным методом, с помощью которого можно сегодня корректно рассчитывать дозу в таких сложных случаях, является метод Монте-Карло (МК). Это универсальный численный метод решения задач, основой которого является вероятностное моделирование изучаемого явления. Использование метода в задачах переноса ионизирующего излучения возможно при условии детального знания сечений (по существу, вероятностей) элементарных процессов взаимодействия ионизирующих частиц с веществом. Такие данные в настоящее время физиками получены.

Важнейшей частью расчетов методом МК является моделирование множества траекторий элементарных частиц в веществе на основе случайных испытаний. В упрощенном виде это выглядит следующим образом. Вначале разыгрываются точка рождения частицы, ее энергия и направление движения, затем определяется длина свободного пробега до точки взаимодействия с веществом, разыгрывается вид взаимодействия (поглощение, рассеяние и т.д.) и, если это не поглощение, то определяются энергия и направление движения частицы после взаимодействия (или частиц, если при взаимодействии рождаются новые частицы). После этого снова разыгрываются длина

пробега свободного ЛО следующего взаимолействия. вил взаимодействия, энергия и направление движения частицы после взаимодействия. Так продолжается пока частица не поглотится или не выйдет за пределы рассматриваемого объема. Значения интересующих расчетчика величин (например, поглощенной дозы) определяются усреднением специальных оценок по множеству полученных траекторий. Детальному описанию метода МК посвящено большое количество публикаций. Для первоначального изучения метода можно рекомендовать работы [65,66].

На рис.1.48, в качестве примера, приводится фрагмент моделирования в свинце траектории первичного фотона с энергией 10 МэВ, который создает фотон-электронный ливень.

Важнейшим достоинством метода МК является его хорошая приспособленность к расчетам в сложной геометрии. Для примера на рис.1.49 показаны результаты моделирования траекторий электронов и создаваемых ими фотонов (и наоборот) в головке ускорителя.



Рис. 1.48. Фрагмент траектории 10 МэВ первичного фотона, падающего справа на слой свинца



Рис. 1.49. Пример моделирования траекторий, образующихся в головке ускорителя в результате развития электрон-фотонного ливня от первичных электронов с энергией 20 МэВ [77]

Время расчета при усложнении геометрии, конечно, существенно увеличивается, но это увеличение не сравнимо с увеличением, имеющим место в других численных методах теории переноса. Тем не менее при расчете методом МК 3-мерных дозовых распределений в сложных по геометрии негомогенных средах основное расчетное время тратится на геометрические расчеты.

Статистическая погрешность метода МК зависит от количества траекторий N, и обычно уменьшается по закону $N^{-1/2}$, т.е. сходимость результатов является относительно медленной. Так как при этом количество точек (или вокселей), в которых ведется расчет дозы при дозиметрическом планировании, очень велико ($\geq 10^5$), то для получения необходимой точности (погрешность ≤ 2 %) требуется моделировать несколько десятков миллионов траекторий (иногда и больше). Другими словами метод МК является одним из самых трудоемких методов, требующим громадного объема вычислений, не говоря уже о высокой квалификации расчетчика. Поэтому долгое время, несмотря на большой интерес со стороны медицинских физиков к этому методу, вопрос о его применении в рутинных расчетах при дозиметрическом планировании облучения даже не поднимался.

8.3.2. Современное состояние применения метода Монте-Карло в лучевой терапии

Условно можно выделить три этапа применения метода МК для решения задач лучевой терапии:

• 1 этап – адаптация созданных в ядерной физике универсальных МК программ ETRAN, PENELOPE, MCNP, ITS и др., для решения некоторых частных расчетных задач ЛТ. Особенно следует в этом ряду выделить код EGS [67,68].

• 2 этап – усовершенствование универсальных МК программ ядерной физики для повышения точности расчета поглощенных доз в задачах ЛТ. Наиболее заметный вклад в этом направление был внесен в работах [69-71]. К этому же этапу можно отнести первые попытки разработки программы для расчета в системах планирования доз от электронов на основе метода макро МК [72].

• 3 этап – быстрый рост производительности ПК, появление мощных объектно-ориентированных языков программирования, разработка быстрых специализированных МК алгоритмов, а также требования к повышению точности расчетов привели к ускоренному созданию кодов МК, предназначенных для использования в системах планирования для прецизионного расчета доз и полностью базирующихся на методе МК.

Несмотря на все успехи, быстродействие используемых в клиниках вычислительных машин (это в основном ПК и близкие к ним по производительности рабочие станции) пока не позволяет за приемлемое время выполнять полный вариант расчета лоз ЛЛЯ аппаратов, начиная от расчета радиотерапевтических источника излучения и кончая расчетом дозового распределения в теле пациента. Один из возможных выходов из этой ситуации заключается в распараллеливания расчетов. По этому пути пошли разработчики системы PEREGRINE [71], которые создали специальный программноаппаратный комплекс, состоящий из нескольких десятков параллельно работающих процессоров. Обращение к этой системе из клиники для проведения расчета осуществляется через локальную сеть. Естественно, такой схеме существенно теряется что при оперативность планирования и прямое взаимодействие планировщика с системой планирования.

Более привлекательным оказался путь, при котором полный расчет доз, создаваемых радиотерапевтическим аппаратом, разделяется на два (иногда три) этапа. На первом этапе проводится моделирование траекторий частиц в головке аппарата, в результате которого получают так называемое фазовое пространство траекторий. Далее следует обработка этого фазового пространства. Например, в определенном месте между сглаживающим фильтром головки аппарата и телом пациента вводится виртуальная плоскость, на которой регистрируются пересекающих параметры ee частиц (энергия, координата на плоскости. направление движения). В результате получают характеристики нового, уже виртуального плоского источника, который и используется для расчета дозового распределения в пациенте на втором этапе. Этот подход требует моделирования очень большого количества траекторий и, соответственно, большой памяти лля их запоминания.

Некоторые авторы предпочитают модельное представление пространства. В математических фазового моделях на основе усреднения и обобщения данных проводится аппроксимация фазового пространства траекторий с помощью ограниченного набора аналитических выражений и эмпирических коэффициентов. Метод не требует очень большой памяти, но является приближенным.

Наконец, в некоторых работах применяется реконструкция характеристик источника из стандартного набора экспериментальных данных по глубинным и профильным дозовым распределениям для конкретного РТА. Нередко эта методика дополняется модельным представлением источника.

Подобный подход, хотя и требует много времени, проводится для конкретной РТА один (или несколько) раз. Для расчета фазового пространства траекторий сегодня широко используется МК код BEAM [72]. Расчет дозовых распределений на втором этапе является наиболее критичным по отношению к временным затратам, так как обычно проводится многократно для каждого пациента. Сегодня наиболее продвинутыми с точки зрения оптимального сочетания точности и времени расчета можно назвать программы VMC++ [73] и DPM [74].

Авторы программы VMC++ добились впечатляющего уменьшения времени расчета (почти на два порядка по сравнению с классической EGS4) за счет применения богатого набора различных способов дисперсии [75], уменьшения а также процедуры сглаживания результатов расчета [76]. Типичный расчет для одного поля электронов занимает 35 с., а для фотонов 360 секунд на ПК с процессором 500 МГц. После публикации этих результатов код немедленно привлек внимание одного из главных производителей коммерческих систем MDS-Nordion (в настоящее время планирования Nucletron). B настоящее время разрабатываемая этой фирмой система планирования МК заканчивает прохождение клинических испытаний. На рис.1.50 в качестве примера приводятся результаты расчета изодоз для пучка электронов.



Рис. 1.50. Срез изодозового распределения при облучении грудной клетки пучком электронов [77]

Основной выигрыш в скорости расчета в программе DPM достигается за счет применения специальных механизма транспорта электронов и функций распределения многократного рассеяния, которые позволили увеличить шаг электронов между столкновениями (см. ниже) 5 конденсированными до MM. Быстродействие программы DPM, по-видимому, даже выше, чем VMC++

8.3.3. Применение метода МК для расчета доз от пучков электронов

Строгое моделирование траекторий электронов методом МК сильно затруднено из-за очень большого количества взаимодействий со средой (сотни тысяч), которые имеет электрон как заряженная частица. Тем не менее в некоторых задачах приходится прибегать к прямому моделированию каждого взаимодействия электронов. Такая методика называется методом индивидуальных столкновений и требует очень большого расчетного времени (или мощных ЭВМ).

Существенно более широкое распространение в ЛТ получил подход, в котором производится группировка индивидуальных взаимодействий электрона в так называемые «конденсированные столкновения», впервые предложенный М. Berger в работе [78]. Сущность метода заключается в следующем.

Подавляющая часть взаимодействий, испытываемых электроном, является упругим рассеянием с малой потерей энергии и небольшим углом рассеяния. Автор [78] предложил «сконденсировать» большое количество таких взаимодействий и пробегов между ними на одном Суммарный электрона. эффект всех индивидуальных шаге взаимодействий случайной учитывается с помощью выборки изменения энергии и направления движения частицы в конце шага из полученных в теории многократного распределений, рассеяния заряженных частиц. Таким образом, потери энергии и угол рассеяния, которые приписываются электрону в конце шага, являются результатом большому количеству усреднения по очень индивидуальных взаимодействий. Этот метод требует значительно меньшего объема вычислений, чем метод индивидуальных взаимодействий, но в нем вводится некоторое искусственное понятие «шаг электрона», от величины которого может зависеть результат расчета. Часто величина шага ΔS определяется из следующего уравнения:

$$\Delta S = k \cdot E_e / (dE / dx), \qquad (1.37)$$

где k – коэффициент, значения которого обычно берутся в интервале 0,01–0,05; усреднение dE/dx проводится в пределах шага.

Автор [78] определил два основных класса реализации метода конденсированных столкновений. В схеме класса 1 частица движется по заранее определенной сетки потерь энергии. Хотя в такой схеме

существует возможность для более аккуратной обработки многократного упругого рассеяния, в ней имеются определенные минорные проблемы, связанные с недостатками в учете корреляции между потерей энергии и рождением вторичных частиц. Данная схема реализована, например, в комплексе *MCNP* [79].

В схеме класса 2 неупругое взаимодействие электрона, приводящее к эмиссии тормозного излучения или образованию дельта электрона с энергией выше E_{δ} моделируется непосредственно как в событиях рождения вторичных частиц, так и в их последующем транспорте. «катастрофическими Такие взаимодействия принято называть столкновениями». Подпороговые процессы учитываются в приближении непрерывного замедления (хотя это и не обязательно). Схема класса 2 реализована в программах [63, 68, 70-73].

Следует отметить, что объем вычислений (а, следовательно, и время расчета) при расчете доз от электронных пучков значительно меньше, чем для фотонных пучков. Объясняется это тем, что шаги электронов много меньше пробегов фотонов между взаимодействиями, поэтому для достижения такой же статистической погрешности при расчете доз в отдельных вокселях в случае электронной задачи требуется моделировать существенно меньшее число историй (траекторий). Это обстоятельство дает возможность уже в настоящее время проводить дозиметрическое планирование облучения пучками электронов и используя метод МК. Сравнение результатов фотонов. такого с экспериментальными данными и с результатами планирования расчета с помощью полуэмпирических методов (например, метода показало существенно более высокую точность, тонкого луча) особенно для сложных случаев [80]. На последнем международном конгрессе по медицинской физике (Сеул, 2006) и на рабочих семинарах по применению метода Монте-Карло для планирования лучевой терапии (Монреаль, Канада, 2004; Брюссель, Бельгия, 2006) было доложен уже целый ряд работ (например, [81-83]) посвященных этой теме.

Контрольные вопросы

1. В каком энергетическом диапазоне находятся энергии клинических пучков электронов?

2. Назовите основные процессы взаимодействия электронов с веществом.

3. Как зависит массовая тормозная способность электронов и ее компоненты от энергии электронов и атомного номера вещества?

4. Чем отличается ограниченная массовая тормозная способность от массовой тормозной способности?

5. Как определяется практический пробег и средняя энергия пучка электронов в водном фантоме?

6. Каким распределением описывается угловое расширение узкого пучка электронов?

7. Как зависит средний квадрат углового расширения узкого пучка электронов от атомного номера вещества, энергии электронов и глубины проникновения пучка?

8. Назовите особенности центрально-осевых дозовых распределений для пучков электронов разных энергий в водном фантоме.

9. Как влияет на выходной фактор изменение размера поля электронов с помощью фотонных коллиматоров?

10. Опишите условия определения равномерности и симметрии поля.

11. Каким образом происходит формирование и коллимация пучков электронов в медицинских ускорителях?

12. Что такое виртуальный источник электронов и как определяется его положение?

13. Какое угловое распределение приписывается виртуальному источнику электронов?

14. Опишите особенности изодозовых кривых в водном фантоме, облучаемом пучком электронов?

15. Каким образом влияет угол падения пучка на глубинное дозовое распределение?

16. Какой вклад в полную дозу от пучка электронов создает тормозное излучение?

17. Из каких материалов изготовляют фантомы для клинической дозиметрии?

18. Как определяется эквивалентная глубина в воде?

19. Опишите метод эквивалентной толщины для расчета поправки на негомогенность.

20. В чем проявляется влияние негомогенности в виде кости на изодозовое распределение, создаваемое пучком электронов в водной среде?

21. Какие особенности имеет дозовое распределение в воде за краями материала с высоким атомным номером?

22. Как рассчитывается поправка на нерегулярность облучаемой поверхности?

23. До какой изодозовой кривой простирается глубина электронной терапии?

24. Какие рекомендации содержатся в публикации МКРЕ 71?

25. Как влияет блокирование на фактор выхода?

26. Опишите как меняется дозовое распределение вблизи внутренней защиты с высоким атомным номером.

27. Какие особенности имеет дозовое распределение при стыковке полей?

28. В чем заключается полуэмпирический метод планирования дуговой электронной терапии?

29. Как проводится тотальное облучение электронами?

30. Сформулируйте основные особенности метода тонкого луча Хогстрома.

31. Чем отличается "быстрый" 3-мерный алгоритм тонкого луча от других модификаций метода Хогстрома?

32. Опишите алгоритм расчета доз с помощью метода Монте-Карло.

33. Что такое метод укрупненных (конденсированных) столкновений в применении к расчету доз от электронных пучков?

34. Какие существуют способы моделирования источника электронов при проведении расчетов методом Монте-Карло?

Список литературы

1. ICRU, "Radiation quantities and units", Report No. 33. Washington, USA, 1980.

2. M.J. Berger, S.M. Seltzer, "Table of energy losses and ranges of electron and positron", NASA SP-3012, 1964.

3. H.W. Koch, J.W. Motz, "Bremsstrahlung cross-section formulas and related data," Rev. Mod. Phys. 31, p.921, 1959.

4. ICRU, "Radiation dosimetry: electron beams with energy between 1 and 50 MeV", Report No. 35, Maryland, USA, 1988

5. H. Roos, P. Drepper, D. Harder, "The transition from multiple scattering to complete diffusion of high energy electron", in: *Proceedings of the fourth symposium on microdosimetry*, EUR 5122, 1973.

6. Nordic Association of Clinical Physics (NACP), "Procedures in external radiation therapy dosimetry with electron and photon beams with maximum energies between 1 and 50 MeV," Acta Radiol., 19, p.55, 1980.

7. D. Harder, H.J. Schulz, "Some new physical data for electron beam dosimetry," in: *Proceedings of European congress of radiology*", Amsterdam, Exeptra Medica, 1971.

8. A. Brahme, H. Svensson, "Specification of electron beam quality from central-axis depth absorbed-dose distribution", Med. Phys., v.3, p.95, 1976.

9. D.W.O. Roger, A.F. Bielajew, "Differences in electron depth-dose curves calculated with EGS and ETRAN and improved energy-range relationships", Med. Phys., v.13, p.687, 1986.

10. D. Harder, "Energiespectren schneller electronen in verschiedenen tiefen", in Montreux, Zuppinger A, Poretti G, eds. Symposium high-energy electrons. Berlin: Springer-Verlag, p. 260, 1965.

11. L.Eyges, "Multiple scattering with energy loss", Phys. Rev., v.74, p. 1534, 1948.

12. A. Brahme, "Simple relations for the penetration of high energy electron beams in matter", 1975-011,Dep. Radiation physics, Karolinska institutet, Stockholm, Sweden, 1975.

13. ICRU, "Radiation dosimetry: electron with initial energy between 1 and 50 MeV", Report No. 21, Maryland, USA, 1972

14. B.B. Rossi, "High energy particles," Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 1956

15. F.M. Khan, "Clinical electron beam dosimetry", in: J.G. Keriakes et al, "Radiation oncology physics", AAPM monograph No.15, New York, American institute of physics, 1986.

16. M.D. Mills, K.R. Hogstrom, P.R. Almond, "Prediction of electron beam output factor", Med. Phys., v. 9, p. 60, 1982.

17. P.J. Biggs, A.L. Boyer, K.P. Doppke, "Electron dosimetry of irregular fields on the Clinac-18", Int. J. Radiat oncol. Biol. Phys., v. 5, p. 433, 1979.

18. J.A. Meyer, J.R. Palta, K.R. Hogstrom, "Demonstration of relatively new electron dosimetry measurement techniques on the Mevatron 80", Med. Phys., v. 11, p. 501, 1984.

19. B.J. Gerbi, "Clinical application of high-energy electrons", in: "*Technical Basis of radiation therapy*", ed. S.H. Levit et al., Springer, 2006.

20. F.M. Khan, "The physics of radiation therapy", Second edition, Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland 21202, USA, 1994.

21. F.M. Khan, K. Doppke, K.R. Hogstrom, et al, "Clinical electron-beam dosimetry", Report of AAPM radiation therapy committee task group No. 25, Med. Phys., v. 18, p. 73, 1991.

22. P.R. Almond, "Radiation physics of electron beams", in: N. Tapley, ed. "Clinical application of electron beam", New York, Wiley, p. 50, 1976.

23. W. Pohlit, Dosimetrie zur betatrontherapie, Stutgart, Verlag, 1965.

24. P. Shroder-Babo, "Determination of virtual electron source of a betatron", Acta Radiol, 364 (suppl), p.7, 1983.

25. J.A. Meyer, J.R. Palta, K.R. Hogstrom, "Determination of relatively new electron dosimetry measurement techniques on Mevatron 80", Med. Phys., v. 11, p. 670, 1984.

26. A. Jamshidi, F.T. Kuchnir, S.C. Reft, "Determination of the source position for the electron beam from a high-energy linear accelerator", Med. Phys., v. 13, p. 942, 1986.

27. F.M. Khan, W. Sewchand, S.H. Levitt, "Effect of air space on depth dose in electron beam therapy", Radiology, v. 126, p. 249, 1978.

28. W. Strydom, W. Parker, M. Olivares, "Electron beams: physical and clinical aspects", in: "Review of radiation oncology physics: a hand book for teachers and students", ed. E.D. Podgorsak, IAEA, P. 5, Vienna, Austria, 2003.

29. F.M. Khan, F.C. Deibel, A. Soleimani-Meigooni, "Obliquely incident electron beams", Med. Phys., v.12, p. 749, 1982.

30. M.J. Berger, S.M. Seltzer, "Tables of energy-deposition distribution in water phantoms irradiated by point-monodirectional electron beams with energies from 1 to 60 MeV, and applications to broad beams", NBSIR 82-2451. Washington, DC: National Bureau of Standards, 1982.

31. J.G. Holt, R. Mohan, R. Caley et al, "Memorial electron beam AET treatment planning system", in:"*Practical aspects of electron beam treatment planning*", *C.G. Orton, F. Bagne, eds*, New York, American Institute of Physics, 1979.

32. J.S. Laughlin, "High-energy electron treatment planning for inhomogeities", Br. J. Radiol., v. 38, p. 143, 1965.

33. J.S. Laughlin, A. Lundy, R. Phillips et al., "Electron-beam treatment planning in inhomogeneous tissue", Radiology, v. 85, p. 524, 1965.

34. P.R. Almond, A.E. Wright, M.L. Boone, "High-energy electron dose perturbations in regions of tissue heterogeneity", Radiology, v. 88, p.1146, 1967.

35. A. Dahler, A.S. Baker, J.S. Laughlin, "Comprehensive electron-beam treatment planning", Ann N Y Acad Sci, v. 161, p. 189, 1969.

36. S.C. Prasad, J.M. Bedvinek, R.L. Gerber, "Lung dose in electron beam therapy of chest wall", Acta Radiol, v. 22, p. 91, 1983.

37. K.R. Hogstrom, R.S. Fields, "Use of CT in electron beam treatment planning: current and future development." In: "Computed tomography in radiation therapy", C.C.Ling, C.C. Rogers, R.J. Morton (eds), Raven, NY, 1983.

38. D. Harder, M. Abou-Mandour, "Berechnung der Dosisverteilung schneller electronen in und gewebeinhomogenitaten beliebiger breite", Strahlentherapie, v. 152, p. 509.

39. W. Pohlit, K.H. Manegold, "Electron-beam dose distribution in inhomogeneous media". In: "High energy photons and electrons", S Kramer, N. Suntharalingam, G.F. Zinninger, (eds). New York: Wiley, p. 243, 1976.

40. M. Abou-Mandour, D. Harder, "Berechnung der dosisverteilung shneller elektronenin und hinter gewebeinhomogenitaten beliebiger Breite II", Strahlentherapie, v. 154, p. 546, 1978.

41. M.D. McNeese, Cancer Bulletin, N. 41, p. 88, 1989.

42. F. Nusslin, "The influence of air cavities on the dose distribution of high energy electron beams", Phys. Med. Biol., v.20, p. 728, 1975.

43. D. Skoporad, "The effect on an air cavityon the dose distribution of accelerated electrons", Med. Radiol., v.7, p. 55, 1975.

44. J. Dutreix, "Dosimetry". In: G. Gil, G. Gayarre (eds). Symposium on high-energy electrons. Madrid, p. 113, 1970.

45. R. Gahbauer, T. Landberg, J. Chavaudra et al. "Prescribing, recording, and reporting electron beam therapy", J. ICRU, v. 4, 2004.

46. ICRU Report 50: prescribing, recording, and reporting photon beam therapy, Washington, D.C., 1993.

47. ICRU Report 62: prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50), Washington, D.C., 1999.

48. Климанов В.А., Крылова Т.А. Дозиметрическое планирование лучевой терапии. Часть 1. Дистанционная терапия пучками тормозного и гамма излучения. М.: изд-во МИФИ, 2007.

49. K.R. Hogstrom, "Clinical electron beam dosimetry: basic dosimetry data." In: J.A. Purdy (ed), "Advances in radiation oncology physics: dosimetry, treatment planning, and brachytherapy", AIP, Inc., Woodbury, p. 320-429, 1991.

50. M.C. Choi, J.A. Purdy et al., "Variation in output factor caused by secondary blocking for 7 - 16 MeV electron beams." Med. Phys., v. 6, p. 137, 1979.

51. F.M.Khan, V.C. Moore, S.H. Levitt, "Field shaping in electron beam therapy." Br. J. Radiol., v. 49, p. 883, 1976.

52. I. Lax, A. Brahme, "On the collimation of high energy electron beams." Acta Radiol. Oncol., v. 19, p. 199, 1980.

53. J.M. Johnson, F.M. Khan, "Dosimetric effects of abutting extended SSD electron fields with photon in treatment of head and neck cancers." Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. v. 24 (suppl.2), p. 202, 1992.

54. J. Becker, G. Weitzel, "Neue formen der bewegungstrahlung beim 15 Mev-betatronder Siemens-Reinger-Werke." Stahlentherapie, v. 101, p. 180, 1956. 55. D.D. Leavit, J.R. Stewart, J.H. Moeller, L. Earley, "Electron beam arc therapy." In: J.A. Purdy (ed), "Advances in radiation oncology physics: dosimetry, treatment planning, and brachytherapy." AIP, Inc. Woodbury, 1992.

56. F.M. Khan, "Calibration and treatment planning of electron beam arc therapy." In: *"Proceedings of the symposium on electron dosimetry and arc therapy." B. Paliwal (ed)*, New York: AAPM/AIP, p. 249, 1982.

57. F.M. Khan, G.D. Fullerton, J.M. Lee et al., "Physical aspect of electron-beam arc therapy." Radiology, v. 124, p. 497, 1977.

58. M. Dubic, N. Apisarnthanarax, D.S. Cohen et al., "Analysisof longterm outcomes of combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma." J. Am. Acad. Dermatol., v. 49, p. 35, 2003.

59. AAPM, "Total skin electron therapy: technique and dosimetry. Report 23." AIP, 1987.

60. J.R. Holt, D.J. Perry, "Some physical considerations in whole skin electron beam therapy," Med. Phys., v. 9, p. 302, 1982.

61. W. Sewchand, F.M. Khan, J. Williamson, "Total-body superficial electron-beam therapy using a multiple-field pendulum-arc technique," Radiology, v. 130, p. 493, 1979.

62. K.R. Hogstrom, M.D. Mills, P.R. Almond, "Electron beam dose calculations," Phys. Med. Biol., v.26, p. 445-459, 1981.

63. H.M. Kooy, H. Rashid, "A three dimensional electron-beam algorithm," Phys. Med. Biol., v. 34, p. 229-243, 1989.

64. H.M. Kooy, P.K. Kijewski, "Quadtrees as representation for irregularly shaped fields in radiotherapy applications," Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1988.

65. Защита от ионизирующих излучений. Том 1./ Гусев Н.Г., Климанов В.А., Машкович В.П., Суворов А.П. М.: Энергоатомиздат, 1989.

66. Кольчужкин А.М., Богданов А.В. Метод Монте-Карло в теории переноса излучений. Учебное пособие. Томск: Изд.-во Томского политехнического университета, 2006.

67. R.L. Ford, W.R. Nelson, "The EGS code system-Version 3," Report SLAC-210, 1978.

68. W.R. Nelson, H. Hirayama, D.W.O. Rogers, "The EGS4 code system," Report SLAC-265, 1985

69. A.F. Bielajew, H. Hirayma, W.R. Nelson, D.W.O. Rogers, "History, overview and recent improvements of EGS4," National research council of Canada Report PIRS-0436, 1994.

70. I. Kawrakow, "Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport EGSnrc, new EGS4 version," Med. Phys., v. 3, p. 485-498, 2000.

71. C.L. Hartmann-Siantar et al., "Description and dosimetric verification of the PEREGRINE Monte Carlo dose calculation system for photon beams incident on a water phantom." Med. Phys., v. 28, p. 1322-1337, 2001.

72. D.W. Rogers, B.A. Faddegon, G.X. Ding et al., "BEAM: A Monte Carlo code to simulate radiotherapy treatment units." Med. Phys., v. 22, p. 503-524, 1995.

73. I. Kawrakow, "VMC++, electron and photon Monte Carlo calculation optimized for radiation treatment planning." In: *Advanced Monte Carlo for radiation physics. Particle transport simulation and application: Proceedings of Monte Carlo 2000 meeting Lisbon, edited by A. Kling et al.,* p. 229-236, Springer, Berlin, 2001.

74. J. Sempau, S.J. Wilderman, A.F. Bielajew, "DPM, a fast, accurate Monte Carlo code for photon and electron radiotherapy treatment planning dose calculations." Phys. Med. Biol., v. 45, p. 2263, 2000.

75. I. Kawrakow, M. Fippel, "Investigation of variance reduction techniques for Monte Carlo photon dose calculation using XVMC." Phys. Med. Biol., v.45, p. 2163-2184, 2000.

76. I.EI. Naqa, I. Kawrakow, M. Fippel et al., "A comparison of Monte Carlo calculation denoising techniques." Phys. Med. Biol., v.50, p. 909 – 922, 2005.

77. D.W.O. Rogers, "Monte Carlo techniques in radiotherapy." Physics in Canada, Medical Physics Special Issue, v. 52, p. 63-70, 2002.

78. M.J. Berger, "Monte Carlo calculation of penetration and diffusion of fast charged particles." In: Methods in computational physics. Edited by B. Alder at al., v. 1, p. 135-215, (Academic, New York, 1963).

79. J.F. Briesmeister, "A general Monte Carlo *N*-particle transport code." LANL Report, No. LA-12625-M, 1993.

80. J.E. Cyder et al., "Evaluation of the first commercial Monte Carlo dose calculation engine for electron beam treatment planning." Med. Phys., v. 31, p. 142-153, 2004.

81. H.Md Deloar, J. Griffin, M. Bird et al.,"Evaluation of clinical dose distribution using Monte Carlo method." World congress on medical physics and biomedical engineering. Abstract No. 1840 (Seoul, Korea, 2006).

82. V.V. Kosterev, D.A. Chupikin, E.N. Donskoy et al., "Using of PLestimation for dose calculation in heterogeneous media." World congress on medical physics and biomedical engineering. Abstract No. 1956 (Seoul, Korea, 2006). 83. J.E. Cygler, C. Lochrin, G.M. Daskalov et al., "Clinical use of commercial Monte Carlo treatment planning system for electron beams." Phys. Med. Biol., v.50, p. 1029, 2005.

Глава 2. Лучевая терапия пучками протонов

1. Особенности протонной терапии

Протонная терапия является в настоящее время, по-видимому, наиболее мошным средством для точного пространственного расположения изодозовых распределений, т.е. для получения очень высокой конформности дозовых распределений. На рис. 2.1 показаны глубинные дозовые распределения для разных видов ионизирующих излучений. В отличии от других излучений глубинное дозовое распределение для моноэнергетических протонов имеет район медленного подъема с увеличением глубины, называемый «плато», за которым следует дозовый максимум, называемый «пик Брэгга». Амплитуда этого пика в три-четыре раза превышает дозу на поверхности среды. За пиком Брэгга доза очень быстро падает практически до нуля.



Рис. 2.1. Глубинное распределение поглощенной дозы в воде для разных видов ионизирующего излучения

Пониженная величина дозы в области плато по сравнению с дозой в максимуме и быстрый спад дозы за пиком Брэгга создают принципиально новые возможности для формирования «идеальных» дозовых распределений. Этот вывод иллюстрируется графически на рис. 2.2, где сравниваются качественно значения дозы в областях перед и за мишенью при одной и той же дозе в мишени для фотонных и протонных пучков.



Рис.2.2. Качественное сравнение доз, создаваемых в разных областях пучками фотонов и протонов

Такая особенность протонной лучевой терапии (ПЛТ) позволяет значительно уменьшить дозовую нагрузку на нормальные ткани, окружающие объем мишени, по сравнению с традиционными методами лучевой терапии пучками фотонов и электронов. В результате создаются условия для безопасного повышения дозы в объеме мишени, даже если мишень близко примыкает к критическим структурам организма. Более высокая доза приводит, соответственно, к повышению вероятности гибели раковых клеток.

Протоны движутся через среду по относительно прямому пути, постепенно замедляясь в результате Кулоновского взаимодействия и передачи своей энергии электронам. Тормозная способность протонов обратно пропорциональна квадрату их скорости. Некоторая часть протонов испытывает ядерные взаимодействия, в результате которых они отклоняются от направления своего первоначального движения и выходят из пучка. Доля энергии пучка, передаваемая при ядерных взаимодействиях, относительно невелика (в пределах нескольких процентов), однако при этом образуются тяжелые ионы с высоким ЛПЭ и, соответственно, с более высоким ОБЭ, чем у электронной компоненты взаимодействия (ОБЭ = 1). Рекомендуемое в настоящее время значение ОБЭ для протонов равняется 1,1. Оно получено в результате клинических исследований для фракционного облучения. Вместе с тем в литературе приводятся обширные таблицы [1] с результатами радиобиологических исследований ОБЭ для протонов, в которых ОБЭ изменяется от 0,6 до 1,4. Так как принятое величина ОБЭ для протонов близка к ОБЭ для фотонов, то весь клинический опыт, полученный в рамках фотонной лучевой терапии, может быть использован в ПЛТ.

2. История развития протонной лучевой терапии

Использование пучков протонов для лечения болезней человека впервые было предложено Р. Вильсоном в 1946 г. [2]. К тому времени началось проектирование и строительство ускорителей. Вильсон указал, что, если создать ускорители, способные генерировать пучки протонов достаточно высокой энергии, чтобы обеспечить пробег протонов в ткани сравнимый с поперечными размерами человека, то такие пучки можно использовать для целей терапии.

К 1954 г. К.А. Тобиас с помощниками завершили изучение влияния облучения протонами на животных и стали проводить облучение гипофиза пациентов небольшими полями пучка 340 МэВ протонов [3]. Вскоре после этого (в 1957 г.) применение протонов для лечения онкологических больных началось в Швеции (Упсала). Россия вслед за США и Швецией стала третьей страной, где с 1967 г. (Дубна и Москва) началось облучение злокачественных новообразований протонами. Несмотря на заметное опоздание, высокий темп исследований в России позволил полностью наверстать упущенное. К 1988 г. Россия по накопленному клиническому опыту вышла на второе место после США. В мире с 1954 г. по 1988 г. работало девять центров ПЛТ, в которых прошло лечение 6825 больных [4]. В трех работающих в России центрах ПЛТ (ОИЯИ Дубна, ИТЭФ Москва, ЛИЯФ Гатчина) к 1988 г. было облучено протонами 1896 пациентов (28 % мирового опыта) [4]. Однако в годы перестройки началось быстрое отставание России, и к настоящему страна в большой мере утратила свои преимущества [4].

В конце прошлого века в передовых странах мира приступили к строительству клинических центров ПЛТ со специализированными для медицинского применения ускорителями. Эти центры входят непосредственно в состав онкологических клиник и госпиталей. В результате началось быстрое нарастание пациентов, прошедших через ПЛТ. Например, облучив первого пациента в 1990 г., первый в мире клинический центр ПЛТ в г. Лома Линда (США) на сегодняшний день достиг производительности тысячи пациентов в год [4]. Рост числа центров ПЛТ в последнее десятилетие и прогноз на 2015 г. приводится в табл. 2.1. На рис. 2.3 показано число больных облучаемых ежегодно протонами в разных странах.

Таблица 2.1

Категория центра	1988 г.	1990 г.	2005 г.	2006 г.	2015 прогноз
Экспериментальные центры	11	13	20	22	22
Клинические центры	-	1	11	20	35
Всего	11	14	31	42	57

Рост числа экспериментальных и клинических центров ПЛТ по годам [4]



Рис. 2.3. Количество больных, облучаемых пучками протонов ежегодно в разных странах [4]

Следует действующие отметить. что BO всем мире экспериментальные центры ПЛТ, несмотря на создание мощных клинических центров ПЛТ, бережно сохраняются как базы для разработки физико-технических средств и новых методик ПЛТ. В то же время число их не увеличивается. Исключением является Россия, где вводятся в строй еще два экспериментальных центра ПЛТ [4]. Кроме С.П. Боткина начато того. в Москве на базе больницы им. строительство современного клинического центра ПЛТ.

3. Краткая характеристика взаимодействия протонов с веществом

Лля более глубокого понимания способов формирования клинических пучков протонов и методов расчета доз, применяемых в ПЛТ, рассмотрим основные особенности взаимодействия протонов с веществом в терапевтическом интервале энергий. Особую актуальность приобретает описании механизма материал при расчета этот характеристик пучков распределений, И дозовых создаваемых протонами, с помощью метода Монте-Карло. Это направление является весьма популярным в настоящее время. Поэтому рассмотрение в данном разделе вопросов взаимодействия протонов с веществом проводится с ориентацией на метод Монте-Карло. При изложении взаимодействия протонов в основу были взяты материалы работ [5,6].

3.1 Электромагнитное взаимодействие

Протон является тяжелой заряженной частицей, что и определяет взаимодействия с веществом. Терапевтический особенности его диапазон энергии протонных пучков находится в интервале 50 - 300 МэВ. В этой области энергий основным процессом взаимодействия для протонов является Кулоновское упругое и неупругое взаимодействие с электронами ядрами вещества. В результате И неупругого взаимодействия протонов с электронами происходит ионизация И возбуждение атомов среды. Так как энергия протонов много больше энергии связи электронов на оболочках атомов, то при рассмотрении кинематики процесса электроны можно считать свободными. Максимальная энергия, передаваемая электронам, равняется

$$T_{e}^{\max} = \frac{2m_{e}\beta^{2}\gamma^{2}}{1 + 2\gamma m_{e}/m_{p} + (m_{e}/m_{p})^{2}},$$
 (2.1)

где m_e и m_p — массы покоя электрона и протона, соответственно, в энергетических единицах; β — отношение скорости протона к скорости света; γ — релятивистский параметр, равный $(T_p + m_p)/(m_p; T_p - кинетическая энергия протона.$

Макроскопическое дифференциальное сечение образования

 δ -электронов с кинетической энергией $T_e > T_e^{\min}$ для материала с плотностью электронов n_e рассчитывается из формулы:

$$\frac{d\Sigma}{dT_e} = 2\pi r_e^2 m_e \frac{n_e}{\beta^2 T_e^2} \left[1 - \beta^2 \frac{T_e}{T_e^{\max}} + \frac{T_e^2}{2E_p^2} \right], \quad (2.2)$$

где г_е – радиус электрона; T_e^{\min} определяет граничную энергию, выше которой электрон рассматривается как б-электрон. Сечение равняется нулю при $T_e^{\max} \leq T_e^{\min}$.

Используя формулу (2.2), можно аналитически определить полное макроскопическое сечение

$$\Sigma(n_e, T_p, T_e^{\min}) = \int_{T_e^{\min}}^{T_e^{\max}} \frac{d\Sigma}{dT_e} dT_e.$$
(2.3)

Полные потери энергии протоном при прохождении пути dz в веществе с плотностью ρ и атомным весом A в результате взаимодействия с электронами описываются формулой Бете – Блоха (ФББ):

$$I = \frac{1}{\rho} \frac{dE}{dz} = \frac{kZ}{2m_e v^2 A} \left[\ln \left(\frac{2m_e v^2}{E_I} \right) + a_{Barkas} + a_{shell} \right], \quad (2.4)$$

где E_I – средний ионизационный потенциал атома/молекулы; Z – атомный зарядовый номер; v – скорость протона; $k = 8 \cdot \pi \cdot q^2 \cdot e^4$; e – заряд электрона; q – заряд протона; a_{Barcas} – поправка Баркаса (поправка на эффект плотности); a_{shell} – поправка на эффект связи электрона на оболочке.

Электромагнитное упругое взаимодействие с ядрами атомов служит основной причиной рассеяния протонов. В результате актов рассеяния протоны отклоняются от направления первоначального движения. Угловое распределение таких частиц описывается известной формулой Резерфорда для дифференциального сечения упругого рассеяния:

$$\sigma_{el}(T_p, \theta_s) = \frac{(Z_p Z_{nuc})^2}{4} r_e^2 \left(\frac{m_e c^2}{T_p}\right)^2 \left(\frac{m_p + m_{nuc}}{m_{nuc}}\right)^2 \frac{1}{(1 + 2\eta - \cos\theta_s)^2},$$
(2.5)

где m_{nuc} и Z_{nuc} – масса и заряд ядра соответственно; Z_p –заряд протона; η – параметр экранирования; θ_s – угол рассеяния протона.

Как видно из формулы (2.5) рассеяние протонов происходит в подавляющем большинстве случаев на малые углы. Рассеяние на большие углы, соответствующие малому прицельному расстоянию, является редким событием. Так как большая часть рассеяний происходит на небольшие углы, то для отклонения протона от первоначального направления на заметный угол требуется большое число взаимодействий. Общая теория, описывающая многократное рассеяние, известна как теория Мольера. Распределение Мольера включает несколько членов, первый из которых имеет форму гауссиана. На практике при расчетах часто ограничиваются учетом только первого члена. Это приводит к приближению малых углов и Гауссовскому распределению с шириной, которая согласно Росси и Грейзену после прохождения слоя dz в материале с радиационной длиной X_0 равняется

$$\theta_0^2 = \left(\frac{E_s}{\beta \cdot p}\right)^2 \frac{\Delta z}{X_0(p)},\tag{2.6}$$

где *p* – протонный момент; *E_s* – постоянный параметр, не зависящий от энергии протона и состава материала. Его значение определяют подгонкой под результаты точных расчетов.

Образование вторичных электронов в процессе ионизации приводит к флуктуации энергии первичных фотонов. Это явление влияет на крутизну дозового распределения за пиком Брэгга, его необходимо учитывать при расчете дозовых распределений. Данный эффект автоматически если образовании δ-электронов учитывается, происходит при энергиях выше T_e^{\min} . Другими словами, при выборе *Т*^{min} достаточно малым расчет дозового распределения методом Монте-Карло будет корректным без необходимости учитывать флуктуации энергии. Однако такое решение приведет к большому увеличению времени расчета из-за громадного количества образующихся δэлектронов. Даже если энергию этих электронов считать поглощающейся локально, расчетное время остается неприемлемо некоторых программах большим. Поэтому в (например [5]) применяется подпороговое распределение флуктуаций [7], описанное [8]. работе В соответствии также в с ЭТИМ подходом

102

флуктуационная функция моделируется гауссианом со средним значением $\overline{\Delta E}$ и дисперсией

$$\sigma^{2} = 2\pi r_{e}^{2} m_{e} n_{e} \Delta z \, \frac{\min(T_{e}^{\min}, T_{e}^{\max})}{\beta^{2}} (1 - \beta^{2} / 2), \qquad (2.7)$$

где Δz – геометрический шаг при моделировании траекторий.

Похожий подход к учету флуктуации пробега протонов, обусловленными флуктуациями в потерях энергии, применен в работе [9]. Авторы [9] в приближении теории Ферми – Эйджа решали задачу о пространственном распределении протонов от источника в виде тонкого луча (ТЛ). Они предложили аппроксимировать уменьшение флюенса первичных частиц путем умножения среднего квадрата радиального расширения ТЛ на каждой глубине из-за рассеяния на корректирующий фактор C(z):

$$C(z) = 1 - \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2(R_0)}} \int_0^z \exp[\frac{-(s-R_0)^2}{2\sigma^2(R_0)}] \, ds, \qquad (2.8)$$

где $\sigma^2(R_0)$ -дисперсия полной длины пробега для частиц с энергией E_0 и пробегом R_0 ;

$$\sigma^{2}(R_{0}) = 0.1569 \int_{0}^{E_{0}} \frac{Z}{A} \left(\frac{S}{\rho}\right)^{-3} dE'; \qquad (2.9)$$

S/р – массовая тормозная способность протонов.

3.2. Ядерные взаимодействия

Вероятность ядерных реакций составляет ~5 % от вероятности ионизационных взаимодействий для 50 МэВ протонов при $T_e^{\min}=0,1$ МэВ. С увеличением энергии эта соотношение уменьшается, например для 200 МэВ протонов она меньше 1 %. Поэтому иногда ядерные взаимодействия рассматриваются как поправка к электромагнитным процессам.

Согласно публикации МКРЕ 46 [10] мягкая ткань состоит, в основном, из водорода, углерода, азота и кислорода. В публикации МКРЕ 63 микроскопические сечения взаимодействия протонов для этих элементов, нормированные на атомную массу, имеют примерно одинаковую величину. Поэтому в расчетах часто предполагают, что с точки зрения ядерных реакций протонов вода ведет себя подобно мягкой ткани. Такая замена не совсем справедлива для скелета человека, содержащего 5 – 20 % кальция, так как для кальция величина нормализованных сечений ядерных реакций примерно на 25 % меньше, чем для кислорода. Однако такая разница мало сказывается на дозовых распределениях в протонной терапии, поэтому далее анализируются ядерные взаимодействия протонов только с элементами воды.

3.2.1. Ядерные упругие взаимодействия протон-протон

Макроскопическое поперечное сечение $\Sigma_{pp}(T_p)$ протон-протонного столкновения в воде, нормализованное на плотность ρ , определяется из микроскопического сечения $\sigma_{pp}(T_p)$ по формуле:

$$\frac{1}{\rho} \Sigma_{pp}(T_p) = N_A \frac{w_H}{A_H} \sigma_{pp}(T_p), \qquad (2.10)$$

где N_A – число Авогадро; w_H – весовая доля водорода в воде; A_H – атомный вес водорода. Значения $\sigma_{pp}(T_p)$ приводятся в ряде работ, например в [12]. Хорошая аналитическая аппроксимация этих данных в диапазоне энергий 10 – 300 МэВ предлагается в работе [5]:

$$\frac{\sum_{pp} (T_p)}{\rho} = 0.315T_p^{-1.126} + 3.78 \cdot 10^{-6} T_p, \qquad (2.11)$$

где *T_p* – энергия протона в МэВ.

Угловое распределение протонов после столкновения можно также оценить, используя работу [12]. Однако в системе центра инерции данное распределение является почти изотропным. По кинематическим причинам это приводит к однородному распределению энергии протонов в лабораторной системе координат.

3.2.2. Ядерные упругие взаимодействия протон-кислород

Полное макроскопическое сечение упругого столкновения протона с ядром кислорода определяется аналогично выражению (2.10):

$$\frac{1}{\rho} \Sigma_{el}(T_p) = N_A \frac{w_0}{A_0} \sigma_{el}(T_p), \qquad (2.12)$$

где w_0 – весовая доля кислорода в воде. Значения $\sigma_{el}(T_p)$ приводятся в публикации МКРЕ 63 [11]. Аналитическая аппроксимация этих данных в диапазоне энергий 50 – 250 МэВ предлагается в работе [5]:

$$\frac{1}{\rho} \Sigma_{el}(T_p) = \frac{1.88}{T_p} + 4.0 \cdot 10^{-5} T_p - 0.01475, \qquad (2.13)$$

где T_p – выражено в МэВ.

Максимальная энергия, передаваемая ядру отдачи, определяется по формуле (2.1) с заменой в ней m_e на m_0 . Средняя кинетическая энергия ядер кислорода в зависимости от энергии протона табулирована в работе [11]. Аналитическая аппроксимация, предлагаемая в работе [5] имеет вид:

$$\overline{T}_{0} = 0.65 \exp(-0.0013 \cdot T_{p}) - 0.71 \exp(-0.0177 \cdot T_{p}).$$
 (2.14)

Распределение ядер кислорода по энергии T_0 после упругого столкновения с протоном имеются в работе [12]. Эти данные аппроксимируются в работе [5] следующей формулой:

$$f(T_{\rm O}) = \frac{1}{T_{\rm O}} \exp\left(-\frac{T_{\rm O}}{\overline{T}_{\rm O}}\right),$$
 при $T_{\rm O} \le T_{\rm O}^{\rm max}$. (2.15)

Пробег ядер отдачи кислорода в воде очень мал, поэтому считается, что энергия, переданная этому ядру, поглощается локально. Направление движения протона после такого столкновения изменяется в соответствии с переданной энергией.

3.2.3. Ядерные неупругие взаимодействия протонкислород

При неупругих столкновениях протонов с ядром кислорода в рассматриваемой области энергий возможны следующие основные реакции:

$$p + O_8^{16} \Longrightarrow p + p + N_7^{15},$$

$$p + O_8^{16} \Longrightarrow p + n + O_8^{15},$$

$$p + O_8^{16} \Longrightarrow n + F_9^{16}.$$
(2.16)

Полное макроскопическое поперечное сечение неупругого взаимодействия определяется из микроскопического сечения аналогично (2.10):

$$\frac{1}{\rho} \Sigma_{in}(T_p) = N_A \frac{w_0}{A_0} \sigma_{in}(T_p), \qquad (2.17)$$

где значения $\sigma_{in}(T_p)$ можно взять из работы [12]. Аналитическая аппроксимация этих данных в диапазоне энергий 7 – 250 МэВ, предложенная в работе [5], имеет вид:

$$\frac{\Sigma_{in}(T_p)}{\rho} = 0,001\{1,64(T_p - 7,9)\exp(-0,064T_p + \frac{7,85}{T_p}) + 9,86\}.$$
(2.18)

Кроме вторичных протонов и нейтронов в этих взаимодействиях могут рождаться также дейтроны, тритоны, альфа-частицы, тяжелые фрагменты, фотоны, электроны и т.д. Полный учет всех каналов реакции проводится в таких сложных программах ядерной физики, как GEANT4 [13], MCNPX [14] и др. Однако такое детальное рассмотрение вряд ли нужно в области протонной терапии. Согласно данным публикации МКРЕ 63 [12] и библиотеки сечений [15] приблизительно 50 % энергии первичного протона при неупругом столкновении передается вторичному протону. Значительная доля энергии переходит к нейтронам, дейтронам, альфа-частицам и тяжелым ядерным фрагментам. Но из этих частиц только нейтроны распространяются на Остальные большие расстояния. частицы можно считать поглощаемыми локально. На рис. 2.4 показаны вклады в дозу, которые создаются разными каналами реакций при первичном взаимодействии 150 МэВ протонов в воде [5]. Например, кривая, обозначенная как "нейтроны", представляет вклад в дозу от всех частиц, создаваемых нейтронами, которые образовались при неупругих ядерных реакциях первичного протона с ядрами кислорода.

3.3. Массовая тормозная способность

Полная массовая тормозная способность протонов представляет собой сумму электронной тормозной способности (см. приложение табл. П.5) и ядерной тормозной способности. При кинетической энергии выше 1 МэВ ядерная тормозная способность пренебрежимо мала, т.е. протоны замедляются благодаря, в основном, неупругому взаимодействию с атомными электронами.

Для ткани человека можно выразить тормозную способность материала с плотностью ρ через функцию от массовой тормозной способности для воды $S_w(T_p)/\rho_w$:

$$f_S(\rho, T_p) = \frac{\rho_w}{\rho} \frac{S(\rho, T_p)}{S_w(T_p)}.$$
(2.19)



Рис. 2.4. Вклад в дозу от каналов разных реакций для 150 МэВ протонов в воде [5]

На основе анализа данных работ [8,10] и результатов расчета по программе PSTAR в работе [5] предложена следующая аппроксимация для этой функции:

$$f_{s}(\rho, T_{p}) = \begin{cases} 1,0123 - 3,386 \cdot 10^{-5} + 0,291 \cdot (1 + T_{p}^{-0,3421}) \times \\ \times (\rho^{-0,7} - 1) & для \ \rho \ge 0,9 \\ 0,9925 & для \ \rho = 0,26 \ (легкие) \\ 0,8815 & для \ \rho = 0,0012 \ (воздух) \\ интерполяция \ для \ всех \ других \ \rho \le 0,9 \end{cases} \right\}.$$
(2.20)

На рис. 2.5 показано сравнение исходных данных и результатов (2.20). аппроксимации выражением В большинстве случаев расхождение меньше 1 % за исключение желчного и мочевого камней, протеина углевода. Такой результат возможность И дает масштабировать массовые тормозные способности при расчете доз в негомогенной среде в соответствии с формулой (2.19), т.е. отпадает необходимость знать химический состав каждой ячейки.



Рис. 2.5. Отношения массовых тормозных способностей протонов с энергией 10 и 100 МэВ для разных материалов к массовой тормозной способности воды, рассчитанные из данных работы [10] и вычисленные по формуле (2.20)

3.4. Ограниченная массовая тормозная способность

Ограниченная массовая тормозная способность в воде $L_w(T_p, T_e^{\min})$ необходима для расчета локального поглощения энергии протонов. Ее величина определяется из следующего выражения:

$$L_{w}(T_{p}, T_{e}^{\min}) = S_{w}(T_{p}) - M_{w}(T_{p}, T_{e}^{\min}), \qquad (2.21)$$

где $M_w(T_p, T_e^{\min})$ – первый момент дифференциального сечения ионизации с образованием δ -электронов, равный

$$M(n_e, T_p, T_e^{\min}) = \int_{T_e^{\min}}^{T_e^{\max}} T_e \frac{d\Sigma}{dT_e} \cdot dT_e \,. \tag{2.22}$$
4. Структура и оборудование клинических центров протонной лучевой терапии

В типовую структуру клинического центра ПЛТ входят следующие основные части [16]: оборудование для предлучевой подготовки, включая развитый комплекс диагностического оборудования; систему планирования облучения и сопутствующие технологии; ускоритель; система транспортировки пучка к процедурным кабинетам; ряд процедурных кабинетов с фиксируемыми и вращающимися вокруг пациента пучками (гантри); позиционеры с системами центрации; системы формирования дозового поля; система управления ускорителем. Остановимся подробнее на некоторых из них, взяв за основу обзорную работу [4].

4.1. Ускорители протонов для лучевой терапии

Ускорители протонов, предназначенные для лучевой терапии, энергию пучка не менее 250 МэВ, чтобы было лолжны иметь возможно облучение глубоко расположенных опухолей. С другой облучения опухолей, локализованных близко стороны, ЛЛЯ к поверхности, необходимо, чтобы энергия пучка могла быть понижена до 50 – 60 МэВ. Ток пучка, чтобы обеспечить время облучения, сравнимое со временем облучения при традиционной ЛТ, должен быть не менее 10 нА. Для ускорения протонов в центрах ПЛТ могут использоваться линейные ускорители, циклотроны и синхротроны. Однако линейные ускорители из-за их большой длины не нашли практического применения.

Достоинством циклотрона является отсутствие инжектора, в котором происходит предварительное ускорение протонов, достаточно простая конструкция и высокая интенсивность пучка. Однако вывод пучка протонов из циклотрона происходит при достижении протонами максимальной энергии. т.е. циклотрон должен оснашаться дополнительно устройством, с помощью которого происходило бы уменьшение энергии пучка. Такое устройство называют деградатор и оно достаточно дорогое (около 1 млн долл. США). В нем ускоренные до максимальной энергии протоны сначала тормозятся в веществе, а затем из пучка отбираются протоны с узким энергетическим спектром. Однако при этом падает интенсивность пучка и активируется материал, в котором происходит торможение протонов. К недостаткам циклотрона относится и большое потребление электроэнергии, так как он работает в непрерывном режиме. На рис. 2.6 приводится фотография циклотрона, производимого для ПЛТ компанией IBA (Бельгия).



Рис. 2.6. Циклотрон компании IBA на максимальную энергию 235 МэВ диаметром 4 м и электропотреблением 400 кВт [4]

Синхротрон является ускорителем импульсного действия (рис. 2.7). Максимальная энергия протонов зависит, практически, только от размеров синхротрона и она изменяется при переходе от одного цикла ускорения к другому. Энергия внешнего пучка протонов в каждом цикле ускорения определяется моментом вывода пучка из ускорителя. Диаметр синхротрона примерно в два раза больше, чем у циклотрона на такую же максимальную энергию, но вес и электропотребления у синхротрона значительно меньше.



Рис. 2.7. Синхротрон в центре ПЛТ в Лома Линда (США) [4]

4.2. Гантри

В традиционной ЛТ применение многопольного и ротационного облучения является эффективным средством повышения дозы в опухоли по сравнению с окружающими тканями. Однако в первых использовались только горизонтальные пучки, что центрах ПЛТ объясняется непростыми проблемами (нерешенность технических вопросов, громоздкость и стоимость оборудования), связанными созданием гантри для ПЛТ. Это, естественно, сужало сферу применения ПЛТ. Появление в 1991 г. первых гантри для протонных онкологических ускорителей позволило расширить список заболеваний, которые можно лечить с помощью ПЛТ (до 30 % от всего перечня). Ha рис. 2.8показана классическая схема наиболее распространенного вида гантри. В этой схеме с помощью поворотных магнитов проводится параллельный перенос оси пучка протонов на некоторое расстояние (около 5 м) от оси вращения устройства. Затем пучок, пройдя еще два поворотных магнита, направляется на пациента. Магнитная система как единое целое может поворачиваться вокруг оси на 360°



Рис. 2.8. Принципиальная схема классической конструкции гантри с тремя поворотными дипольными магнитами [4]

Классическая гантри протонного ускорителя является крупногабаритным инженерным сооружением диаметром около 10 м и весом от 100 до 200 тонн. Несмотря на такие размеры отклонение пучка протонов от изоцентра во всем диапазоне углов обеспечивается в пределах ± 0,75 %. Существуют и другие схемы гантри, например ПЛТ гантри. построенное в центре В Швейцарии, занимает существенно меньше места, однако требует перемещения пациента в пространстве [17].

В современных центрах ПЛТ обычно имеется несколько процедурных кабинетов. оснащенных гантри. И кабинеты С облучения фиксированными горизонтальными пучками лля злокачественных новообразований в области головы и глаза. Это эффективность позволяет значительно повысить работы дорогостоящего оборудования И уменьшить стоимость лечения. Ускоритель и медицинские кабинеты связываются межли собой транспортировки пучка, каналами которые включают в себя поворотные и фокусирующие пучок магнитные системы. Для примера на рис. 2.9 план разводки пучков в клиническом центре Лома Линда.

112



Рис. 2..9. План транспортировки пучка от ускорителя к процедурным кабинетам

5. Система формирования дозового поля

5.1. Требования к параметрам пучков протонов

B результате исследований наблюдений многолетних И 38 пациентами, облученных пучками протонов, мировое сообщество работах [7,8,9] требования сформулировало изложенные в к оборудованию центров ПЛТ, параметрам протонных пучков и дозовых распределений. Наиболее важными из них являются требования, предъявляемые к параметрам дозовых распределений. Некоторые из соображений, высказанных экспертами, приводятся в табл. 2.2.

5.2. Формирование индивидуальных клинических пучков протонов

Пучок протонов, выходящий из ускорителя, является почти моноэнергетическим имеет малое поперечное И сечение. Преобразования такого пучка в индивидуальный клинический пучок происходит в специальной системе, которую в последнее время принято называть "носиком" (англ. "nozzle"). Носик монтируется на оконечной части системы доставки пучка перед позиционером (столом) для размещения больного. В некоторых работах носик иногда называют "линией пучка". Системы доставки пучка делятся на два класса в соответствии с методом расширения пучка: системы, использующие пассивный метод рассеяния пучка при его прохождении через специальные фольги; системы, использующие метод динамического электромагнитного сканирования по объему мишени. Оба метода в настоящее время позволяют добиться примерно одинаковой степени конформности изодозовых распределений и мишенного объема. Рассмотрим подробнее первую систему как наиболее часто применяемую.

Таблица 2.2

Требования к основным параметрам протонных пучков и дозовых распределений [18,19]

Наименование	Предпочтительные	дпочтительные Минимально возмож-		
	требования	ные требования		
Пробег в воде	320 мм максимум	280 мм максимум		
_	35 мм минимум	50 мм минимум		
Модуляция пробега	Шаги 5 мм по всей	Шаги 10 мм по всей		
по водному	глубине (2 мм для	глубине (3 мм для		
эквиваленту	пробегов ≤ 50 мм)	пробегов ≤ 50 мм)		
Окончательная	Шаги 1мм (0,5 мм для	Шаги 1мм		
подстройка шага	пробегов ≤ 50 мм)			
Средняя мощность	Для поля 25х25 см ² при	Для поля 25х25 см ² при		
дозы	глубине 320 мм –	глубине 280 мм –		
	2 Гр/мин или больше	0,5 Гр/мин или больше		
Размер поля	Горизонтальные пучки	Горизонтальные пучки		
	\geq 40x40 cm ²	\geq 28х28 см ²		
	гантри $\geq 40 \mathrm{x} 30 \mathrm{~cm}^2$	гантри $\geq 26 \text{x} 22 \text{ см}^2$		
Равномерность дозы	\pm 2,5 % по всей мишени	\pm 4 % по всей мишени		
Эффективное	> 3 M	$\geq 2 M$		
расстояние источник-	_	_		
поверх-ность гантри				
Падение дозы на задней	Не более чем 0,1 г/см ²	Не более чем 0,6 г/см ²		
границе поля (80-20%)	сверх физического	сверх физического		
	предела из-за straggling	предела из-за straggling		
Падение дозы на	Не более чем 2 мм сверх	Не более чем 4 мм сверх		
боковой границе поля	физического предела физического преде			
(80 – 20 %)	из-за кулоновского	из-за кулоновского		
	рассеяния в теле	рассеяния в теле		

В современных конструкциях пассивных систем у протонного носика можно условно выделить две основные части: линия пучка (англ. "beam line"); конечная часть носика (англ. "snout"). На линии пучка происходит преобразование узкого и, как правило, моноэнергетического пучка протонов в расходящийся пучок с требуемым энергетическим спектром. Конечная часть носика предназначена для индивидуальной трехмерной подстройки пучка к конкретному пациенту и локализации его опухоли. На рис. 2.10 дается схематическое изображение носика.



Рис. 2.10. Схематическое изображение носика протонного облучателя

Первым элементом на линии пучка в носике является устройство расширения пучка и формирования равномерного поперечного дозового распределения. Это достигается с помощью нескольких фольг из материала с высоким атомным номером, которые обеспечивают рассеяние протонов на большие углы при малой потере энергии.

Далее следует устройство для формирования энергетического спектра пучка или распределения протонов по пробегам. Проблема здесь заключается в том, что протяженность области повышенной дозы (пик Брэгга) для моноэнергетических протонов невелика (см. рис. 2.1). Для расширения этой области пучок из моноэнергетического следует преобразовать в пучок с заданным спектром. Пробег протонов высокоэнергетической части спектра должен заканчиваться сразу после прохождения дальней поверхности (по отношению к падающему пучку) объема мишени. В то же время пробег протонов с минимальной энергией спектра должен заканчиваться вблизи передней поверхности объема мишени. Суперпозиция дозовых распределений (рис. 2.11) от протонов с разной энергией формирует заданную по глубине ширину плато с повышенной дозой (ППД). Размер ППД должен быть равен протяженности мишени и определяется по 95 %-ной изодозовой кривой (поверхности).



Рис. 2.11. Глубинное дозовое распределение, создаваемое в воде модулированным по спектру пучком протонов. Тонкие линии представляют компоненты суммарного распределения

Принцип создания ППД основан на введении в пучок поглотителей разной толщины, которые уменьшают первоначальный пик Брэгга как по энергии, так и по амплитуде. Этот процесс повторяется, причем толщина поглотителя, вводимая в пучок в отдельные моменты времени, меняется. В результате сложения пиков Брэгга, соответствующих разным энергия протонов, формируется ППД (рис.2.11). Шириной плато можно управлять, изменяя разность между минимальной и максимальными толщинами поглотителей, вводимых в пучок.

Простейшим и наиболее часто используемым модуляционным устройством является вращающийся поглотитель ("пропеллер") переменной толщины (рис 2.12), впервые придуманный в работе [20]. В России предложен и применяется на практике так называемый гребенчатый фильтр [21]. Он представляет собой конусообразный профильный элемент, набранный из цилиндров разных радиусов и толщин (рис. 2.13).



Рис.2.12. Модулятор пробегов протонов в виде вращающегося колеса (пропеллера), состоящий из веерообразных пирамидок из плексигласа разной толщины и разных угловых растворов [20]



Рис. 2.13. Модулятор пробегов протонов в виде гребенчатых фильтров из плексигласа [4]

После модулятора пробегов на линии пучка располагается устройство, которое за счет торможения ограничивает максимальную длину пробега протонов в пучке так, чтобы область ППД Такой заканчивалась вблизи дальней поверхности мишени.

ограничитель изготовляется из слаборассеивающего материала. Толщина его подбирается, исходя из величины требуемого уменьшения максимального пробега протонов пучка.

Далее пучок через коллиматоры попадает в оконечную часть носика, задачей которой является формирование индивидуального дозового поля для каждого пациента. Эта задача выполняется с помощью: коллиматоров (диафрагм), которые формируют поперечное сечение поля конформным к проекции облучаемой мишени на плоскость, перпендикулярную оси пучка с данного направления облучения; болюсов, которые формируют дальнюю поверхность дозового поля конформным к соответствующей поверхности облучаемой мишени с данного направления. Иногда в состав оконечной части включается ограничитель пробегов.

6. Дозиметрические величины

Полезной промежуточной дозиметрической величиной для тяжелых заряженных частиц является введенное в работе [22] понятие "кема" (англ. сета). Это название является сокращением от английского "Converted energy per unit mass" (конвертированная энергия на единицу массы). Кема определяется как

$$C = \Phi \cdot \frac{S}{\rho}$$
, (джоуль/кг или Гр).

Кема представляет энергию, теряемую тяжелыми заряженными частицами в результате взаимодействия с электронами. Эта величина похожа на керма, которая вводится для энергии, передаваемой косвенно ионизирующими излучениями прямо ионизирующим частицам. Кема может измеряться как внутри материала, так и в свободном пространстве.

Поглощенная доза для протонов определяется традиционно как

$$D = d\overline{\varepsilon} / dm$$
,

где $d\overline{\varepsilon}$ – средняя энергия, поглощенная в веществе массой dm.

Вследствие транспорта вторичных электронов (δ-электроны) поглощенная доза не может идентифицироваться с кема. Однако хотя максимальный пробег δ-электронов в ткани для 250 МэВ протонов приблизительно 2,5 мм, большая часть образующихся δ-электронов имеет пробеги меньше, чем 1 мм. Поэтому можно считать, что в веществе при прохождении протонов с энергиями ≤ 250 МэВ имеет

место полное электронное равновесие, т.е. поглощенная доза численно равняется кема.

Еще одной полезной промежуточной величиной для тяжелых заряженных частиц является понятие "терма". Оно, в частности, широко используется в теории метода "дифференциального тонкого луча" для расчета доз от фотонных пучков (см. часть 1 настоящего пособия). Для протонов это понятие вводится, например, в работе [23] через дивергенцию от энергетического флюенса. Пусть в среде в одномерной геометрии известно распределение флюенса $\Phi(z)$ пучка протонов с энергией E(z), тогда энергетический флюенс определяется как

$$\Psi(z) = \Phi(z) \cdot E(z) . \tag{2.23}$$

Тогда величина "терма" (T), определяемая как полная энергия излучения, освобождаемая в веществе на единицу массы, находится из выражения:

$$T(z) = -\frac{1}{\rho}\frac{d\Psi}{dz} = -\frac{1}{\rho}\left(\Phi(z)\frac{dE(z)}{dz} + \frac{d\Phi(z)}{dz}E(z)\right).$$
 (2.24)

Первый член в выражении (2.24) представляет уменьшение энергии протонов вследствие их взаимодействия со средой. Эти потери передаются, в основном. атомным электронам. В терапевтическом пробег протонов вторичных диапазоне энергии электронов относительно мал (см. раздел 3.1 настоящей главы), поэтому первый член "Терма" численно равен поглощенной дозе. Второй член в выражении (2.24) описывает изменение числа протонов вследствие ядерного неупругого взаимодействия. Здесь не очень ясно, где и как энергия, освобождаемая протонами поглощается при таком взаимодействии? В опубликованных алгоритмах дозиметрического планирования этот вопрос решается, в основном, эвристически OT полного пренебрежения этой энергией до ее локального поглощения. В работе [23] предлагается промежуточный подход, смысл которого в том, что определенная доля у этой энергии поглощается локально, а остальная часть игнорируется. В некоторых исследованиях [24,25] получено, что значение у для большинства энергий и глубин немного больше 0,5. В работе [23] положено, что $\gamma = 0.6$.

7. Аналитическая аппроксимация глубинного дозового распределения

Знание глубинных дозовых распределений для бесконечных мононаправленных пучков протонов разных энергий, или "кривых Брэгга" является важнейшей предпосылкой для расчета доз при дозиметрическом планировании. Эти кривые можно измерить экспериментально или рассчитать численно, однако во многих случаях предпочтительно иметь аналитическое выражение. Подобная задача была решена в Т. Бортфельдом в работе [23] и в данном разделе описываются основные этапы этого решения.

7.1. Модель для моноэнергетических пучков

Рассмотрим мононаправлнный моноэнергетический пучок протонов, падающий на гомогенную среду при z = 0. В соответствии с формулой (2.24) полная поглощенная доза на глубине z равна

$$\widehat{D}(z) = -\frac{1}{\rho} \frac{d\Psi}{dz} = -\frac{1}{\rho} \left(\Phi(z) \frac{dE(z)}{dz} + \gamma \frac{d\Phi(z)}{dz} E(z) \right). \quad (2.25)$$

Следовательно для определения глубинной дозовой кривой необходимо знать зависимости E(z) и $\Phi(z)$. Связь между первоначальной энергией $E(z = 0) = E_0$ и пробегом $z = R_0$ в среде аппроксимируется формулой

$$R_0 = \alpha E_0^p, \qquad (2.26)$$

где p=1,5 для протонов с энергией около 10 МэВ, а для энергий в интервале 10 – 250 МэВ $p \approx 1,8$ [25]. Множитель а приближенно пропорционален корню квадратному из эффективного атомного веса и обратно пропорционален плотности вещества [24]. Для воды на основе аппроксимации данных МКРЕ [26] в работе [23] получено следующее аппроксимацонное выражение:

$$R_0 = 2,2 \cdot 10^{-3} E_0^{1,77} \,. \tag{2.27}$$

Энергия протона поглощается в среде на всем пути протона от z = 0 до $z = R_0$. После прохождения пути z оставшейся у протона энергии должно быть достаточно для прохождения расстояния $R_0 - z$. Согласно связи между пробегом и энергией $R_0 - z = \alpha E^p(z)$, или остаточная энергия протона равна

$$E(z) = \frac{1}{\alpha^{1/p}} (R_0 - z)^{1/p} . \qquad (2.28)$$

Линейная тормозная способность с учетом (2.28) теперь определяется из формулы

$$S(z) = -\frac{dE}{dz} = \frac{1}{p\alpha^{1/p}} (R_0 - z)^{(1/p)-1}.$$
 (2.29)

При энергии протонов выше ~ 20 МэВ имеется ненулевая вероятность выбывания протона из пучка вследствие неупругого ядерного взаимодействия. Вероятность такого события на остаточном пробеге $R_0 - z$, табулированную в работе [27], можно считать согласно работе [28] пропорциональной

$$\Phi(z) \propto \frac{1}{1 - p(R_0 - z)}$$
(2.30)

Таким образом, уменьшение флюенса на интервале z = 0 ÷ R₀ приближенно аппроксимируется прямой линией [28]:

$$\Phi(z) \propto 1 + \beta(R_0 - z), \qquad (2.31)$$

которая вместе с данными работы [27] показана на рис. 2.14.



Рис. 2.14. Ослабление флюенса протонов в соответствии данными работы [27], используя уравнение (2.30), и аппроксимация ослабления линейной зависимостью [23]

Несколько лучшая аппроксимация получается при использовании степенного закона в виде:

$$\Phi(z) \propto 1 + 0.018 (R_0 - z)^{0.87}, \qquad (2.32)$$

однако далее для простоты используется линейная аппроксимация со значением $\beta = 0,012$ см⁻¹ и нормализованная на величину первичного флюенса:

$$\Phi(z) = \Phi_0 \frac{1 + \beta(R_0 - z)}{1 + \beta R_0}.$$
(2.33)

Из (2.33) следует, что изменение флюенса на глубине z равно

$$-\frac{d\Phi}{dz} = \Phi_0 \frac{\beta}{1+\beta R_0}.$$
 (2.34)

Теперь глубинное дозовое распределение без учета флуктуаций в потерях энергии можно найти, подставляя (2.28), (2.29), (2.33) и (2.34) в уравнение (2.25). В результате получаем

$$\widehat{D}(z) = \begin{cases} \Phi_0 \frac{(R_0 - z)^{(1/p) - 1} + (\beta + \gamma \beta p)(R_0 - z)^{1/p}}{\rho p \alpha^{1/p} (1 + \beta R_0)} & \partial \pi \pi \ z < R_0 \\ 0 \ \partial \pi \pi \ z > R_0 \end{cases}$$
(2.35)

Выражение (2.35) удобно разделить на два слагаемых:

 $\widehat{D}(z) = \widehat{D}_1(z) + \widehat{D}_2(z) = a_1(R_0 - z)^{(1/p) - 1} + a_2(R_0 - z)^{1/p}.$ (2.36)

Первый член в (2.36) является вкладом в дозу от протонов, не испытавших ядерных взаимодействий. Он пропорционален тормозной способности (без ядерных взаимодействий) и в некоторой степени повторяет форму кривой Брэгга: монотонно растет в интервале от 0 до R_0 и имеет пик при R_0 . Однако из-за неучета флуктуаций он имеет особенность при $z = R_0$. Второй член $\hat{D}_2(z)$ представляет собой дозу, создаваемую относительно небольшой фракцией протонов, которые испытывают ядерные взаимодействия. Он уменьшается монотонно с ростом z до нуля при $z = R_0$ (рис. 2.15). Отметим, что $\hat{D}_2(z)$ включает дозу, создаваемую не только ядерными взаимодействиями, но также и неядерными взаимодействиями, которые имеют место перед ядерным взаимодействием. Формула (2.35) дает значение дозы в МэВ/г, если р выражено в г/см³.



Рис. 2.15. Кривые Брэгга с учетом D(z) и без учета $\hat{D}(z)$ флуктуаций для 150 МэВ протонов в воде. Точечные линии внизу графика – дозовый вклад от протонов, испытавших ядерные взаимодействия [23]

7.2. Дозовое распределение с учетом флуктуаций

Рассмотрим сначала только протоны, которые не испытали ядерных взаимодействий, т.е. член $\hat{D}_1(z)$. Вследствие статистической природы взаимодействия можно предположить, что распределение пробегов энергию протонов, которые потеряли всю свою E_{0} является гауссовским [29]. Аналогично, распределение глубины, на которой протоны теряют часть их энергии $\Delta E = E_0 - E$, тоже описывается гауссовским распределением около средней глубины $\overline{z}(E, E_0)$ со отклонением $\sigma(\overline{z})$. Таким образом, стандартным имеется неопределенность в глубине, на которой протоны имеют остаточную энергию Е, что можно рассматривать как флуктуацию глубины. С другой стороны, остаточная энергия Е точно определяет тормозную способность, а, следовательно, и \hat{D}_1 . Поэтому доза, создаваемая после того, как протоны потеряют энергию $\Delta E = E_0 - E$, может быть записана в виде $\widehat{D}_1(\overline{z}(E, E_0))$. Отсюда доза $D_1(z)$ на конкретной глубине z получается через свертку:

$$D_{1}(z) = \left\langle \widehat{D}_{1} \right\rangle(z) = \int_{0}^{R_{0}} \widehat{D}_{1}(\overline{z}) \frac{e^{-(z-\overline{z})^{2}/2\sigma_{z}^{2}(\overline{z})}}{\sqrt{2\pi}\sigma_{z}(\overline{z})} d\overline{z}.$$
 (2.37)

Расчет $D_2(z)$ с учетом флуктуаций представляет более сложную проблему. Однако необходимость в ее строгом решении является менее актуальной, так как вклад в дозу этих протонов существенно меньше и представляет гладкую функцию глубины. Поэтому учет флуктуаций для $D_2(z)$ допустимо провести таким же способом, как и для $D_1(z)$, т.е. заменить в уравнении (2.37) \hat{D}_1 на \hat{D}_2 .

Дисперсия $\sigma_z(\bar{z})$ в уравнении (2.37) меняется от нуля при z = 0 до максимального значения σ при $z = R_0$. Тем не менее при интегрировании (2.37) можно без заметной погрешности считать ее постоянной и равной $\sigma_z(\bar{z}) \equiv \sigma$, так как в той области, где $\sigma_z(\bar{z})$ существенно меньше, чем σ , \hat{D}_1 и \hat{D}_2 являются гладкими функциями. В результате после подстановки в (2.37) $D(z) = D_1(z) + D_2(z)$ и интегрирования получается [23] следующая формула:

$$D(z) = \Phi_{0} \frac{e^{-\varsigma^{2}/4} \sigma^{1/p} \Gamma(1/p)}{\sqrt{2\pi} \rho p \alpha^{1/p} (1+\beta R_{0})} \times \left[\frac{1}{\sigma} Y_{-1/p}(-\varsigma) + (\frac{\beta}{p} + \gamma \beta) Y_{-1/p-1}(-\varsigma)\right],$$
(2.38)

где $\zeta = (R_0 - z) / \sigma$; $\Gamma(x)$ – гамма функция; $Y_y(x)$ – параболлическая цилиндрическая функция [30].

Величина $\sigma = \sigma_{mono}$ для первоначально моноэнергетического пучка зависит от R_0 (или E_0) и аппроксимируется в работе [23] следующим уравнением:

$$\sigma^{2} \approx \alpha' \frac{p^{3} \alpha^{2/p}}{3p - 2} R_{0}^{3 - 2/p}, \qquad (2.39)$$

где α' имеет тот же смысл, что и α . Для воды в работе [23] получено, что $\alpha' = 0.087 \text{ МэB}^2$ /см и, соответственно,

$$\sigma \approx 0.012 R_0^{0.935}, \qquad (2.40)$$

где R_0 и σ выражены в сантиметрах [31]. Это означает, что σ приблизительно пропорциональна R_0 и составляет около 1 % от R_0 .

Пример расчета по формуле (2.38) дозового распределения в воде для 150 МэВ протонов приводится на рис. 2.15.

7.3. Учет энергетического спектра пучка

Реальные клинические пучки протонов не являются моноэнергетическими и определяются особенностями конкретного ускорителя. Безусловно, имеется возможность представить дозовое распределение для конкретного спектра в виде суперпозиции распределений для моноэнергетических источников. Однако в этом варианте нельзя получить аналитическое решение для общего случая, поэтому в работе [23] были приняты упрощающие допущения.

Типичный энергетический спектр состоит из двух частей: (а) пик, который возможно аппроксимировать гауссовским распределением около $E = E_0$; (б) относительно небольшой "хвост", простирающийся к низким энергиям. Так как дисперсия распределения Гаусса в общем случае невелика ($\sigma_{E,0} \ll E$), то соотношение пробег-энергия (2.26) можно линеаризировать вокруг $E = E_0$. Тогда распределение Гаусса по энергии трансформируется в распределение Гаусса по пробегам с дисперсией:

$$\sigma^{2} = \sigma_{mono}^{2} + \sigma_{E,0}^{2} \left(\frac{dR_{0}}{dE_{0}} \right)^{2} = \sigma_{mono}^{2} + \sigma_{E,0}^{2} \alpha^{2} p^{2} E_{0}^{2p-2}.$$
 (2.41)

Следовательно, если энергетический спектр имеет Гауссовское распределение, то это можно учесть простым увеличением о в уравнении (2.38).

Рассмотрение хвоста энергетического спектра является более сложной задачей, так как его форма зависит от многих факторов. Однако и здесь допустимы существенные упрощения, если принять во внимание, что вклад в дозу от хвоста протонов невелик. Автор [23] принял, что $\Phi_E(E) \propto E$ для $0 \le E \le E_0$. Нормализация интеграла от $\Phi_E(E)$ к $\epsilon \Phi_0$ дает:

$$\Phi_E(E) = \varepsilon \Phi_0 \frac{2E}{E_0^2}.$$
(2.42)

Для вычисления глубинного дозового распределения следует преобразовать спектр протонов по энергии $\Phi_E(E)$ в спектр по длинам

пробега $\Phi_R(R)$, используя $\Phi_R(R) = \Phi_E(E(R))dE/dR$. Учитывая (2.26), а также, что (2/p –1)<<1, т.е. $p \approx 2$, получаем:

$$\Phi_R(R) = \varepsilon \Phi_0 \frac{2R^{2/p-1}}{E_0^2 p \alpha^{2/p}} \approx \varepsilon \Phi_0 \frac{1}{R_0} = \text{const.}$$
(2.43)

Теперь спектр по пробегам хвоста (англ. tail) протонов необходимо свернуть с глубинным дозовым распределением для моноэнергетических протонов. Проводя эту операцию для D_{tail} , ввиду малости є пренебрежем ядерными взаимодействиями протонов, считая, что $\hat{D}(z) = \hat{D}_1(z)$. В результате приходим к выражению

$$\hat{D}_{tail}(z) \approx \frac{1}{\Phi_0} \int_{z}^{R_0} \Phi_R(R) \hat{D}_1(z, R) dR \approx \frac{\varepsilon \Phi_0}{R_0 \rho \rho \alpha^{1/p} (1 + \beta R_0)} \times \int_{z}^{R_0} (R - z)^{1/p-1} dR = \frac{\varepsilon \Phi_0}{R_0 \rho \rho \alpha^{1/p} (1 + \beta R_0)} (R_0 - z)^{1/p}.$$
 (2.44)

Заметим, что формула (2.44) имеет вид аналогичный виду второго члена в уравнении (2.35). Это дает основание учесть флуктуации для D_{tail} так же, как это сделано в разделе 7.2. Добавление результата в уравнение (2.38) дает следующую формулу:

$$D(z) = \Phi_0 \frac{e^{-\varsigma^{2/4}} \sigma^{1/p} \Gamma(1/p)}{\sqrt{2\pi} \rho p \alpha^{1/p} (1+\beta R_0)} [\frac{1}{\sigma} Y_{-1/p}(-\varsigma) + \left(\frac{\beta}{p} + \gamma \beta + \frac{\varepsilon}{R_0}\right) Y_{-1/p-1}(-\varsigma)]$$
(2.45)

С первого взгляда формула (2.45) выглядит достаточно громоздкой. Константы, входящие в ее состав, приводятся в табл. 2.3. Однако для $\zeta > 10$ (т.е. $z < R_0 - 10\sigma$) D(z) совпадает с $\hat{D}(z)$ с погрешностью 0,5 % (см рис. 2.15). В то же время для $\zeta < -5$ (т.е. $z > R_0 + 5\sigma$) D(z) пренебрежимо мала. Поэтому можно D(z) аппроксимировать следующим выражением:

$$D(z) = \begin{cases} D(z) & \text{для } z < R_0 - 5\sigma \\ D(z) & \text{для } R_0 - 10\sigma \le z \le R_0 + 5\sigma \\ 0 & \text{в остальных случаях} \end{cases}.$$
 (2.46)

Значения констант и параметров, используемые в теоретической модели (2.45). Все значения приводятся для протонов в воде. Последние два параметра зависят от ускорителя и линии пучка. Величина σ рассчитывается из σ_{mono} и $\sigma_{E,0}$ по формуле (2.41)

Константа	Описание	Значение	Единица
			измерения
р	Показатель в соотношении энергия-пробег	1,77	1
α	Коэффициент пропорциональности	0,0022	см•МэВ ^р
R_0	Пробег	αE_0^p	СМ
β	Параметр наклона уменьшения флюенса	0,012	см ⁻¹
γ	Доля локальной поглощенной энергии, освобожденной при неупругих ядерных взаимодействиях	0,6	1
σ_{mono}	Ширина распределения пробегов, обусловленная флуктуациями	$0,12R_0^{0,935}$	СМ
$\sigma_{E,0}$	Ширина распределения протонов по энергии	$\approx 0,01E_0$	МэВ
3	Первичного флюенса, переходящего в хвост энергетического спектра	$\approx 0-0,2$	1

Для распространения протонов в воде окончательные формулы, полученные с использованием табл. 2.3, и учитывая, что для воды $\Gamma(1/p) = 1,575$, имеют следующий вид:

$$\hat{D}_{w}(z) = \frac{\Phi_{0}}{1+0.012R_{0}} [17.93(R_{0}-z)^{-0.435} + (0.444+31.7\epsilon/R_{0}(R_{0}-z)^{0.565} + (2.47))]$$

И

$$D_{w}(z) = \Phi_{0} \frac{e^{-(R_{0}-z)^{2}/4\sigma^{2}} \sigma^{0.565}}{1+0.012R_{0}} \times [11.26\sigma^{-1}Y_{-0.565}(-\frac{R_{0}-z}{\sigma}) + (0.157+11.26\varepsilon/R_{0})Y_{-1.565}(-\frac{R_{0}-z}{\sigma})].$$
(2.48)

Корректность разработанного метода была опробована автором [23] путем сравнения с экспериментальными данными и численными расчетами. Так как спектр пучков протонов, вообще говоря, точно не известен, то параметры σ , ε и R_0 варьировались для получения

наилучшего согласия. Обычно оказывалось достаточно нескольких итераций. Сравнение результатов расчетов по данной методике с экспериментом и численными данными иллюстрируется в табл. 2.4 и на рис. 2.16.

Таблица 2.4

Параметры для уравнения (2.48), дающие наилучшее совпадение с опубликованными экспериментальными данными [20,32], и максимальные расхождения между экспериментом и расчетом

Источник	R ₀ , см	σ, см	ε, %	Максимальные отклонения		
				%	СМ	
Б. Ларрсон [32]	23,4	0,29	2	-2,3	+0,14	
А. Коелер и др. [20]	15,8	0,27	5	-2,5	-0,10	



Рис. 2.16. Сравнение результатов расчета по аналитической модели с численными данными, полученными по численным алгоритмам TRIUMF [33] и PSI [34]

Расхождение с экспериментальными данными, представленные в табл. 2.4, даются в процентах для района плато и в сантиметрах для пика Брэгга. Автор аналитической модели [23] провел сравнение своих результатов также с экспериментальными данными *HCI* и работы [33]. Совпадение между результатами оказалось еще лучше, чем показано в табл. 2.4. Аналогичные результаты получены и при сравнении аналитической модели с данными численных расчетов (рис. 2.16).

8. Метод тонкого луча

Метод тонкого луча в своей классической постановке (см. Часть 1 пособия) оказался весьма настояшего подходящим лля дозиметрических расчетов и в протонной терапии. В настоящее время во многих центрах используются системы планирования, основанные на использовании этого алгоритма. Одной из первых публикаций, посвященных применению метода тонкого луча (ТЛ) для расчета дозовых распределений от протонов, была работа П. Петти [35]. Однако в этой работе не учитывалась модификация пучка протонов в материалах и устройствах, находящихся в пучке до падения протонов на облучаемый объект. В более поздней работе Л. Хонг с коллегами [36] усовершенствовали алгоритм ΤЛ для учета устройств. расположенных на линии пучка и модифицирующих пучок (см. рис. 2.10) после его расширения в системе фольг. Рассмотрим метод ТЛ в варианте, разработанном в этой работе [36], начав с линии пучка.

8.1. Расчет модифицирующих устройств линии пучка

8.1.1. Геометрия линии пучка и входные данные

работе [36] (рис. 2.17) Геометрия линии пучка, принятая в достаточно традиционна и моделирует систему Циклотронной Лаборатории Гарварда. Устройства, модифицирующие пучок, делятся на два вида: устройства, ограничивающие поперечные размеры пучка и ограничивающие устройства не пучок. К первым относятся коллиматоры. апертуры (диафрагмы), блоки. Они считаются "идеальными", т.е. они не влияют на открытую часть пучка и полностью поглощают частицы, падающие на них. Вторые поглощают часть энергии и рассеивают протоны. Рассеяние увеличивает поперечные размеры и полутень пучка (англ. penumbra) и может влиять на дозовое распределение внутри пациента и на конце пробега.



Рис.2.17. Геометрия линии пучка, принятая в работе [36]

Термин "открытый пучок" относится к пучку протонов, свободному от всех модифицирующих устройств за исключением тех, которые постоянно находятся в пучке. Это включает систему расширения пучка, систему мониторные ионизационные камеры и крепления коллиматоров. Открытый пучок не включает также модулятор пробегов называемый "чистый"(близкий следовательно, имеет так к И. моноэнергетическому) пик Брэгга, а не ППД.

алгоритме работы [36] открытый B пучок моделируется эффективным источником с конечным виртуальным поперечным некоторой эффективной сечением. локализованным в точке пространства. Расстояние от эффективного источника до изоцентра расстоянием (РИО). принимается как источник-ось Размеры эффективного источника параметризуются двумерным распределением Гаусса, стандартное отклонение которого является эффективным радиусом источника. РИО определяется экспериментальных ИЗ измерений распределения дозы в воздухе, предполагая, что оно обратных квадратов. Эффективный подчиняется закону размер источника определяется с помощью измерения полутени открытого пучка в воздухе с блоком, размещенным на оси пучка. Алгоритм требует также знания из эксперимента или расчета (см. предыдущий раздел) глубинного дозового распределения вдоль оси пучка в водном фантоме.

Авторы [36] использовали *BEV* координатную систему с началом координат в источнике и осью *z*, направленной вдоль оси пучка к пациенту. Как правило, расчеты проводятся в плоскостях, перпендикулярных к оси пучка (2*D* геометрия), на разных глубинах. Расчетные точки имеют координаты (x_{p}, y_{p}) . Координаты в плоскости, проходящей через устройство (обычно дальней от источника), обозначаются (x_{dev}, y_{dev}) .

8.1.2. Физическая модель

работы [36] используется B алгоритме экспериментальные глубинные дозовые кривые, в которых уже учтены флуктуационные эффекты и влияние ядерных взаимодействий протонов. Ограничители пробегов характеризуются средним уменьшением пробегов. Ввиду однозначной связи между средней энергией протонов и средней глубиной их проникновения в алгоритме прослеживается не энергия протонов, а их остаточный пробег. Если ограничитель пробегов выполнен из такого же материала, в каком проводилось измерение глубинных дозовых кривых (обычно это вода), то уменьшение пробега равняется толщине ограничителя. В противном случае вводится поправочный фактор (см. раздел 8.3) для пересчета толщины ограничителя в эквивалентную толщину воды.

Угловое распределение протонов в результате многократного кулоновского рассеяния принимается гауссовским. Влиянием ядерных взаимодействий на угловое распределение пренебрегается в силу относительно небольшой вероятности таких событий. Считается, что протоны испускаются виртуальным источником конечных размеров азимутально симметрично без угловой расходимости, т.е. с точки зрения модификации пробегов каждое устройство действует в приближении мононаправленности пучка.

В терминах угловой светимости, индуцированной ограничивающими пучок устройствами, в модели работы [36] принята следующая стратегия:

• рассеяние в устройствах, расположенных "вверх" по пучку (к источнику) от устройства ограничения пучка, учитывается через увеличение эффективного размера виртуального источника;

• рассеяние в устройствах, расположенных "вниз" по пучку от устройства ограничения пучка, учитывается через увеличение радиальной светимости (стандартное отклонение пространственного распределения) на глубине выбранной для анализа точки ("точки интереса");

• рассеяние в пациенте учитывается через увеличение радиальной светимости на глубине точки интереса.

В соответствии с рис. 2.17 примем следующую последовательность прохождения протонов через модифицирующие устройства: ограничитель пробегов; модулятор пробегов; ограничитель пробегов (не обязательно); устройства ограничения пучка (коллиматор (присутствует всегда), апертура, блоки); модификатор пробегов (односторонний или двусторонний); пациент.

8.1.3. Ограничитель пробегов

Уменьшение остаточного пробега протонов в каждом ограничителе пробегов (англ. degrader) t_{deg} в единицах г/см² водного эквивалента определяется уравнением

$$t_{\rm deg} = l_{\rm deg} \cdot WER_{\rm deg} \cdot \rho_{\rm deg} , \qquad (2.49)$$

где l_{deg} — физическая толщина ограничителя в см; ρ_{deg} — плотность материала в г/см³; W_{deg} — водоэквивалентное отношение материала, равное отношению линейных тормозных способностей конкретного материала и воды:

$$WER_m = \left(-\frac{dE}{ds}\right)^{(m)} / \left(\frac{dE}{ds}\right)^{(w)}.$$
 (2.50)

Для большинства биологических тканей W_{deg} практически не зависит от энергии протонов, однако для плотных тканей, таких как, например, кость это справедливо только для энергии протонов выше 20 МэВ. В работе [36] значения W_{deg} принимались равными 0,9762 для люсита, 0,6597 для латуни и 0,5006 для свинца.

Протоны теряют в ограничителях пробегов только часть своей энергии, поэтому их толщину можно считать промежуточной. Одновременно ограничители изменяют светимость пучка. Рассмотрим этот эффект подробнее.

Пусть узкий моноэнергетический пучок проходит через ограничитель конечной толщины. Угловое распределение протонов на глубине *t* в [36] принимается гауссовским с характеристически углом

132

θ₀, определяемым из обобщенной аппроксимации Хайлэнда (англ. Highland):

$$\theta_0(t) = 14, 1 \left[1 + \frac{1}{9} \log \left(\frac{t}{X_R} \right) \right] \cdot \left[\int_{-\infty}^t \left(\frac{1}{pv} \right)^2 \frac{dt'}{X_R} \right]^{1/2}, \quad (2.51)$$

1 (0

где *t* выражено в г/см²; X_R – радиационная длина материала в г/см²; *pv* – произведение импульса на скорость протона в МэВ, изменяющееся с глубиной *t*'.

Для протонов со средним пробегом *R* отношение $(\theta_0(t)/\theta_0(R))^2$ как функция *t*/*R* слабо зависит от материала и энергии протона (рис. 2.18,а). Зависимость θ_0^2 от *R* для воды и люсита показана на рис. 2.18,6.



Рис. 2.18. . Многократное кулоновское рассеяние протонов в средах произвольной толщины для разных энергий: (а) – зависимость $\theta_0(t)/\theta_0(R)$)² от t/R; (б) – зависимость θ_0^2 от R для воды и люсита [36]

Угловая светимость проявляет себя как расширение пенумбры, поэтому данный эффект выражается в [36] как эффективное расширение источника (рис. 2.19). Вклад в увеличение размера источника от угловой светимости ограничителя пробегов σ_{deg} в малоугловом приближении определяется из уравнения

$$\sigma_{\rm deg} = \theta_{\rm deg} \left(z_{\rm deg} - l_{\rm deg} + l_{\rm deg}' \right), \tag{2.52}$$

где θ_{deg} – характеристический угол ограничителя, вычисляемый по формуле (2.51); z_{deg} – расстояние от источника до дальней от источника поверхности ограничителя; l'_{deg} – расстояние от эффективного "начала" рассеяния ("эффективного источника" рассеяния) в ограничителе до его передней поверхности.

В первом приближении l'_{deg} равна половине толщины ограничителя. Более корректно l'_{deg} можно определить, используя концепцию эффективного источника рассеянных частиц, развитую в работе [37]. В соответствии с ней отношение l'_{deg} к толщине ограничителя как функция толщины, нормализованное на остаточный пробег протонов, является универсальной зависимостью (рис. 2.20).



Рис.2.19. Схематическое изображение угловой светимости, вызываемой кулоновским рассеянием в ограничителе пробегов, расположенного выше по пучку относительно устройства, ограничивающего поперечные размеры пучка [36]

Если ограничители пробегов расположены ниже по пучку, чем ограничивающее пучок устройство, то их влияние выражается во вкладе в радиальное расширение пучка внутри за пациента, как это описано ниже для одностороннего модификатора пробегов. Вклад ограничителя в радиальное расширение определяется из выражения

$$\sigma_{\rm deg} = \theta_{\rm deg} \left(z_p - z_{\rm deg} + l_{\rm deg} - l_{\rm deg}' \right), \tag{2.53}$$

где z_p – расстояние от источника до точки интереса (ТИ).



Рис. 2.20. Масштабирующая кривая t'/t в зависимости от t/R для различных материалов и разных энергий протонов [36]

8.1.4. Модулятор пробегов

Формирование дозового распределения с требуемыми размерами (вдоль оси пучка) плато с повышенной дозой (ППД) может проводиться разными способами. В работе [36] в качестве модулятора пробегов рассматривается вращающееся колесо, на котором находится набор ограничителей пробегов переменной толщины (см. рис. 2.12). В расчетном алгоритме модулятор обсчитывается как ряд ограничителей пробегов, которые последовательно один за другим входят в пучок и находятся там в течении временного интервала, пропорционального "весовому фактору", назначенному каждому ограничителю. Таким образом, модуляция пучка инициирует цикл по модуляционным элементам.

8.1.5. Устройства ограничения пучка

В работе [36] предполагается, что устройства, ограничивающие пучок в поперечном направлении (коллиматоры, апертуры и блоки), полностью поглощают протоны, которые падают на них, и пропускают остальные протоны, не оказывая на них никакого влияния. При таком подходе игнорируются частицы, которые после рассеяния выходят наружу из этих устройств. Эти частицы вносят низкоэнергетическое "загрязнение" в пучок, что может оказать заметное влияние на дозовое распределение на малых глубинах.

8.1.6. Модификатор пробегов

Модификаторы пробегов, называемые также болюсами, по своему эффекту воздействия являются также ограничителями пробегов, отличительной особенностью которых является вариация толщины в пределах поперечного сечения поля. Такие устройства применяются для контроля проникновения пучка со следующими целями: (a) дальней границы проникновения корректировка протонов ЛО требуемых глубин; (б) компенсация внутренних негомогенностей; (в) компенсация кривизны наружной поверхности. Ha практике применяется два вида модификаторов – односторонние и двусторонние или болюсы (см. рис. 2.17). Последние размещаются в непосредственном контакте с поверхностью пациента. Расчет модификаторов проводится отдельно от ограничителей, потому что их толщина неоднородна и зависит от положения точки расчета дозы.

Уменьшение пробега $t_{rm}(x_{rm}, y_{rm})$, обусловленное торможением на толщине материала модификатора до позиции (x_{rm}, y_{rm}) внутри модификатора равняется

$$t_{rm}(x_{rm}, y_{rm}) = l_{rm}(x_{rm}, y_{rm}) \cdot WER_{rm} \cdot \rho_{rm}, \qquad (2.54)$$

где $l_{rm}(x_{rm}, y_{rm})$ – геометрическая толщина в сантиметрах до точки (x_{rm}, y_{rm}) ; ρ_{rm} – плотность материала в г/см³; WER_{rm} – водоэквивалентное отношение материала.

Так как модификатор пробегов расположен ниже по пучку относительно устройств, ограничивающих пучок, то рассеяния

протонов в модификаторе учитывается в работе [36] через эффект радиальной светимости на глубине ТИ (рис. 2.21). Положение эффективного источника рассеяния l_{srm} и угла рассеяния θ_{srm} определяется так же, как и для ограничителя пробегов. Радиальная светимость на глубине ТИ рассчитывается из формулы

$$\sigma_{srm} = \theta_{srm} (z_p - z_{srm} + l_{srm} - l'_{srm}), \qquad (2.55)$$

где z_p – расстояние от источника до точки интереса; z_{srm} – расстояние от источника до дальней поверхности модификатора.

В случае применения двустороннего модификатора его размеры просто прибавляются к размерам пациента, если модификатор изготовлен из тканеэквивалентного материала.



Рис. 2.21. Схематическое изображение радиальной светимости, вызываемой кулоновским рассеянием в одностороннем модификаторе пробегов, расположенном выше по пучку относительно устройства, ограничивающего поперечные размеры пучка [36]. 1 и 1' представляют геометрическую толщину и положение эффективного источника рассеяния в модификаторе пробегов для точки интереса

8.2. Пациент

Пациент принципиально отличается от всех других элементов на линии пучка тем, что здесь требуется определять дозу в произвольных точках внутри пациента. Как следствие протоны могут не достигнуть, пройти или остановиться вблизи расчетной точки (точки интереса

(ТИ)). Доза в ТИ определяется [36] остаточным пробегом протонов в ее окрестности. Он равен остаточному пробегу протонов, входящих в пациента, минус радиологическая длина пути от поверхности до ТИ $p(x_{p}, y_{p}, z_{p})$. Радиологическая длина пути от поверхности до ТИ rpl_{p} рассчитывается интегрированием по вокселям, задаваемым КТ исследованием:

$$rpl_p = \int_{surface}^{z_p} WED(CT(z')) \cdot dz',$$
 (2.56)

где CT(z') – КТ величина в точке на расстоянии z' вдоль пути интегрирования; WED – величина, используемая для преобразования КТ значений в плотность водоэквивалентного материала.

Вычисление вклада радиальной светимости в пациенте отличается от таковой для одностороннего модификатора, так как пациент представляется в виде бесконечно толстого ограничителя. Радиальное распределение флюенса или дозы внутри полубесконечной среды для тонкого луча (ТЛ) моноэнергетических протонов вследствие кулоновского рассеяния считается в работе [36] гауссовским с rms радиусом на глубине t'. При расчете rms используется обобщенная аппроксимация Хайлэнда

$$y_0(t') = 14 \, \left(1 + \frac{1}{9} \log\left(\frac{t'}{X_R}\right)\right) \cdot \left[\int_0^{t'} \left(\frac{t'-z}{pv}\right)^2 \frac{\rho}{X_R} \cdot dz\right]^{1/2}.$$
 (2.57)

Отношение радиуса рассеяния *rms* на глубине t' к радиусу рассеяния *rms* в конце пробега протонов, входящих в среду, как функции глубины, нормализованной на полный остаточный пробег, является универсальной зависимостью. Она представлена на рис. 2.22. Величина радиальной светимости σ_{pt} определяется из этой зависимости равной

$$\sigma_{pt} = y_0(rpl_p). \tag{2.58}$$

8.3. Суммирование эффектов от всех элементов линии пучка

Воздействия устройств и пациента на величину остаточного пробега протонов (т.е. энергию) аккумулируются в цепочку последовательных вычитаний. В источнике каждый протон получает первоначальный остаточный пробег, который уменьшается в каждом устройстве (расширение энергетического спектра протонов учитывается через использование экспериментальной глубинной дозовой кривой). Остаточный пробег на глубине ТИ используется для определения центрально-осевой дозы из дозового распределения, измеренного для открытого пучка.

Что же касается эффектов рассеяния, то когда протоны достигают точки интереса, полная гауссовская радиальная светимость складывается из трех компонент:

а) радиальная светимость, обусловленная эффективной величиной источника σ_{size} , которая, в свою очередь, составляется из физической величины источника для открытого пучка плюс все вклады, складываемые в квадратах, от угловой светимости, создаваемой рассеянием в каждом ограничителе пробегов, расположенном выше устройств, ограничивающих пучок;



Рис.2.22. Масштабирующая кривая $y_0(t')/y_0(R)$ в зависимости от t'/R для разных материалов и разных начальных энергий протонов (а). $y_0(R)$ для воды (б). Данные аппроксимируются выражением: $y_0(R) = 0$, $2275R + 0,12085 \cdot 10^4 R^2$ [36]

б) радиальная светимость, обусловленная рассеянием в одностороннем модификаторе пробегов σ_{srm} , если он есть;

в) радиальная светимость, обусловленная многократным кулоновским рассеянием внутри пациента (плюс двусторонний модификатор пробегов, если он имеется). Вклады от всех трех

компонент определяют на глубине ТИ полное стандартное отклонение радиального распределения тонкого луча σ_{tot} , которое считается гауссовским:

$$\sigma_{tot} = \left[\sigma_{size}^{2} \left(\frac{z_{p} - z_{bld}}{z_{bld}}\right)^{2} + \sigma_{srm}^{2} + \sigma_{pt}^{2}\right], \qquad (2.59)$$

где *z*_{bld} – расстояние от источника до дальней стороны устройства, ограничивающего пучок. Если имеется несколько таких устройств, то учитывается устройство, больше других ограничивающее пучок для точки интереса.

8.4. Алгоритм тонкого луча

В алгоритме тонкого луча широкий пучок аппроксимируется множеством элементарных тонких пучков. Алгоритм состоит из двух частей: расчета в ТИ дозы от заданного ТЛ; суммирования вкладов от ТЛ.

8.4.1. Доза от одиночного тонкого луча

При создании методики расчета дозы от заданного ТЛ протонов авторами работы [36] был взят за основу метод К. Хогстрома [38], разработанный автором для расчета дозы от ТЛ электронов. Доза D'(x', y', z') в точке (x', y', z'), создаваемая ТЛ, представляется в виде произведения центрально-осевого члена C(z')и внеосевого члена O(x', y', z'):

$$D(x', y', z') = C(z') \cdot O(x', y', z').$$
(2.60)

Здесь координаты берутся в системе, начало которой в источнике и ось *z* параллельна оси ТЛ.

Центрально-осевой член в работе [36] определяется из измеренного центрально-осевого дозового распределения широкого пучка протонов в водном фантоме, умноженного на поправку обратных квадратов:

$$C(z') = DD(d_{eff}) \left(\frac{SSD_0 + d_{eff}}{z'}\right)^2, \qquad (2.61)$$

где *DD* – центрально-осевое глубинное дозовое распределение открытого пучка в водном фантоме; *SSD*₀ – расстояние источник –

поверхность водного фантома (РИП) при измерении глубинного распределения; d_{eff} – эффективная глубина равная

$$d_{eff} = R_0 - (R_r - rpl(z')), \qquad (2.62)$$

где rpl(z') – радиологическая длина пути вдоль оси ТЛ до глубины точки интереса (x', y', z'); R_0 – первоначальный остаточный пробег; R_r – остаточный пробег при входе протона в пациента.

Внеосевой член считается совпадающим с поперечным распределением плотности потока, которое возникает из радиальной светимости, создаваемой протонами, распространяющимися вдоль оси ТЛ. Это распределение берется гауссовским:

$$O(x', y', z') = \frac{1}{2\pi [\sigma_{tot}(z')]^2} \exp\left(-\frac{(x')^2 + (y')^2}{2[\sigma_{tot}(z')]^2}\right), \quad (2.63)$$

где $\sigma_{tot}(z')$ – стандартное отклонение радиальной светимости, вычисляемое как сумма квадратов вкладов от источника, от каждого модифицирующего пучок устройства и от пациента. Нормализация распределения производится через интегрирование дозы по бесконечной площади одинаково взвешенных ТЛ, т.е. моделируя открытый пучок или, другими словами, возвращаясь к дозовому распределению открытого пучка.

8.4.2. Суммирование вкладов от всех тонких лучей

Дозовое распределение для конкретного пучка выражается в виде интеграла по всем ТЛ, которые могут создать свой вклад. При выполнении этой операции приближенно принимается, что внеосевое расстояние ТИ относительно ТЛ можно брать в плоскости, перпендикулярной к оси пучка (которая фактически имеет небольшой наклон относительно оси ТЛ). В системе координат с центром в источнике и осью *z* вдоль центральной оси падающего пучка доза в ТИ (*x*,*y*,*z*) равна:

$$D(x, y, z) = \iint dx' dy' \cdot \Phi(x', y') \frac{C(x', y', z)}{2\pi [\sigma_{tot}(x', y', z)]^2} \times \exp\left(-\frac{(x' - x)^2 + (y' - y)^2}{2[\sigma_{tot}(x', y', z)]^2}\right),$$
(2.64)

где $\Phi(x,y)$ – распределение флюенса падающего пучка протонов; C(x', y', z) – центрально-осевое дозовое распределение ТЛ, падающего в точку (x', y'), с учетом поправки на закон обратных квадратов.

Интеграл (2.64) берется аналитически при существенных упрощениях. В общем случае проводится суммирование вкладов от индивидуальных ТЛ, находящихся в площади интегрирования. В работе [36] площадь интегрирования определяется в полярной системе координат. На рис. 2.23 показаны две расчетных сетки, как они видятся из источника. Как следствие, каждый ТЛ при суммировании считается имеющим конечную площадь (врезка на рис.2.23), равную

$$F_{p}^{i,n} = f_{n} \frac{\delta\theta}{2\pi(\sigma_{p}^{i,n})} \int_{r_{n}'}^{r_{n}''} dr \cdot r \exp\left(-\frac{r^{2}}{2(\sigma_{p}^{i,n})^{2}}\right) = f_{n} \frac{\delta\theta}{2\pi} \left[\exp\left(-\frac{r_{n}'^{2}}{2(\sigma_{p}^{i,n})^{2}}\right) - \exp\left(-\frac{r_{n}''^{2}}{2(\sigma_{p}^{i,n})^{2}}\right)\right],$$
(2.65)

где $\delta\theta = 360^{\circ}/n_{\theta}$ – угловой интервал круговой области ТЛ вокруг ТИ; $\sigma_p^{i,n}$ – стандартное отклонение распределения Гаусса для *n*-го ТЛ и *i*-го модуляционного элемента на глубине ТИ; r' и r'' – радиус граничной дуги подсекции, занимаемой *n*-м ТЛ; f_n – вес площади *n*-го ТЛ. Если ТЛ пересекается с устройством, ограничивающим пучок, вес площади берется равным 0,5.



Рис. 2.23. Две расчетные сетки для двух точек интереса (для наглядности $n_0 = 8$ и $n_r = 3$), как они видятся из источника [36]

Расчетная формула для определения суммарной дозы D_p в заданной ТИ приобретает теперь следующий вид:

$$D_{p} = A_{p} \sum_{i=1}^{N_{mod}} w_{i} \left[\sum_{n=1}^{N_{pb}} \Phi^{n} \cdot DD(d_{eff}^{i,n}) \cdot \left(\frac{SSD_{0} + d_{eff}^{i,n}}{z_{p}} \right)^{2} \cdot F_{p}^{i,n} \right], \quad (2.66)$$

где внешняя сумма относится к устройствам модуляции пробегов; w_i – вес *i*-го модуляционного устройства; N_{mod} – число модуляционных устройств; N_{pb} – число ТЛ для данной ТИ; $d_{eff}^{i,n}$ – эффективная глубина *n*-го ТЛ для *i*-го модуляционного устройства при заданном расположении ТИ; $F_p^{i,n}$ – конечная площадь суммирования *n*-го ТЛ для *i*-го модуляционного устройства, вычисляемая по формуле (2.65); A_p – нормализационный фактор, учитывающий "пропущенные" протоны, которые приходят снаружи полярной расчетной сетки, имеющей конечные размеры, равный

$$A_{p} = \left[1 - \exp\left(-\frac{r_{\max}^{2} \left(1 + 1/2n_{r}\right)^{2}}{2(\sigma_{p}^{phantom})^{2}}\right)\right].$$
 (2.67)

В практических расчетах авторы работы [36] брали значения $r_{\text{max}} = 3\sigma_p^{phantom}$, n_r = 10. В этом случае A_p =1,007.

8.5. Алгоритм широкого пучка

Алгоритм тонкого луча при всех своих преимуществах является относительно медленным, так как требует суммирования вкладов от отдельных ТЛ. Для более оперативных расчетов авторы работы [36] предложили алгоритм широкого пучка. Этот алгоритм сохраняя многие положительные качества метода ТЛ, такие как, например, эффекты рассеяния и уменьшение пробегов в выше расположенных материалах, является существенно более быстрым.

В предложенном алгоритме доза в произвольной точке рассчитывается как произведение члена глубинной дозы, являющегося функцией длины пути вдоль луча между эффективным виртуальным источником и ТИ, и внеосевого отношения. Доза D_p для данной ТИ вычисляется по аналогии с выражением (2.66) по формуле

$$D_{p} = \Phi_{0}(x, y) \sum_{i=1}^{N_{\text{mod}}} w_{i} \cdot DD(d_{eff}^{i}) \cdot \left(\frac{SSD_{0} + d_{eff}^{i}}{z_{p}}\right)^{2} \cdot OAR^{i}, \quad (2.68)$$

где $\Phi_0(\mathbf{x}, \mathbf{y})$ – профиль интенсивности открытого пучка; d_{eff}^i – эффективная глубина ТИ для *i*-го модуляционного элемента; w_i – вес *i*-го модуляционного элемента; OAR^i – внеосевое отношение для ТИ и *i*-го модуляционного элемента.

Член глубинной дозы берется точно таким же, как и в алгоритме ТЛ (2.61). При расчете OAR влияние на пенумбру любого устройства, ограничивающего пучок, определяется расстоянием максимального приближения є луча, соединяющего виртуальный источник с ТИ, к краю устройства (рис. 2.24).

Спроектированное расстояние pde до края устройства равно

$$pde = \varepsilon \frac{z_p}{z_{bld}},$$
(2.69)

где *pde* является положительным в открытой области устройства и отрицательным в блокированной области.

Апертурный трансмиссионный фактор PTF_k , который характеризует влияние *k*-го ограничивающего устройства на широкий пучок, обусловленное рассеянием вдоль расстояния pde_k , находится из формулы:

$$PTF_{k} = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \operatorname{erf}(\frac{pde_{k}}{\sqrt{2}\sigma_{tot}}), \qquad (2.70)$$

где erf – стандартная функция ошибок; σ_{tot} – полное стандартное отклонение гауссовского распределения профиля ТЛ от источника к ТИ.


Рис. 2.24. Схематическое изображение спроектированного расстояния между краем устройства, ограничивающего пучок, и лучом, соединяющего виртуальный источник и точку интереса (*pde*) [36]

Если на линии пучка расположено одно ограничивающее пучок устройство, то внеосевое отношение равно:

$$OAR = PTF_1. \tag{2.71}$$

Если таких устройств несколько, то можно применить принцип мультипликативности, в соответствии с которым внеосевое отношение равно

$$OAR = \prod_{k=1}^{N_{bbd}} PTF_k , \qquad (2.72)$$

где N_{bld} – число устройств, ограничивающих пучок.

9. Аналитический расчет дозы от протонов с учетом негомогенностей

Метод аналитического расчета дозы от протонных пучков в негомогенной среде, основанный на алгоритме свертки ТЛ, разработанном Д. Дези [39], предложен в работе [40]. Рассмотрим основные особенности этого метода.

Авторы свой метол аналитической суперпозицией назвали бесконечно узких пучков протонов (сокращенно англ. ASPB), т.е., фактически, тонких лучей. В основе обеих работ [39,40] лежит теория многократного рассеяния заряженных частиц Г. Мольера [41]. пучок, Пусть имеется элементарный тонкий состоящий ИЗ моноэнергетических, параллельных и однородно распределенных по бесконечно малой площади dxdy частиц, движущихся в направлении оси *z*. Выберем правую систему координат с началом в точке входа протонов в среду, оси *x* и *y* в плоскости перпендикулярной к оси пучка.

Центральная величина в теории Мольера – характеристический угол χ_c распределения однократного рассеяния. Мольер в своей теории не делает никаких предположений о гомогенности среды. Дези [39] высказывает идею о возможности учета негомогенностей в виде слоев с помощью допущения зависимости плотности среды от *z*. Идя по этому пути, характеристический угол χ_c в гетерогенной слоистой геометрии среды можно определить по следующей формуле:

$$\chi_c^2(z) = \int_0^z dz \cdot \rho(z') \sum_j w_j(z') h(z') \left(1 - \frac{z'}{z}\right)^2, \qquad (2.73)$$

где *w_j* – атомная доля *j*-й компоненты материала среды;

$$h(z') = 4\pi N_A \left\{ r_e \frac{m}{M} \frac{\tau(z') + 1}{\tau(z')[\tau(z') + 2]} \right\}^2 \frac{Z_j^2}{A_j(z')};$$

 $\rho(z)$ – плотность среды, независящая от координат *x* и *y*; N_A – число Авогадро; r_e – классический радиус электрона; τ – кинетическая энергия частицы в единицах массы покоя протона; m/M – отношение масс покоя электрона и протона; Z_j , A_j – атомный номер и вес *j*-й компоненты материала.

Введем теперь характеристический угол многократного Кулоновского рассеяния θ_M , равный

$$\theta_M = \frac{1}{\sqrt{2}} \chi_c \sqrt{B} , \qquad (2.74)$$

где *В* – масштабный параметр, интерпретируемый как мера эффективного числа столкновений от глубины 0 до z и рассчитываемый по формуле

$$B = 1,153 + 2,583 \log_{10} \left(\chi_c^2 / \chi_a^2\right).$$
 (2.75)

Угол χ_a , который вводится для учета эффекта экранирования ядра атомными электронами, определяется из выражения

$$\ln[\chi_{a}(z)] = \frac{1}{(\chi_{c}z)^{2}} \int_{0}^{z} dz' \cdot \rho(z')(z-z')^{2} \sum_{j} w_{j}(z')h(z') \times \\ \times [\ln G_{j}(z') - F_{j}(z')/Z_{j}(z')], \qquad (2.76)$$

где

$$F_{j}(z') = \ln \left[1130 Z_{j}^{-4/3}(z') \left(\frac{\beta(z')}{1 - \beta^{2}(z')} \right)^{2} \right] - u_{j} - \frac{1}{2} \beta^{2}(z'),$$

$$G_{j}(z') = \left(\frac{m}{M} \frac{\alpha}{0,8853} \right)^{2} k_{HF} \left[1,13 + 3,76 \left(Z_{j}(z') \frac{\alpha}{\beta(z')} \right)^{2} \right] \times \quad (2.77)$$

$$\times \frac{Z_{j}^{2/3}(z')}{\tau(z')[\tau(z') + 2]},$$

где α – постоянная тонкой структуры; β – скорость протона, деленная на скорость света; k_{HF} и u_i – поправочные коэффициенты [39].

При расчете "срез за срезом" вдоль оси *z* интегралов (2.72) и (2.76) удобнее работать с проекциями углового распределения на плоскость, нормальную к оси пучка. В силу того, что распределение Мольера справедливо для небольших углов рассеяния, пространственные отклонения вдоль осей х и у имеют такие же распределения, как углы рассеяния Мольера, спроектированные на плоскости *x-z* и *y-z*. Так как рассеяние одинаково для *x* и *y*, то оба пространственных распределения имеют одинаковый параметр ширины.

В аппроксимации Хэнсона [42] распределении Мольера, В представляющего разложение в ряд, оставляется только первый гауссовский член. При этом, однако, характеристический угол θ_M характеристический немного меньший θ_{H} . заменяется на угол Рассеяния по направлениям осей х и у являются независимыми с характеристической шириной одинаковой $\mathbf{Z} \cdot \boldsymbol{\theta}_{H}$. Таким образом, распределение пространственного отклонения плоскости. на перпендикулярной к оси пучка, описывается в форме гауссиана

$$\Psi(x, y, z; E) = \left[\frac{1}{\sqrt{2\pi z \theta_H(z)}}\right]^2 \exp\left[-\frac{(x^2 + y^2)}{2z^2 \theta_h^2(z)}\right],$$
 (2.78)

в который теперь введена поправка на большие углы рассеяния за счет замены θ_M на θ_H равная

$$\theta_H = \theta_M \sqrt{1 - 0.7/B} . \qquad (2.79)$$

Текущая энергия протонов, необходимая для определения $\tau(z)$ в уравнении (2.73) на *i*-м шаге интегрирования, рассчитывается в приближении непрерывного замедления по формуле

$$E = E_i - S^{(m)}(E_i) \cdot \Delta z^{(m)}, \qquad (2.80)$$

где $S^{(m)}$ – тормозная способность протонов после шага интегрирования $\Delta z^{(m)}$ на глубине $z^{(m)}$ в материале (*m*); E_i – перед шагом интегрирования.

В принципе плотность среды может зависеть и от координат x и y, однако этот случай не покрывается уравнениями (2.73) – (2.80). В методе *ASPB* не рассматриваются также все устройства линии пучка. Расчет θ_H начинается с момента падения протонов на пациента (или фантом). Тем не менее, учет выше лежащих по пучку устройств можно выполнить способом, примененном в работе [36] (см. предыдущий раздел), т.е. суммируя квадраты геометрических вкладов от каждого устройства.

Рассмотрим теперь параллельный пучок протонов с энергией E с прямоугольным сечением, нормально падающий на плоскую границу среды. Ось z направим параллельно направлению распространения пучка, и начало координат выберем на границе облучаемой среды. Пусть распределение флюенса падающих на среду протонов имеет гауссовское распределение, не обязательно симметричное по полю облучения, в виде

$$\Phi(x, y) = \Phi_0 \exp\left[-\frac{(x - x_0)_2}{2\sigma_x^2}\right] \exp\left[-\frac{(y - y_0)^2}{2\sigma_y^2}\right], \quad (2.81)$$

где (x_0, y_0) – точка пересечения центральной Гауссовской оси с плоскостью z = 0; σ_x и σ_y – стандартные отклонения по направлениям x и y, определяемые устройствами, находящимися на линии пучка (см. предыдущий раздел).

Аппроксимируем падающий пучок множеством ТЛ. При прохождении протонов через среду доза в произвольной точке (x', y', z') создается суперпозицией вкладов от отдельных ТЛ, обусловленных рассеянными протонами, имеющими Мольеровское распределение $\Psi(x - x', y - y', z; E)$. Расчет этой дозы производится с помощью свертки в поперечном направлении, которая выполняется по площади поля на входе пучка в облучаемую среду:

$$D(x, y, z) = D_{\infty}(0, 0, z; E) \int dx' dy' \Phi(x', y') \Psi(x - x', y - y', z; E),$$
(2.82)

где $D_{\infty}(0,0,z;E)$ – центрально-осевое дозовое распределение для пучка энергией E (чтобы достаточно широкого протонов с равновесие рассеянного излучения), существовало поперечное нормированное на единичный флюенс. Оно определяется экспериментально или рассчитывается (см. раздел 7 настоящей главы).

Для интеграла (2.82), не смотря на его простой вид, трудно найти аналитическое решение из-за возможной поперечной неоднороднос- ти плотности среды. Однако если предположить слоистую геометрию негомогенной среды (плотность зависит только от координаты z), то можно использовать уравнения (2.73) – (2.79). В этом случае получается достаточно простое решение [40]:

$$D(x, y, z) = D_{\infty}(0, 0, z; E) \prod_{u=x, y} d_{u}(z; E), \qquad (2.83)$$

где

$$d_{u} = \frac{1}{2} \frac{\nu}{\lambda_{u}} \exp\left[-\frac{u^{2}}{2(\sigma_{u}^{2} + \theta_{H}^{2})}\right] \cdot \left\{ \operatorname{erf}\left[\lambda_{u}L_{u} - \frac{\nu^{2}}{\lambda_{u}}u\right] - \operatorname{erf}\left[\lambda_{u}l_{u} - \frac{\nu^{2}}{\lambda_{u}}u\right]\right\};$$

$$\nu^{2} = \frac{1}{2\theta_{H}^{2}}; \quad \beta_{u}^{2} = \frac{1}{2\sigma_{u}^{2}}; \quad \lambda_{u}^{2} = \beta_{u}^{2} + \nu^{2}.$$
(2.84)
$$(2.84)$$

В уравнениях (2.84) и (2.85) l_u и L_u ($l_u < L_u$) являются x и y координатами углов прямоугольного поля на поверхности среды.

В клинической ситуации облучаемый объем совсем не обязательно организован в виде слоистой геометрии, и тогда описанный выше алгоритм не может, строго говоря, применяться. В этом случае возможно использовать методику разделения поля пучка на отдельные небольшие непрерывные участки. Они должны выбираться так, чтобы примыкающие к этим участкам парциальные объемы среды можно было бы аппроксимировать последовательностью гомогенных слоев, состоящих из одного материала. Тогда полная доза в произвольной точке (x,y,z) находится через суммирование вкладов от парциальных пучков, рассчитываемых по формуле (2.83). Этот подход. как в работах [42,43], указывается, например, является хорошей аппроксимацией для небольших глубин и негомогенностей с большим поперечным сечением.

10. Аналитическая модель Улмера

В. Улмер в работе [44] разработал новый более строгий подход к решению задачи распространения протонов в различных средах, позволивший получить аналитические выражения для расчета с

высокой точностью ряда важных характеристик протонных пучков. Рассмотрим кратко основные результаты этой работы.

10.1. Интегрирование уравнений Ланджевина и Бете – Блоха

В большинстве работ, посвященных разработке методов расчета дозовых распределений от пучков протонов, используется феноменологическое правило Брэгга–Клемана для связи между пробегом протонов и их начальной энергией (2.26). Это соотношение получено в приближении непрерывного замедления протонов и имеет вид

$$R_{CSDA} = \alpha E_0^p, \qquad (2.86)$$

где α и p – эмпитические коэффициенты, значения которых зависят от материала среды и подбираются подгонкой под экспериментальные данные.

В. Улмер в работе [44] показал, что правило Брэгга–Клемана, а также E(z) и dE(z)/dz можно получить, интегрируя нерелятивистское уравнение Ланджевина (классическое уравнение движения с потерей энергии из-за трения). Релятивистское расширение обобщенного уравнения Ланджевина приводит к следующей формуле:

$$R_{CSDA} = A(E_0 + E_0^2 / 2Mc^2)^p, \qquad (2.87)$$

где A – постоянная, значение которой для воды находится из условия, что при $E_0 \rightarrow 0$ формулы (2.87) и (2.86) должны давать одинаковые значения. Отсюда получилось [44], что A= 0, 00259 см/(МэВ)^р.

Учитывая, что первоначальная энергия протонов в лучевой терапии $E_0 << 2Mc^2$ релятивистский вклад можно рассматривать как поправочные члены.

В результате интегрирования уравнения Ланджевина В. Улмером [44] найдены также формулы для *E*(*z*) и *dE*/*dz*:

$$E(z) = -Mc^{2} + Mc^{2}\sqrt{1 + 2(R_{CSDA} - z)^{1/p}}/(Mc^{2}A^{1/p}), (2.88)$$
$$dE/dz = \frac{-p^{-1}A^{-1/p}(R_{CSDA} - z)^{1/p-1}}{\sqrt{1 + 2(R_{CSDA} - z)^{1/p}}/(Mc^{2}A^{1/p})}.$$
(2.89)

Однако прежде чем применять формулу (2.89) для дозиметрического планирования в ней необходимо учесть флуктуации потерь энергии.

Другой подход, примененный В. Улмером, с целью вывода аналитических выражений для R_{CSDA} , E(z) и dE/dz заключался в интегрировании уравнения Бете–Блоха (2.4). В результате им были получены следующие формулы для R_{CSDA} :

$$R_{CSDA} = \frac{1}{\rho} \frac{A_N}{Z} \sum_{n=1}^N \alpha_n E_I^{pn} E_0^n \quad (\lim N \Longrightarrow \infty), \qquad (2.90)$$

$$R_{CSDA} = a_1 E_0 \cdot \left[1 + \sum_{k=1}^{N} (b_k - b_k \cdot \exp(-g_k E_0)) \right] \quad (\lim N \Longrightarrow \infty). \quad (2.91)$$

Для терапевтических протонов ($E_0 < 300$ МэВ) в формуле (2.90) достаточно взять N = 4, а в формуле (2.91) можно ограничить суммирование двумя членами. Для воды в работе [44] значение E_I взято равным $E_I = 75,1$ эВ и $Z/A_N = 10/18$. В результате формула (2.90) для воды приобрела вид

$$R_{CSDA} = \sum_{n=1}^{N} a_n E_0^n \quad (\lim N \Longrightarrow \infty).$$
(2.92)

Значения параметров, входящих в формулы (2.90) – (2.92) приводятся в табл. 2.5 и 2.6, для этих значений параметров обе формулы дают практически одинаковые результаты, совпадающие с данными МКРЕ [26] со средним стандартным отклонением 0,27 %.

Таблица 2.5

Значения параметров, входящих в формулы (2.90) и (2.92) с E_0 в МэВ, E_I в электронвольтах и R_{CSDA} в сантиметрах [44]

α_1	α ₂	α ₃	α_4	p_1	p_2
6,8469 -4	2,26769 -4	-2,4610 -7	1,4275 -10	0,4002	0,1594
p_3	p_4	a_1	a_2	a_3	a_4
0,2326	0,3264	6,94656 -3	8,13116 -4	-1,21068 -6	1,053 -9

Таблица 2.6

Значения параметров, входящих в формулу (2.91): размерность b_1 и b_2 : безразмерные, g_1 и g_2 : МэВ⁻¹ (a_1 , E_0 и R_{CSDA} см. табл. 2.6) [44]

b_1	b_2	g_1	g_2
15,14450027	29,84400076	0,001260021	0,003260031

Обратные преобразования формулы (2.91) позволяют выразить E_0 и E(z) через значения R_{CSDA} [44]:

$$E_0 = R_{CSDA} \sum_{i=1}^{N} c_k \exp(-\lambda_k R_{CSDA}) \quad (\lim N \Longrightarrow \infty);$$
(2.93)

$$E(z) = (R_{CSDA} - z) \sum_{i=1}^{N} c_k \exp(-\lambda_k (R_{CSDA} - z)).$$
 (2.94)

В рассматриваемом диапазоне энергий высокая точность расчетов по формулам (2.93) и (2.94) достигается при N = 5. Значения параметров приводятся в табл. 2.7.

Таблица 2.7

Значения параметров, входящих в формулы (2.93) и (2.94) при N = 5 (размерность c_k : см/МэВ, λ_k : см⁻¹) [44]

<i>c</i> ₁	<i>C</i> ₂	<i>C</i> ₃	\mathcal{C}_4	<i>C</i> ₅
96,63872	25,0472	8,80745	4,19001	9,2732
$1/\lambda_1$	$1/\lambda_2$	$1/\lambda_3$	$1/\lambda_4$	$1/\lambda_5$
0,0975	1,24999	5,7001	10,6501	106,72784

Остаточная энергия, появившаяся в формуле (2.94) позволяет выразить тормозную способность протонов в следующем виде:

$$-\frac{dE(z)}{dz} = \frac{E(z)}{R_{CSDA} - z} - \sum_{k=1}^{N} \lambda_k E_k(z) \quad (\lim N \Longrightarrow \infty), \qquad (2.95)$$

где

$$E_k(z) = c_k(R_{CSDA} - z) \exp[-\lambda_k(R_{CSDA} - z)].$$

Константы, входящие в формулы (2.95) и (2.96), естественно совпадают с константами формул (2.93) и (2.94). Важной особенностью формул (2.90) – (2.96) является учет всех поправочных членов формулы Бете-Блоха, поэтому dE(z)/dz в виде (2.95) остается конечной для всех z (т.е. $0 \le z \le R_{CSDA}$). Результаты расчета по формулам (2.94) и (2.95) приводятся на рис. 2.25.



Переход от ссылочного (стандартного) материала (воды) к другому материалу в выше приведенных формулах проводится через использование значения R_{CSDA} для данного материала. Для определения последнего в работе [44] рекомендуется выражение

 $R_{CSDA}(\text{материал}) = R_{CSDA}(\text{вода}) \cdot (Z \cdot \rho / A_N)_{\text{вода}} \cdot (A_N / Z \cdot \rho)_{\text{материал}}.$ (2.96)

10.2. Учет ядерных взаимодействий и флуктуаций в потерях энергии

Во всех приведенных выше формулах не учтены флуктуации энергии. В. Улмер [44] для учета флуктуаций использует свертку выражений, полученных без учета флуктуаций, с обобщенным гауссовским ядром в релятивистской и нерелятивистской областях, а также включает в анализ учет распределения Ландау–Вавилова.

Если передаваемая в среду энергия протонов рассчитывается из уравнения Бете–Блоха ((2.94) и (2.95)) или на основе феноменологических выражений ((2.88) и (2.89)), то учет флуктуаций для дозового распределения D(z) производится в работе [44] по схеме

$$D(z) = \int D_{CSDA}(u) \cdot K(\sigma, u - z) du, \qquad (2.97)$$

где ядро $K(\sigma, u - z)$ было получено В. Улмером с использованием квантово-статистического подхода.

В результате преобразований в работе [44] получены следующие результаты:

a). Распределение флюенса первичных моноэнергетических протонов с учетом ядерных взаимодествий:

$$\Phi_{pp} = \Phi_0 \left[1 - \left(\frac{E_0 - E_{th}}{Mc^2} \right)^f \cdot \frac{z}{R_{CSDA}} \right] \times \\ \times \left[1 + \operatorname{erf}((R_{CSDA} - z) / \sigma_{mono})) \right] \cdot \frac{1}{2} \\ f = 1,032; \ Mc^2 = 938,276 \,\mathrm{M} \Im \mathrm{B}; \ E_{th} = 7 \,\mathrm{M} \Im \mathrm{B} \right] .$$
(2.98)

Энергия $E_{th} = 7$ МэВ соответствует порогу ядерных взаимодействий для протонов. Результаты расчета по формуле (2.98) для протонов разных энергий показаны на рис. 2.26.



Рис. 2.26. Уменьшение флюенса первичных протонов разных энергий с учетом ядерных взаимодействий и флуктуации потерь энергии [44]

б). Распределение флюенса вторичных протонов, которые образуются вдоль трека первичных протонов:

$$\Phi_{sp} = \Phi_0 \left[0.958 \left(\frac{E_0 - E_{th}}{Mc^2} \right)^f \frac{z}{R_{CSDA}} \right] \times$$

$$\times \left[1 + \operatorname{erf}((R_{CSDA} - z - z_{shift}(E_0)) / \sigma_{inelastic}) \right] \cdot \frac{1}{2}$$
(2.99)

в). Распределение флюенса частиц отдачи:

$$\Phi_{rp} = \Phi_0 [0,042 \left(\frac{E_0 - E_{th}}{Mc^2}\right)^f \cdot \frac{z}{R_{CSDA}}] \times$$

$$\times [1 + \operatorname{erf}((R_{CSDA} - z - z_{shift}(E_0)) / \sigma_{total})] \cdot \frac{1}{2},$$

$$(2.100)$$

где $\sigma_{total} = \sqrt{\sigma_{mono}^2 + \sigma_{inelastic}^2}$.

Если протоны являются полиэнергетическими, то во всех трех формулах (2.98) –(2.100) σ_{mono} следует заменить на σ_p . Значения z_{shift} для разных начальных энергий протонов приводятся в табл. 2.8.

Таблица 2.8

Значение параметра *z_{shift}* в формулах (2.99) и (2.100) для протонов разных энергий [44]

Энергия (расчетная), МэВ	97,66	160,15	178,09	141,31	230,54
Энергия (номинальная), МэВ	97,00	160,00	177,00	141,11	229,92
Z _{shift} , CM	0,17	0,23	0,43	0,31	0,26

В работе [44] В. Улмер получил также формулы для тормозной способности протонов с учетом ядерных взаимодействий и флуктуаций. Однако эти выражения довольно громоздки, Учитывая, литературе имеются подробные данные для тормозной ЧТО В способности протонов (например, [26]), эти выкладки здесь не рассматриваются. Приведем в заключение новые формулы. предложенные В. Улмером для параметра *р* в формуле (2.86):

• нерелятивистский случай

$$p = -5 \cdot 10^{-15} E_0^6 + 5 \cdot 10^{-12} E_0^5 - 2 \cdot 10^{-9} E_0^4 + + 4 \cdot 10^{-7} E_0^3 - 5 \cdot 10^{-5} E_0^2 + 0,0003 \cdot E_0 + 1,6577;$$
(2.101)

• релятивистский случай

$$p = -4 \cdot 10^{-15} E_0^6 + 4 \cdot 10^{-12} E_0^5 - 2 \cdot 10^{-9} E_0^4 + + 4 \cdot 10^{-7} E_0^3 - 5 \cdot 10^{-5} E_0^2 + 0,0027 \cdot E_0 + 1,6576.$$
(2.102)

11. Применение метода Монте-Карло для расчета доз от протонов

Метод тонкого луча при всех его достоинствах (высокая скорость расчета, приспособленность к лучевой терапии с модуляцией

интенсивности пучка и др.), который используется в большинстве дозиметрического коммерческих систем планирования, имеет ограниченную в с существенными точность залачах Этот негомогенностями. недостаток связан с одномерным масштабированием данных по ТЛ протонов в воде на другие среды. Для преодоления этого недостатка разрабатываются более сложные методы масштабирования [40,45,46] (см. также раздел 9 настоящей главы). однако вблизи границ раздела разных сред они не обеспечивают требуемую точность.

Дальнейший прогресс возможен только на основе использования метода Монте-Карло.

Другая серьезная проблема в протонной лучевой терапии погрешности, связанные с укладкой пациента и движением органов. Эти неопределенности имеют серьезное влияние на процесс облучения, потому что протонные пучки можно направить с высокой точностью к специфической области внутри пациента. Вместе с тем, небольшое смещение пика Брэгга может привести к "недодозированию" опухоли и, наоборот, к "передозированию" критических органов. В настоящее преодолевается, главным проблема образом. время эта путем включения в *CTV* дополнительного объема. Но в этом случае частично теряется высокая точность протонных дозовых распределений. Крайне желательно поэтому уменьшать искусственное увеличение *CTV*, учитывая движение органов при планировании облучения. Однако это затруднительно сделать в алгоритме ТЛ, потому что требуется проводить лучевой анализ изменяющегося во времени распределения плотности. В то же время для алгоритма метода Монте-Карло такой проблемы не существует.

В настоящее время имеется несколько универсальных программ, использующих метод Монте-Карло и позволяющих проводить расчет доз, создаваемых протонами [13, 14, 47]. Однако их существенным недостатком большое время расчета. Вместе с тем, применение обоснованных упрощений и более совершенных расчетных алгоритмов позволяет значительно уменьшить расчетное время. Наибольшего успеха в данном направлении, по нашему мнению, удалось добиться М. Фиппелю и М. Соукапу при разработке программы *VMCpro* [48]. Остановимся подробнее на особенностях алгоритма этой программы.

156

11.1. Алгоритм транспорта протонов

При прохождении через вещество протоны как заряженные частицы громадное количество кулоновских испытывают взаимолействий 10^{6} Моделирование каждого (более на см). индивидуального взаимодействия потребовало бы очень много времени. Поэтому в *VMCpro* применен алгоритм конденсированных столкновений класса II [49] с образованием б-электронов при энергиях выше T_{c}^{\min} и непрерывными потерями энергии при энергиях ниже T_e^{min}. Параметр T^{min} выбирает пользователь, что влияет на сечение ионизационных процессов.

Моделирование транспорта протонов начинается с определения кинетической энергии T_p и момента протона на поверхности расчетной сетки. Кинетическая энергия этого протона поглощается локально, если она меньше минимальной энергии протона T_p^{\min} . Данный параметр также выбирается пользователем (обычно $T_p^{\min} = 0.5$ МэВ, что соответствует пробегу 0,01 мм). Максимальная допустимая энергия протонов в программе $T_E^{\max} = 500$ МэВ.

Транспортный алгоритм прослеживает протоны через расчетную сетку шаг за шагом. Один шаг определяется расстоянием между границами двух вокселей. если случится дискретного не взаимодействия в данном вокселе. Если такое взаимодействие имеет место, то шаг равняется расстоянию до этой точки взаимодействия. Расстояние до точки дискретного взаимодействия разыгрывается, используя метод модифицированного фиктивного взаимодействия [50] с учетом ионизации, упругих и неупругих ядерных взаимодействий. Тормозная способность вещества с плотностью р в данном вокселе формулам (2.19) и (2.20), определяется что по позволяет масштабировать геометрический длину шага Δz относительно длины шага в воде Δz_w по формуле

$$\Delta z_w = f_s(\rho, T_p) \frac{\rho}{\rho_w} \Delta z. \qquad (2.103)$$

Потеря энергии ΔE на шаге Δz в среде с плотностью р приравнивается к потере энергии на шаге Δz_w в воде. Используя

ограниченную тормозную способность в воде $L_w(T_p, T_e^{\min})$ (см. следующий раздел) и интеграл

$$\Delta z_{w} = -\int_{T_{p}}^{\overline{T_{p}^{end}}} \frac{dT'_{p}}{L_{w}(T'_{p}, T_{e}^{\min})}, \qquad (2.104)$$

определяют среднюю кинетическую энергию протона в конце шага:

$$\overline{T}_{p}^{end} = T_{p} - \overline{\Delta E} . \qquad (2.105)$$

Реальная энергия протона в конце шага T_p^{end} флуктуирует вокруг среднего значения. Эта проблема рассматривается в следующем разделе.

После перехода протона в новую позицию разыгрывается угол многократного кулоновского рассеяния. Потеря энергии ΔE запоминается для данного вокселя, и протону назначается новая энергия T_p^{end} . Если на шаге случается дискретное взаимодействие, то производится его моделирование, что может привести к рождению вторичных частиц (δ -электронов или вторичных протонов). Тогда проводится моделирование транспорта вторичных частиц. История протона заканчивается, если он покидает расчетную сетку или его энергия становится меньше, чем T_p^{min} . В противном случае процедура продолжается моделированием следующего шага.

11.2. Моделирование ионизации

По кинематическим причинам энергия, передаваемая электронам при ионизационных процессах ограничивается значением T_e^{\max} (см. (2.1)). Дифференциальное и интегральное сечения образования δ -электронов с кинетической энергией $T_e > T_e^{\min}$ рассчитываются по формулам (2.2) и (2.3), рекомендуемым в работе [51]. Уравнение (2.2) используется в методе исключения для определения кинетической энергии δ -электрона. Эта энергия разыгрывается из плотности распределения

$$f(T_e) = \frac{T_e^{\min} T_e^{\max}}{T_e^{\max} - T_e^{\min}} \frac{1}{T_e^2},$$
 (2.106)

т.е. , если случайная величина η равномерно распределена в интервале [0-1], то T_e находится по формуле

$$T_{e} = \frac{T_{e}^{\min} T_{e}^{\max}}{(1 - \eta) T_{e}^{\max} + \eta T_{e}^{\min}}.$$
 (2.107)

Тогда функция

$$g(T_e) = 1 - \beta^2 \frac{T_e}{T_e^{\max}} + \frac{T_e^2}{2E_p^2}$$
(2.108)

может использоваться как вес исключения.

Полярный угол вылета б-электрона находится из кинематики процесса, азимутальный угол разыгрывается равновероятно. Учитывая большую массу протона по сравнению с массой электрона изменением направления движения протона здесь пренебрегается.

Массовая тормозная способность а программе *VMCpro* рассчитывается по формулам (2.19), (2.20). Ограниченная тормозная способность, необходимая для вычисления длины шага (2.103) определяется по формулам (2.21) и (2.22). Для убыстрения расчета $L_w(T_p, T_e^{\min})$ рассчитывается и табулируется предварительно для выбранного значения T_e^{\min} . В окрестности T_p зависимость $L_w(T_p)$ можно аппроксимировать уравнением

$$L_w = a(T_p)T_p^{-[b(T_p)-1]},$$
 (2.109)

где $b(T_p)$ – почти постоянная функция, предварительное табулирование которой позволяет эффективно и точно рассчитывать интеграл (2.104).

Образование вторичных электронов при ионизационных взаимодействиях приводит к флуктуации энергии протонов, что, в свою очередь, влияет на крутизну спада пика Брэгга. Учет флуктуаций в программе *VMCpro* производится по методике, описанной в разделе 3.1 настоящей главы, с использованием уравнения (2.7).

11.3. Моделирование многократного рассеяния

При прохождении через вещество протоны испытывают, главным образом, упругое рассеяние на небольшие углы из-за Кулоновского взаимодействия с атомными электронами. Для моделирования этого процесса в программе *VMCpro* применяется теория многократного рассеяния с использованием распределения Гаусса, ширина которого рассчитывается по формуле (2.6). Параметр E_s , входящий в формулу (2.6), вычислялся из результатов расчетов по программе *GEANT*4 [13]

с выключенными ядерными взаимодействиями. Полученное значение равняется *E_s*=12,0 МэВ.

Определение радиационной длины *X*₀(ρ) для материала с плотностью ρ в данном вокселе проводится с помощью отношения

$$f_{X_0}(\rho) = \frac{\rho_w}{\rho} \frac{X_w}{X_0(\rho)}$$
(2.110)

с радиационной длиной в воде $X_w = 36,0863$ см. Для расчета отношения $f_{X_0}(\rho)$ в программе *VMCpro* применяется аппроксимационная выражение, которое зависит только от плотности вещества вокселя, и имеет вид:

$$f_{X_0}(\rho) = \begin{cases} 1,19 + 0,44 \ln(\rho - 0,44) \ \partial \pi \beta \rho \ge 0,9; \\ 1,046 - 0,218\rho \ \partial \pi \beta \ 0,26 \le \rho \le 0,9; \\ 0,9857 + 0,0085\rho \ \partial \pi \beta \ \rho \le 0,26. \end{cases}$$
(2.111)

Поправки на длину пробега и поперечное смещение вследствие многократного рассеяния в программе *VMCpro* не вводятся. Опыт расчетов показал, что для протонов ими можно пренебречь.

11.4. Транспорт б-электронов

Согласно уравнению (2.1) максимальная энергия, передаваемая 250 МэВ протоном δ -электрону $T_e^{\max} \approx 0,6$ МэВ, что соответствует пробегу в воде меньше, чем 2,5 мм. Учитывая данное обстоятельство, транспорт электронов в программе *VMCpro* проводится в приближении непрерывного замедления. Минимальная энергия δ -электронов T_e^{\min} задается пользователем. Авторы предпочитали значение $T_e^{\min} = 0,1$ МэВ, которое представляло разумный компромисс между точностью и скоростью расчета.

11.5. Моделирование ядерных взаимодействий

взаимодействий Вероятность энергий ядерных В лиапазоне пучков невелика клинических протонов ПО сравнению с ионизационными взаимодействиями (см. раздел 3.2 настоящей главы). Поэтому их влияние рассматривается в программе VMCpro как поправка к электромагнитным процессам. С другой стороны, мягкие ткани человека состоят, в основном, из водорода, углерода, азота и кислорода. Согласно публикации МКРЕ 63 [11] микроскопические сечения ядерных взаимодействий протонов с этими элементами не сильно отличаются друг от друга. Учитывая данные обстоятельства, в программе *VMCpro* мягкие ткани в процессах ядерных взаимодействий считаются состоящими только из воды. Такое приближение не совсем справедливо для тканей скелета, в состав которых входит от 5 до 20 % кальция. Сечения ядерных взаимодействий для кальция, нормализованные на атомный вес, примерно на 25 % меньше, чем у кислорода. Следовательно, замена химического состава кости на химический состав воды увеличивает ядерные сечения на ~ 5 %. Однако учитывая общий вклад ядерных взаимодействий в транспорт протонов, окончательной погрешностью от такой замены, как считают авторы *VMCpro*, можно пренебречь.

Особенности ядерных взаимодействий протонов с водой и методика расчета сечений были рассмотрены ранее (см. раздел 3.2 настоящей главы и формулы (2.12) – (2.18)). Энергия вторичных частиц, образующихся при ядерных взаимодействиях, в модели ИМСрго разыгрывается равномерно между минимальной энергией и остаточной энергией системы, состоящей из первичного протона и ядра. В начале равняется итерационного цикла остаточная энергия энергии налетающего протона минус энергия связи. С вероятность 0,5 в качестве вторичной частицы рождается протон, в противном случае – частица (α-частица, дейтрон и др.) или это короткопробежная длиннопробежная частица (нейтрон). Затем рассчитывается новая остаточная энергия путем вычитания первой вторичной частицы и энергии связи. Энергия следующей вторичной частицы разыгрывается, если в системе осталось достаточно энергии. Таким образом, цикл продолжается до тех пор, пока система имеет достаточно остаточной энергии. Результаты расчета спектра вторичных частиц по такой модели сравниваются на рис. 2.27 с данными работы [11]. Согласие между результатами, учитывая погрешность данных работы [11], можно считать вполне удовлетворительным.

Авторы *VMCpro* провели обширные сравнения результатов расчета по своей программе с результатами расчетов по программам *GEANT4* [13] и *FLUKA* [47]. Пример сравнения приводится на рис. 2.28. Во всех случаях получено хорошее согласие. Что же касается времени расчета, то оно оказалось в 23 раза меньше, чем время расчета по программе *GEANT4*, и в 13 раз меньше, чем по программе *FLUKA*.



Рис. 2.27. Сравнение спектров вторичных протонов после неупругого ядерного взаимодействия 200 МэВ протонов с ядрами кислорода, рассчитанных по разным программам [48]



Рис. 2.28. Сравнение глубинных дозовых распределений в мягкой ткани (ρ = 1,03 г/см³) и костной ткани (ρ = 1,46 г/см³) для моноэнергетических пучков протонов с энергиями 100 и 200 МэВ, рассчитанные по разным программам. Ядерные взаимодействия выключены [48]

Контрольные вопросы

1. Назовите характерные особенности глубинного дозового распределения для моноэнергетических пучков протонов.

2. Какую величину ОБЭ имеют протоны?

3. Какое максимальное значение энергии передают клинические пучки протонов электронам?

4. Что позволяет рассчитать формула Бете-Блоха?

5. Как зависит угловое распределение протонов при упругом рассеянии от их энергии и угла рассеяния?

6. Почему имеет место флуктуация энергии протонов при их прохождении через вещество?

7. Какими математическими функциями аппроксимируются угловое распределение многократно рассеянных протонов и флуктуации энергии протонов?

8. Какое соотношение имеется между вероятностями электромагнитного и ядерного взаимодействий протонов?

9. Как соотносятся потери энергии при электромагнитном и ядерном взаимодействии протонов?

10. Назовите в порядке убывания вклады в дозу разных каналов реакций для протонов с энергией 150 МэВ.

11. Сравните разные типы ускорителей с точки зрения их использования для протонной терапии.

12. Почему рекомендуется наличие гантри для клинических ускорителей протонов?

13. Какие требования существуют к параметрам клинических пучков протонов?

14. Назовите основные модифицирующие устройства, расположенные на линии пучка протонов.

15. Как создается плато с высокой мощностью дозы в глубинном дозовом распределении пучков протонов?

16. Что такое "кема" и "терма", и как эти понятия связаны с поглощенной дозой?

17. Охарактеризуйте модель Бортфельда для расчета глубинного дозового распределения, создаваемого пучком протонов.

18. Как связан пробег протонов в среде с их энергией?

19. Что такое виртуальный эффективный источник протонов?

20. Как рассчитать необходимую толщину ограничителя пробега протонов?

21. Какая связь существует между толщиной ограничителя пробегов и размером виртуального источника протонов?

22. Почему рассеяние протонов в модификаторе пучка влияет на радиальную светимость пучка и как можно оценить этот эффект?

23. Охарактеризуйте основные особенности алгоритма тонкого луча протонов.

24. Охарактеризуйте основные особенности алгоритма широкого пучка протонов.

25. Назовите основные этапы преобразований в методе аналитического расчета дозы от протонов с учетом негомогенностей.

26. В чем состоят уточнения модели Улмера, вносимые в расчет разных характеристик протонных пучков?

27. Как проводится учет ядерных взаимодействий и флуктуации энергии в модели Улмера?

28. Как и почему изменяется флюенс первичных протонов вдоль пробега протонов в среде?

29. Назовите особенности применения метода Монте-Карло к расчету доз от пучков протонов.

30. Какие способы применяются для повышения быстродействия алгоритмов в методе Монте-Карло при расчете доз от клинических пучков протонов?

Список литературы

1. M.R. Radju, "Heavy particle radiotherapy." p. 188 – 251 (New York: Academic, 1980.

2. R.R. Wilson, "Radiological use of fast protons," Radiology, v. 47, p. 487 – 491, 1946.

3. C.A. Tobias et al., "Irradiation hyposectomy and related studies using 340 MeV protons and 190 MeV deuterons," Peaceful Uses of Atomic Energy, v.10, p.95 – 96, 1956.

4. Кленов Г.И., Хорошков И.С. Развитие протонной лучевой терапии в мире и в России.// Мед. Физика. 2005. № 3(27) и 4 (28), С. 16 – 23 и 5 – 23.

5. M. Fippel, M. Soukup, "A Monte Carlo calculation algorithm for protpn therapy," Med. Phys., v. 31 (8), p. 2263 – 2273, 2004.

6. Беспалов В.И. Взаимодействие ионизирующих излучений с веществом. Учебное пособие. Томск, 2006.

7. N. Bohr, "The penetration of atomic particles through matter," K. Dan. Vidensk. Selsk. Mat. Fys. Medd., v. 18 (8), p. 1 – 144, 1948.

8. "Stopping powers and ranges for protons and alfa particles," ICRU-Report 49, 1993.

9. K.R. Russel, E. Grusell, A. Montelius, "Dose calculation in proton beams: range straggling corrections and energy scaling," Phys. Med. Biol., v. 40, p. 1031 – 1043, 1995.

10. Photon, electron, proton and neutron interaction data for body tissues," ICRU-Report 46, 1992.

11. "Nuclear data for neutron and proton radiotherapy and for radiation protection," ICRU-Report 63, 2000.

12. R.A. Arndt, I.I. Strakovsky, R.L. Worman, "Nucleon-nucleon elastic scattering to 3 GeV," Phys. Rev., C 62, 034005, 2000.

13. S. Agostinelli et al., "GEANT4 – a simulation toolkit," Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A 506, p. 250 – 303, 2003.

14. J.F. Briesmeister, "MCNP – a general Monte Carlo N-particle transport code," Los Alamos National Laboratory, Report No La-12625-M, 1997.

15. V. McLane et al., "ENDF-102 Data formats and procedures for evaluated nuclear data file ENDF-6," Technical report BNL-NCS-44945/04-Rev. Brookhaven National Laboratory, NationalNuclear Data Centre, (Upton, NY, USA, 1997).

16. Хорошков В.С. Протонная лучевая терапия в ГНЦ ИТЭФ: состояние и перспективы.// Мед. Физика. 2002. № 3, стр. 36 – 40.

17. E. Pedroni, "Beam delivery. Hadrontherapy in oncology," In: Proc. of First Intern. Symp. on Hadrontherapy., p. 434 – 452 (Como, Italy, 1993).

18. W.T.Chu et al., "Performance specifications for proton medical facility," Lawrence Berkeley Laboratory University of California, LBL-33749 UC-000, 1993.

19. Report of Advisory Group Meeting on the utilization of particle accelerators for proton therapy. IAEA Headquarters, F1-AG-1010 (Vienna, 1998).

20. A.M. Koehler, R.J. Schneider, J.M. Sisterson, "Range modulator for proton and heavy ions," Nucl. Instrum. Methods, v. 131, p. 437 – 440, 1975.

21. Хорошков В.С. и др. Спиральный гребенчатый фильтр," Препринт ИТЭФ. М., Атоминформ. 1986. С. 86 – 149.

22. A.M. Keller, K. Hahn, H.H. Rossi, "Intermediate dosimetric quantities," Radiat. Res., v. 130, p. 15 – 25, 1992.

23. T. Bortfeld, "An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams," Med. Phys., v.24 (12), p. 2024 – 2033, 1997.

24. M.J. Berger, "Penetration of proton beams trough water I. Depth-dose distribution, spectra and LET distribution," Report NISTIR 5226, National institute of standards and technology, physics laboratory, (Gaisersburg, 1993).

25. R.D. Evans, The Atomic Nucleas, (Robert E. Krieger, Malabar, FL, 1982).

26. ICRU Report 49: Stopping powers and ranges for protons and alpha particles", (Bethesda, MD, 1993).

27. F.J. Janni, "Proton range-energy tables, 1 keV – 10 GeV," At. Data Nucl. Data Tables, v. 27, p. 147 – 339, 1982.

28. M. Lee, A.E. Nahum, S. Webb, "An empirical method to build up a model of proton dose distribution for a radiotherapy treatment planning package," Phys. Med. Biol., v. 38, p.989 – 998, 1993.

29. H.A. Bethe, J. Askhin, "Passage of radiations through matter," In: Experimental Nuclear Physics. V. 1, edited by E. Segre (Wiley, New York, 1953).

30. M. Abramowitz, I.A. Stegun, Eds., "Handbook of Mathematical Functions (Dover, New York, 1972).

31. W.T. Chu, B.A. Luedewigt, T.R. Renner, "Instrumentation for treatment of cancer using proton and light-ion beams," Rev. Sci. Instrum., v. 64, p. 2055 – 2122, 1993.

32. B.Larsson, "Pre-therapeutic physical experiments with high energy protons," Br. J. Radiol., v. 34, p. 143 – 151, 1961.

33. K.U. Gardey, "A pencil beam model for proton therapy – treatment planning and experimental results," Ph D. thesis, Universitat Heidelberg, 1996.

34. S. Scheid, "Spot-scanning mit protonen: experimentelle resultate und therapieplanning," Ph D. thesis, ETH Zurich (1993).

35. P. Petti, "Differential-pencil-beam dose calculations for charged particles," Med. Phys., v.19, p. 137 – 149, 1992.

36. L.Hong et al., "A pencil beam algorithm for proton dose calculations," Phys. Med. Biol., v. 41, p. 1305 – 1330, 1996.

37. B. Gottschalk et al., "Multiple Coulomb scattering of 160 MeV protons," Nucl. Instrum. Method, B 74, p. 467 – 490, 1993.

38. K.R. Hogstrom, M.D. Mills, P.R. Almond, "Electron beam dose calculations," Phys. Med. Biol., v. 26, p. 445 – 459, 1981.

39. J.O. Deasy, "A proton dose calculation algorithm for conformal therapy, based on Moliere's theory of lateral deflections," Phys. Med. Biol., v. 25, p. 476 - 483, 1998.

40. G. Ciangaru et al., "Benchmarking analytical calculations of proton doses in heterogeneous matter," Med. Phys., v. 32 (12), p. 3511 – 3523, 2005.

41. G.Z. Moliere, "Theorie der Streuungscheller geladener teilchen. III. Die Vielfachstreuung," v. A 10, p. 177 – 211, 1955.

42. N. Kanematsu et al., "A proton dose calculation code for treatment planning based on pencil beam algorithm," Jpn. J. Med. Phys., v. 18, p. 88 – 103, 1998.

43. K. Russel et al., "Implementation of pencil kernel and depth penetration algorithm for treatment planning of proton beams," Phys. Med. Biol., v. 45, p. 9 - 27, 2000.

44. W. Ulmer, "Theoretical aspects of energy-range relations, stopping power and energy straggling of protons," Rad. Phys. Chem., v. 76, p. 1089 – 1107, 2007.

45. B. Schaffner, E. Pedroni, A. Lomax, "Dose calculation models for proton treatment planning using a dynamic beam delivery system: an attempt to include density heterogeneity effects in analytical dose calculation," Phys. Med. Biol., v. 44, p. 27 - 41, 1999.

46. H. Szymanowski, U.Oelfke, "Two-dimensional pencil beam scaling: an improved proton dose algorithm for heterogeneous media," Phys. Med. Biol., v. 47, p. 3313 – 3330, 2002.

47. A. Fasso, A. Ferrari, P.R. Sala, "Electron-photon transport in FLUKA: status," In: Advanced Monte Carlo for Radiation Physics, Particle Transport Simulation and Applications, Proceedings of the Monte Carlo 2000 Conference, edited by A. Kling et al. (Lisbon, October 23 – 26, 2000).

48. M.Fippel, M. Soucup, "A Monte Carlo calculation algorithm for proton therapy," Med. Phys., v. 31 (8), p. 2263 – 2273, 2004.

49. M.J. Berger, "Monte Carlo Calculation of the penetration and diffusion of fast charged particles, Methods in Computational Physics," v. I, edited B. Alder et al., p. 135 –215 (Academic, New York, 1963).

50. I. Kawrakow, "Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport, I. EGSnrc, the new EGS4 version," Med. Phys., v. 27, p. 485 – 498, 2000.

51. GEANT4 collaboration, Physics Reference Manual, 2003.

Глава 3. Нейтронная терапия

1. Особенности нейтронной терапии

При использовании редко ионизирующей радиации (у- и β-излучения) терапевтический интервал (разность между дозой в опухоли и дозой в прилегающих к опухоли нормальных тканях или критических органах) нередко оказывается очень узким, что уменьшает вероятность излечения опухоли без развития осложнений [1]. На эффективность традиционного облучения влияет степень оксигенации тканей, которая характеризуется кислородным отношением (КО). Различные варианты использования плотно ионизирующих излучений позволяют в значительной степени решить эту проблему, поскольку для излучения с высокими значениями ЛПЭ этот эффект практически нивелируется [1, 2].

Основными взаимодействия нейтронов процессами при их транспорте в веществе являются, как известно, упругое и неупругое рассеяние на ядрах атомов. В случае облучения биологических тканей быстрыми нейтронами почти вся их энергия передается ядрам отдачи водорода (протонам), углерода, азота и кислорода. Причем на долю первых приходится 70 – 80 % от всей поглощенной энергии. Эти ядра отдачи из-за большой массы (по сравнению с электронами) являются заряженными частицами с большими ЛПЭ. Поэтому интерес к использованию нейтронов в лучевой терапии онкозаболеваний возник достаточно давно. В настоящее время в нейтронной терапии можно а) дистанционная лучевая терапия вылелить три направления: быстрыми нейтронами; б) нейтронная брахитерапия ; в) нейтронзахватная терапия. Рассмотрим их особенности, уделяя большее внимание вопросам дозиметрического планирования.

2. Дистанционная терапия быстрыми нейтронами

2.1. История развития и радиобиологические особенности

Первые попытки использования пучков быстрых нейтронов для лечения рака были предприняты Р.Стоуном [3] в Лоуренсовской Лаборатории (Бэркли, США) в 1938 г., т.е. через шесть лет после открытия нейтрона Д. Чадвиком. Эти попытки были прекращены после

серии серьезных неудач в 1942 г. И только в 1956 г. группа ученых в госпитале Хаммерсмис (Лондон), проводя исследования с высокое ЛПЭ. снова излучениями. имеюшими заинтересовалась быстрыми нейтронами. Их целью было использовать уменьшение кислородного отношения (КО), наблюдаемого в экспериментах с культурами тканей при облучении их нейтронами по сравнению с фотонным облучением. Под понятием "КО" понимается отношение дозы, требуемой для возникновения определенного биологического эффекта при облучении в условиях гипоксии, к дозе, создающей такой же эффект, в условиях оксигенации. В результате исследований было показано [4] следующее:

• гипоксические клетки существуют в большинстве, но не во всех опухолях;

• эти клетки имеют КО ~ 3 и являются относительно радиорезистентными к традиционным формам лучевой терапии;

• нейтроны уменьшают КО приблизительно до 1,6, давая, таким образом, фактор терапевтического выигрыша (ФТВ), равный ~ 1,9;

• такое высокое значение ФТВ у нейтронов должно, в теории, привести к более высокой эффективности нейтронного облучения по сравнению с фотонным для большинства опухолей.

Однако ценность этого оптимистического вывода относительно преимущества нейтронного терапии (НТ) уменьшается двумя важными гетерогенность обстоятельствами: (a) опухолей осложняет идентификацию пациентов с высоким уровнем гипоксии и делает трудным отбор пациентов для нейтронной терапии; (б) эксперименты с продемонстрировали, животными что при фракционированном облучении имеет место постепенная реоксигенация опухолей, поэтому гипоксия является возможно менее значимой, чем предполагалось ранее, как фактор радиорезистентности опухолей.

Кроме выше отмеченных, у НТ были обнаружены еще два преимущества перед фотонным облучением. Первое – репарация сублетальных повреждений при НТ менее эффективна, чем при фотонном облучении, из-за большего числа двойных разрывов ДНК. Следовательно, гибель клеток более вероятна при одной и той же дозе. Этот эффект является отражением более высоких значений ЛПЭ при облучении быстрыми нейтронами и количественно выражается с помощью коэффициента относительной биологической эффективности (ОБЭ), который в лабораторных условиях имеет значение от 2 до 3. Осложняющим фактором, однако, является то, что ОБЭ нейтронов имеет более высокое значение, чем для фотонов, при облучении также и нормальных клеток. Поэтому данное преимущество выглядит достаточно сомнительным, особенно при рассмотрении поздних осложнений в нормальных тканях и органах, вызванных облучением. Кроме того, ОБЭ нейтронов может довольно широко варьироваться для различных нормальных тканей, поэтому выбор среднего значения ОБЭ при планировании НТ часто представляет компромисс межли эффективностью облучения мишени и недопущением осложнений в нормальных тканях [4]. Это обстоятельство затрудняяет сравнение результатов, полученных клинических разными группами. при использовании облучения быстрыми нейтронами.

Второе преимущество HT заключается в меньшей зависимости радиочувствительности клеток от фазы клеточного цикла по сравнению с фотонным облучением.

Первые попытки применения нейтронов в онкологии осложнялись также отсутствием надлежащего оборудования и аппаратуры. Многие из облучений выполнялись с нейтронами от дейтерий-тритиевых генераторов и низкоэнергетических циклотронов. Эти нейтроны имеют распределения глубинные дозовые сходные с таковыми лля ортовольтового рентгеновского излучения и гамма-излучения ¹³⁷Cs, т.е. у них отсутствует область накопления и, следовательно, эффект щажения кожи. К тому же пучки имели диффузные края и были фиксированы по направлению (горизонтальное или вертикальное). Следовательно, не могло применяться ротационное облучение. Проблему сравнения и обобщения клинических результатов затрудняло также существенное различие в характеристиках пучков нейтронов в разных институтах. Имея в виду данную ситуацию, Национальный Институт Рака США инициировал и спонсировал обсуждение проблем НТ. По итогам обсуждения Холл [5] сформулировал следующие требования к нейтронным клиническим установкам:

• мощность дозы – достаточно высокая, чтобы время облучения не превышало нескольких минут, что соответствует плотности потока быстрых нейтронов на выходе пучка не меньше, чем $(3-5)\cdot 10^8$ см⁻²с⁻¹;

• глубинное дозовое распределение – такое же, как у мегавольтных пучков тормозного излучения;

• геометрия облучения – изоцентрическая;

• местоположение – внутри или рядом с большим медицинским центром.

В настоящее время в мире более 20 центров занимаются исследованиями в области дистанционной НТ онкологических больных. Нейтронное облучение применено для лечения более чем

30000 больных [6]. Доказана более высокая эффективность нейтронов для лечения пациентов с различными видами сарком, опухолями слюнных желез, головы и шеи, молочной железы, легкого и некоторыми другими новообразованиями. Вместе с тем требуются дальнейшие клинические исследования для решения вопроса о роли и месте в онкологии дистанционной лучевой терапии пучками быстрых нейтронов.

В России клинические испытания терапии быстрыми нейтронами проводятся в трех научных центрах – в Обнинске, Томске и Снежинске. В каждом из этих центров для генерации нейтронов и лечения реализуются свои подходы. Особенно большой опыт накоплен в г. Обнинске в рамках сотрудничества Медицинского радиологического научного центра РАМН и Физико-энергетического института. В частности, разработан оригинальный подход, предусматривающий сочетанную фотон-нейтронную терапию с вкладом нейтронов в дозу радикального курса 20 – 40 % (с учетом ОБЭ). Такой метод позволяет сохранить многие выгоды чисто нейтронного облучения и избежать или ослабить его недостатки [1].

2.2. Генерация пучков быстрых нейтронов

В большинстве центров дистанционной НТ быстрые нейтроны получают с помощью низкоэнергетических циклотронов или нейтронных генераторов. Для этого используются ядерные реакции, идущие при облучении мишеней из дейтерия, трития, лития и бериллия пучками протонов и дейтронов. В качестве примера таких реакций можно указать следующие: $T(d,n)^4$ He; $D(d,n)^3$ He; $T(p,n)^3$ He; ${}^9\text{Be}(d,n)^{10}$ B; ${}^9\text{Be}(d,n,p)^9$ Be; ${}^7\text{Li}(p,n)^7$ Be. В новых нейтронных установках, созданных на базе ускорителей протонов, чаще других используется реакция

$$p + {}^{9}\text{Be} \rightarrow n + {}^{9}\text{B} - 1,85 \text{ M} \rightarrow \text{B}.$$
(3.1)

Спектральное распределение рождающихся нейтронов, а, следовательно, и качество пучков сильно зависит от выбранной реакции, энергии бомбардирующих частиц, конструкции мишени, фильтрации и коллимации пучков и от направления вылета нейтронов из мишени. Например, реакция $T(d,n)^4$ Не экзоэнергетична, т.е. идет с выделением энергии, Q = 17,586 МэВ. Из-за большого Q энергия нейтрона мало чувствительна к углу вылета в области малых энергий дейтронов(E_d). При $E_d = 200$ кэВ нейтроны, вылетающие под разными углами, имеют энергию $E_n = 14,1 \pm 0,98$ МэВ, т.е. близки к

172

моноэнергетическим. Результирующий спектр пучка на нейтронной установке в Университетской клинике г. Ессен (Германия), где протоны, ускоренные до энергии 13,3 МэВ, направляются на мишень из бериллия (реакция (3.1)), имеет непрерывное распределение со средней энергией 5,5 МэВ и максимальной 18 МэВ [7]. Этот спектр, измеренный по времени пролета в работе [8], показан на рис. 3.1.



Рис. 3.1. Нейтронный спектр пучка быстрых нейтронов на установке в РТВ (г. Ессен, Германия), генерируемых в результате реакции d(13,3 MэB) + ⁹Be [7]

В Национальном Ускорительном Центре в Южной Африке для получения нейтронов применяется та же реакция (3.1), но протоны ускоряются до энергии 66 МэВ, а толщина бериллиевой мишени соответствует поглощению в ней 40 МэВ. В результате спектр пучка нейтронов, генерируемый в этом центре, получается существенно более жестким (рис. 3.2). Применение фильтрации и перемещение точки детектирования в водном фантоме за пределы прямой видимости заметно изменяют спектр нейтронов (см. рис. 3.2).



Рис. 3.2. Спектральное распределение нейтронов, генерируемых с помощью реакции (3.1), для поля 10 × 10 см² на оси пучка и на расстоянии 35 см от оси в водном фантоме при различной фильтрации (HF1 – фильтр состоит из железа толщиной 0,8 см и полиэтилена толщиной 2,5 см) [9]. Спектры измерены с порогом 3,5 МэВ, в области энергий < 5,0 МэВ применена экспоненциальная экстраполяция

Приведенные данные демонстрируют насколько сильно различаются энергетические спектры в разных центрах, использующих для лечения онкозаболеваний пучки быстрых нейтронов. В то же время глубинные и профильные дозовые распределения и ОБЭ при НТ существенным образом зависят от спектра пучка. Поэтому при разработке систем дозиметрического планирования очень важно иметь детальную информацию о спектрах нейтронов во всем облучаемом объеме.

Следует отметить, что по разным причинам в настоящее время явно недостаточно используется для НТ потенциал существующих ядерных обладающих большой реакторов, мощностью дозы, высокой стабильностью малой расходимостью нейтронных пучков, И возможностью изменения характеристик пучков с помощью различных фильтров. В мире только две клиники располагают клиническим опытом использования исследовательских реакторов для терапии быстрыми нейтронами: Медицинский радиологический научный центр РАМН (МРНЦ РАМН) в г. Обнинск и Клиника лучевой терапии и радиологической онкологии Технического университета г. Мюнхен [6].

До 2002 г. НТ в МРНЦ проводилась на горизонтальном пучке реактора БР-10 со средней энергией нейтронов в пучке около 1 МэВ. В настоящее время разработан проект и выполнена большая часть работ по созданию медицинского блока на водо-водяном реакторе ВВРц филиала НИФХИ им. Карпова (г. Обнинск) мощностью 10 МВт. Спектральное распределение нейтронов медицинского пучка этого реактора представлено в табл. 3.1 [10].

Таблица 3.1

Диапазон энергии	Экспериментальные данные	Результаты расчета по
		программе МСПР
<0,4 эВ	$3,23 \pm 0,1$	1,6
0,4 ÷ 60 эВ	$0,405 \pm 0,04$	0,36
0,4 ÷ 320 эВ	$0,516 \pm 0,06$	0,46
0,4÷400 эВ	0,623	0,48
60 эВ ÷ 0,56 МэВ	$1,309 \pm 0,14$	0,85
400 эВ ÷ 0,56 МэВ	0,471	0,70
> 0,56 МэВ	$1,125 \pm 0,08$	1,1
> 1,43 МэВ	$0,597 \pm 0,05$	0,75
1,43 ÷ 2,5 МэВ	0,482	0,35
> 2,5 МэВ	$0,115 \pm 0,004$	0,40

Энергетическое распределение плотности потока нейтронов на выходе медицинского пучка реактора ВВРц (ГНЦ ФХИ, г. Обнинск), $\varphi(E) \cdot 10^{-9}$ н/см²с [10]

Так действует как мире ограниченное число центров, в применяющих НТ. а характеристики нейтронных пучков (в особенности спектр) сильно отличаются между собой, то разработка достаточно универсальных систем дозиметрического планирования НТ оказалась коммерчески невыгодной. Поэтому такие системы создаются для каждой облучательной установки индивидуально.

2.3. Фантомы в клинической нейтронной дозиметрии

В отличие от фотонов и электронов сечения взаимодействия нейтронов с веществом сильно зависят как от атомного номера, так и от атомного веса изотопов. По этой причине создание фантомов, адекватных телу человека со всеми его органами и возрастными и половыми особенностями, с точки зрения дозовых распределений, создаваемых пучками нейтронов, является сложнейшей проблемой. С другой стороны, с помощью физического инструментария вообще невозможно отследить биологические процессы, возникающие в биологических тканях при поглощении энергии, тем более дать точный прогноз реакций организма. Вместе с тем, без предварительных фантомных исследований невозможно функционирование самого способа лечения онкозаболеваний с помощью облучения быстрыми нейтронами.

2.3.1. Фантомные материалы

Выход из выше описанных трудностей лежит в ограничении круга задач, решаемых в экспериментах с фантомами. В первую очередь, в экспериментах требуется получить пространственное таких распределение поглощенной энергии аналогичное тому, которое имеет место в биологической системе. Для этого фантомы необходимо ИЗГОТОВЛЯТЬ из тканеэквивалентных по физическим свойствам материалов. Требование тканеэквивалентности по отношению к поглощенной дозе приводит к двум различным реализациям фантомов в соответствии с дозиметрическими целями.

абсолютной дозиметрии Первое. для желательно применять фантомный материал (ФМ), в котором физические взаимодействия приводят к такому же измеряемому сигналу, какой имел бы место в ткани. Хотя, в принципе, возможно введение поправок на различие в свойствах материалов, однако такая методика может быть трудоемкой и неточной. В нейтронной дозиметрии желательно иметь в ФМ такой же спектр вторичных частиц, какой создается в ткани. В этом случае будет получена такая же ионизация, какая имеет место в биологической системе. Предпосылкой такого свойства является идентичность элементного состава ткани и тканеэквивалентного (ТЭ) ФМ.

В литературе описано некоторое количество ТЭ материалов, удовлетворяющих этому требованию [11,12]. При создании ТЭ ионизационных камер широкое распространение получил проводящий пластик А-150. ТЭ жидкости, предложенные в работах [13,14], рекомендованы как стандартные ФМ в США для измерения изодоз.

Второе, для клинической дозиметрии необходимо, чтобы в ФМ формировалось пространственное дозовое распределение эквивалентное таковому в ткани внутри всего облучаемого объема. Разнообразие задач клинической дозиметрии диктует использование различных фантомов, которые по практическим причинам часто состоят из различных материалов. Все эти материалы должны иметь относительное дозовое распределение, эквивалентное дозовому распределению в мышечных тканях. При измерении базовых величин таких, как глубинные дозовые распределения, стандартные изодозовые кривые и др., необходимые для функционирования систем планирования нейтронного облучения, фантомы заполняются или ТЭ жидкостями (США) или водой (Европа). Фантомы с нерегулярными поверхностями и твердые калибровочные фантомы изготовляются из твердых материалов.

При верификации планов облучения, особенно в случае применении многопольного облучения или динамических полей необходимо иметь твердые фантомы, которые удобны для одновременного размещения этого изготовляются так набора детекторов. Для называемые антропоморфные фантомы, в той или иной степени повторяющие "типичного" формы человека И имеющие реалистические негомогенности [15]. Однако типовые антропоморфные фантомы в нестандартных ситуациях и геометриях тоже могут не подходить для верификации дозиметрических планов. В этом случае приходится на месте изготовлять фантомы специальной формы и со специфическими негомогенностями. Для этого применяются такие легкоплавкие материалы, как воск и различные смолы [16].

Таким образом, на практике приходится сталкиваться с разнообразными требованиями к свойствам ФМ, которые трудно удовлетворить одним каким-либо материалом. В табл. 3.2 приводится список наиболее употребительных тканеэквивалентных ФМ и их краткая характеристика по отношению к клинической нейтронной дозиметрии.

В табл. 3.2 представлены физические свойства ФМ, которые, образом. ответственны главным за дозовые распределения ОТ нейтронов. Во всех материалах весовой вклад водорода, большая величина сечения которого ответственна за наиболее заметный вклад в поглощенную дозу, приблизительно равен 10 %. Сумма весовых долей С, N и О составляет приблизительно 90 %, что примерно соответствует стандартной мышечной ткани. Только для простых ФМ (Perspex, полиэтилен и полистирол) содержание водорода отличается от мышечной ткани более, чем на 2 %. В твердых ФМ количество С и О взаимно поменялось по сравнению с мышечной тканью. Однако это не вызывает серьезных изменений в распределении нейтронной дозы, так как сечения С, N и О похожи. Рассчитанные значения "кермы отношения" для всех ΦM отличаются $\leq \pm 25$ %.

Таблица 3.2

Характеристика фантомных материалов для нейтронной дозиметрии [17]

Материал	Состо-	Положительные	Отрицательные	Типовое
	яние	свойства	свойства	примение
			-	
Вода	Жид-	Разумная ТЭ.	Трудности при	Измерение
	кое	Стандартный ФМ для	конструирован	стандартных
		сравнительной	ии фантомов с	дозовых
		дозиметрии в Европе.	нерегулярными	распределений.
		Подходит для	поверхностями	Взаимное
		оыстрых серииных	ИС	сравнение
		измерении дозовых	негомогенностя	
		распределении в	МИ.	
		стандартном	использование	
		кубическом фантоме	только в	
			вертикальном	
ТЭ		Vonousa TO	Положении	
		лорошая 15 Стандартный ФМ иля	те же, что и у	
жидкости		спандартный ФМ для	воды	
		сравнительных		
		Теже ито и у волы		
A-150	Teen-	Хорошая ТЭ в области	Высокая	Конструирован
11 150	пое	накопления дозы	стоимость	ие
	дос	Стандартный	Пространствен	ионизационных
		стеночный материал	ное	камер
		лля ионизационных	распрелеление	Измерение
		камер. Применимость	дозы не	дозы с ТЭ
		для одновременного	эквивалентно	спектром
		облучения набора	таковому в	вторичных
		детекторов	мягкой ткани	частиц
Материал	Твер-	Антропоморфные	Высокая	Верификация
Алдерсо-	дое	фантомы с	стоимость.	систем
на.		реалистическими	Неточная ТЭ.	планирования
AFWL.		неоднородностями.	Имеются	для
Пласти-		Применимость для	фантомы	стандартных
нат		одновременного	только для	условий
		облучения различных	стандартных	
		сборок детекторов и	форм	
		матричных детекторов	пациентов.	

Материал	Состо-	Положительные	Отрицательные	Типовое
	янис	своиства	своиства	примение
Плексиг-	Тверд	Низкая стоимость.	Плохая ТЭ.	Твердые
ласс.	oe	Легкость в	Машинное	фантомы для
Полисти-		формировании	изготовление	точного пози-
рол		нерегулярных форм.	сложных форм	ционирования.
			проблематично	
Воск	Легко	Низкая стоимость.	Плохая ТЭ.	Фантомы с
	плавко	Создание	Ограниченная	индивидуально
	сть	нерегулярных форм с	механическая и	й формы для
		помощью плавки.	термическая	планирования
		Применимость для	стойкость	облучения для
		одновременного		конкретного
		облучения сборки		пациента.
		детекторов		

На рис. 3.3 показаны экспериментальные центрально-осевые процентные распределения (ЦОПР) полной дозы и дозы от вторичных фотонов в разных ФМ для поля $10 \times 10 \text{ см}^2$ и d(14)Ве нейтронов [17]. Все величины нормированы на максимальную полную дозу для каждого ФМ. Погрешность результатов для полной дозы равна ± 1,25 %, а для фотонной – ± 2,5 %.

На рис. 3.4 эти же данные для полной дозы представлены в виде отношения дозы в ФМ к дозе в воде для полей разных размеров. Для небольших глубин кривые ЦОПР почти идентичны. Заметное различие начинается с глубины ≥ 5 см. Для Alderson пластика различие в ЦОПР для поля 10×10 см² может быть объяснено влиянием негомогенностей, моделирующих легкие. Заметная разница для разных ФМ наблюдается также для отношения дозы от вторичного гамма излучения к нейтронной дозе (рис. 3.5). В то же время вне осевые отношения нейтронных доз хорошо совпадают для всех рассмотренных ФМ (рис.3.6).

2.3.2. Преобразование дозовых распределений

Для преобразования дозовых распределений нейтронов, измеренных в ΦM плотностью р, к стандартному (ссылочному) ΦM с плотностью р₀ МКРЕ рекомендует [10] масштабировать глубину *z* точки измерения к глубине *z'* в ссылочном (опорном) материале.

$$z' = (\rho_0 / \rho)z \tag{3.2}$$



Рис. 3.3. ЦОПР $D_t / D_{t_{\text{max}}}$ и $D_{\gamma} / D_{\gamma_{\text{max}}}$ в воде (•), ТЭ жидкости (•), А-150 пластике (∇), Alderson пластике (\circ), AFWL Plastinaut (\diamond), Perspex (\Box), воске +парафине (Δ), полиэтилене (∇) и

полистероле (◊) для поля 10 × 10 см², расстояние мишень-поверхность фантома MSD =125 см для d (14)Ве нейтронов [17]
Чтобы компенсировать разное геометрическое ослабление нейтронов в точках z и z', предлагается [10] использовать закон обратных квадратов. В этом случае скорректированное значение дозы будет равно:



Рис. 3.4. Центрально-осевые дозовые распределения в виде отношений $D_{\Phi M} / D_{H20}$ для полей 5 × 5 (a) и 10 × 10 см² (b) при MSD = 125 см. Обозначение материалов такое же, как и на рис. 3.3 [17]



Рис. 3.5. Зависимость отношения дозы от вторичного гамма-излучения к нейтронной дозе от глубины в фантоме для поля 10×10 см² при *MSD* = 125 см. Обозначение материалов такое же, как и на рис. 3.3 [17]



Рис. 3.6. Зависимость внеосевых отношений полных доз $D_t(x,z)/D_t(0,z)$ от расстояния до оси пучка в воде (•), ТЭ жидкости (•), А-150 пластике (•) для поля 10×10 см², MSD = 125 см для трех разных глубин [17]. Нейтроны реакции d (14)Ве

Результаты такого преобразования, примененные к распределениям полной дозы и дозы от вторичного гамма-излучения для поля

10×10см² в работе [17], показаны на рис. 3.7. Для большинства материалов после подобного преобразования наблюдается некоторое улучшение согласия. Однако расхождения между дозовым распределением в воде и трансформированными распределениями для полиэтилена и воска увеличиваются. Следовательно, данную методику нельзя считать универсальной.

Лучшее согласие наблюдается, если для масштабирования глубин применить эмпирические коэффициенты $z_{\rm H2O}/z_{\rm M}$. Эти коэффициенты не зависят ни от глубины, ни от размера поля. Результаты преобразования распределений по этой методике показаны на рис. 3.8.

Существование постоянных масштабирующих факторов предсказывалось также ранее в работе [18]. Авторы работы [18] нашли, что дозовые распределения для жидких ТЭ ФМ могут быть масштабированы от одной среды к другой с помощью факторов, которые приближенно равны отношению длин свободного пробега нейтронов λ , взвешенных с весом кермы при усреднении по спектру нейтронов.

Численные значения кермы нейтронов были рассчитаны в ряде работ. Различие между результатами разных авторов, как правило, находятся в пределах ± 3 %. В приложении в табл. П.6 приводятся значения кермы нейтронов для биологически важных материалов в интервале энергий от 10⁻⁵ до 75 МэВ, взятые из работы [19].



Рис. 3.7. Центрально-осевые процентные распределения полной дозы $D_t / D_{t_{max}}$ и дозы от вторичного гамма излучения $D_{\gamma} / D_{\gamma_{max}}$ после преобразований, рекомендуемых МКРЕ [10] и выполненных в работе [17] для спектра нейтронов *d* (14)Ве при *MSD* = 125 см. Обозначения те же, что и на рис. 3.3 [17]



Рис. 3.8. Центрально-осевые процентные распределения полной дозы $D_t / D_{t_{max}}$ и дозы от вторичного гамма-излучения $D_\gamma / D_{\gamma_{max}}$ после преобразований с постоянными коэффициентами, данными в табл. 3.2 [17] для спектра нейтронов d(14)Be при MSD = 125 см. Обозначения те же, что и на рис. 3.3 [17]

Для материала, составленного из *j* элементов, имеющих каждый массовую концентрацию ρ_j (г/см³), длина свободного пробега λ , взвешенная на нейтронную керму, определяется как обратная величина к взвешенному на нейтронную керму макроскопическому поперечному сечению для среды [18]:

$$\lambda^{-1} = \overline{\Sigma} = \sum_{j} \frac{\rho_{j} N_{a}}{A_{j}} \overline{\sigma}_{j}, \qquad (3.4)$$

где A_j – атомный вес элемента j; N_a – число Авогадро; $\overline{\sigma}_j$ – взвешенное на нейтронную керму микроскопическое сечение элемента j при усреднении по спектру нейтронов $\Phi(E)$:

$$\overline{\sigma}_{j} = \frac{\int_{0}^{\infty} \sigma_{j}(E) \Phi(E) k_{j}(E) dE}{\int_{0}^{\infty} \Phi(E) k_{j}(E) dE},$$
(3.5)

где $\sigma_j(E)$ и $k_j(E)$ – зависящие от энергии полное поперечное сечение взаимодействия нейтронов и керма для *j* элемента соответственно.

При расчетах значений λ в исследуемых материалах для нейтронов реакции n(14)Ве в работе [17] использовались спектры нейтронов, измеренные в воде в работе [16] на глубинах 5,0,10,0 и 15,0 см. Форма этих спектров в пределах прямой видимости пучка оказалась практически одинаковой, что позволило получить независящие от глубины масштабирующие факторы. Ввиду многих неопределенностей погрешность при расчете значений λ может оказаться достаточно большой. Однако в коэффициент масштабирования входит отношение λ , поэтому окончательная погрешность получается существенно меньше.

Значения масштабирующих факторов для пучков, генерируемых в разных реакциях, рассчитаны в работе [18] и приводятся в приложении в табл. П.7 для набора материалов и биологических тканей.

Несмотря на все усилия, любая трансформация дозовых распределений от одних ΦМ к другим имеет определенную погрешность. Этой погрешности можно избежать, если отказаться от преобразований, выделив отдельные группы ФМ с очень похожими дозовыми распределениями. Такие группы для нейтронов реакции *n*(14)Ве представлены в табл. 3.3.

Группа	Материалы с близкими дозовыми распределениями			
Водяная группа	Вода, AFWL материал, пластинат,			
	Alderson материал (эквивалент мягкой ткани)			
Группа ТЭ жидкости	Goodman's ТЭ жидкость			
	Perspex			
Группа А-150 пластика	А-150 пластик			
	Полиэтилен			
	Смесь воска и параффина			

Группы ФМ, имеющие близкие дозовые распределения без трансформации для нейтронов реакции n(14)Be [17]

2.4. Методы расчета доз в терапии быстрыми нейтронами

Выше отмечалось, что ввиду относительно небольшого количества центров, применяющих облучение пучками быстрых нейтронов, и существенного различия в характеристиках пучков, используемых в разных центрах, в настоящее время отсутствуют универсальные коммерческие системы дозиметрического планирования для дистанционного облучения быстрыми нейтронами. Каждый центр создает свою собственную систему, предназначенную для расчета доз на конкретной облучающей установке. Рассмотрим основные методы и алгоритмы, используемые или предлагаемые для расчета дозовых распределений, создаваемых клиническими пучками нейтронов.

2.3.1. Эмпирические модели

Эмпирические модели для расчета доз от клинических пучков используются в большинстве систем дозиметрического планирования нейтронного облучения (СДПНО). Некоторые из них описаны в литературе, в частности, СДПНО, созданная для нейтронного облучателя в клинике университета г. Ессен (*UKE*, Германия), довольно подробно описывается в работах [7,8,23,24]. В этих работах, фактически, представлены две эмпирические модели. Одна основана на обработке экспериментальных данных, а вторая модель – на обработке результатов расчета.

2.3.1.1. Эмпирическая модель тонкого луча, основанная на экспериментальных данных

В UKE нейтронный пучок транспортируется к пациенту через систему коллиматоров, выполненных в виде вставок, позволяющих создавать 14 различных размеров полей от 5×5 до 10×10 см². Расстояние между мишенью (источником) и изоцентром равняется 125 см. Величины абсолютных нейтронной D_n и гамма D_v доз были измерены и табулированы в соответствии с методом двойного детектора, рекомендованного Европейским протоколом для дозиметрии нейтронов в дистанционной терапии [25]. Эти данные позволяют определять полную дозу для любых размеров полей в воде. Для пространственных упрощения расчетов распределений ДОЗ И экспериментальные результаты ИЗОДОЗОВЫХ кривых были аппроксимированы аналитическими функциями. На основе этой эмпирическая модель для расчета доз, аппроксимации создана которую авторы [7] назвали эмпирической моделью тонкого луча. Следует отметить, что под термином "тонкий луч" авторы понимают не мононаправленный пучок с бесконечно малым поперечным сечением, как это традиционно принято в радиационной физике, а расходящийся пучок, начало которого находится в центре бериллиевой мишени. Однако принимая во внимание, что SSD (РИП) = 125 см, а размеры поля не превышают 20×20 см², его можно считать близким к мононаправленному.

В соответствии с моделью полная доза представляется в виде суммы нескольких компонент. Доза в произвольной точке (x,y,z), создаваемая каждой компонентой, равна произведению дозы на оси z, $D_0D_k(z)$ и фактора $Q_k(x,y,z)$, характеризующего зависящее от глубины уменьшение дозы с увеличением расстояния от оси z. Таким образом, расчет полной поглощенной дозы в водном фантоме проводится по следующей формуле:

$$D_{t}(x, y, z) = D_{0}\left[\sum_{k=1}^{4} D_{k}(z) \cdot Q_{k}(x, y, z)\right], \qquad (3.6)$$

где D_0 – полная поглощенная доза в ссылочной (опорной) точке (поле $10 \times 10 \text{ см}^2$, глубина 5 см); $D_k(z)$ – относительная величина поглощенной дозы на оси пучка, равная:

$$D_{k}(z) = \left[\frac{z_{0}}{z+z_{0}}\right] \sum_{l=1}^{2} C_{k,l} \exp(-\frac{z}{R_{k,l}}).$$
(3.7)

Поперечный профиль поглощенной дозы определяется как сумма четырех функций арктангенса:

$$Q_{k}(x, y, z) = B_{k}(z) \left[\arctan\left(\frac{W(z) + x}{B_{k}'(z)}\right) + \arctan\left(\frac{W(z) - x}{B_{k}'(z)}\right) \right] \times \left[\arctan\left(\frac{L(z) + y}{B_{k}'(z)}\right) + \arctan\left(\frac{L(z) - y}{B_{k}'(z)}\right) \right],$$
(3.8)

где W(z) — ширина поля в x направлении; L(z) — длина поля в направлении y. Кроме того, факторы $B_k(z)$ определяются из выражения:

$$B_{k}(z) = [B_{1k} + B_{2k}z] \left[1 - B_{3k} \exp(-\frac{z}{B_{4k}}) \right].$$
(3.9)

В математическом формализме, используемом в модели тонкого луча в работе [7], уравнение (3.6) можно выразить в матричном виде:

$$D_t(x, y, z) = D_0 \cdot D(z) \cdot S(x, y, z),$$
 (3.10)

где параметры C_{kl} , R_{kl} , B_{1k} , B_{2k} , B_{3k} , B_{4k} являются компонентами матриц. Для нейтронной установке в *UKE* отдельные компоненты матриц определяются из следующих уравнений:

$$C = \begin{bmatrix} 2,857 & 0\\ 2,523 \times 10^{-2} & 0\\ 4,659 \times 10^{-2} & -3,310 \times 10^{-2}\\ 7,370 \times 10^{-4} & -5,801 \times 10^{-4} \end{bmatrix}.$$
 (3.11)

$$R = \begin{bmatrix} 7,388 \,\mathrm{cm} & u \\ 7,766 \,\mathrm{cm} & u \\ 11,226 \,\mathrm{cm} & 4,646 \,\mathrm{cm} \\ 18,408 \,\mathrm{cm} & 4,901 \,\mathrm{cm} \end{bmatrix}.$$
 (3.12)

$$B_{1} = \begin{bmatrix} 2,230 \text{ cm} \\ 1,161 \text{ cm} \\ 0,495 \text{ cm} \\ 11,45 \text{ cm} \end{bmatrix} \qquad B_{2} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0,145 \\ 0 \\ 0,010 \end{bmatrix} \qquad (3.13)$$
$$B_{3} = \begin{bmatrix} 0,237 \\ 1,000 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \qquad B_{4} = \begin{bmatrix} 0,034 \text{ cm} \\ 1,303 \text{ cm} \\ u \\ u \end{bmatrix} \qquad (3.14)$$

где и- произвольное число не равное нулю.

На рис. 3.9 приводится пример сравнения результатов расчета по эмпирической модели тонкого луча с экспериментальными данными для размера поля 10×10 см² и *SSD* = 125 см.

2.3.1.2. Эмпирическая модель тонкого луча, основанная на расчетных данных

Дозовые распределения, создаваемые на нейтронной установке в *UKE*, были также смоделированы с помощью метода Монте-Карло [7,8]. Авторами были созданы программы, которые, фактически, рассчитывали дозовые распределения, создаваемые ТЛ быстрых нейтронов в водном фантоме. Однако результаты расчетов были представлены не для дозового ядра ТЛ, а для таких же расходящихся пучков, как и в их эмпирической модели ТЛ, основанной на экспериментальных данных. Геометрия этих данных следующая: начало пучков размещается в мишени на расстоянии SSD = 125 см от водного фантома; геометрическая ось пучков нормальна к поверхности фантома; на поверхности фантома пучки создают квадратные поля размерами от 5×5 до 20×20 см² (14 полей). Расчеты проводились для моноэнергетических нейтронов в интервале от 0,25 до 17,25 МэВ с шагом 0,5 МэВ.



Рис. 3.9. Сравнение результатов расчетов доз по эмпирической модели тонкого луча (сплошные кривые) с экспериментальными данными (точки) для дозовых профилей вдоль оси x (y = 0) для поля 10 × 10 см² и SSD = 125 см [7]



Рис. 3.10. Глубинные зависимости полной дозы и доз, создаваемых первичными и рассеянными нейтронами, в воде для энергии нейтронов 5,25 МэВ и размера поля $10 \times 10 \text{ см}^2$ (а) и зависимость дозового вклада, создаваемого рассеянными нейтронами в воде, от размера поля на глубине 5 см (б) [8]

Отдельно рассчитывались дозы, создаваемые при первичном взаимодействии нейтронов и создаваемые рассеянными нейтронами. Доза от первичного взаимодействия разделялась на дозу от первичного взаимодействия с водородом и дозу от первичного взаимодействия с кислородом. В качестве примера, на рис. 3.10,а, показано глубинное распределение отдельных составляющих полной дозы, а на рис. 3.10,б – зависимость дозы, создаваемой рассеянными нейтронами, от размера поля.

Результаты своих расчетов авторы работы [8] аппроксимировали аналитическими выражениями. Для глубинного распределения дозы, обусловленной первым взаимодействием, ими предложено следующее выражение:

$$D_{p}(z) = \frac{z_{0}^{2}}{(z_{0} + \alpha + \beta z)^{2}} D_{p0} \exp(-z/\lambda), \qquad (3.15)$$

где $z_0 = SSD = 125$ см; $z - глубина в фантоме; D_{p0} - начальное значение глубинной дозовой кривой; <math>\lambda - длина релаксации нейтронов;$

α и β – эмпирические параметры, характеризующие влияние расстояния до источника на первичную дозу.

Отметим, величина первичной дозы не зависит от размера поля. Значения параметров α и β для водорода равняется $\alpha = 0,663 \pm 0,007$ см, $\beta = 0,800 \pm 0,015$ и для кислорода $\alpha = 0,178 \pm 0,002$ см, $\beta = 0,224 \pm 0,005$.

Аппроксимационное выражение для дозы, создаваемой на оси пучка рассеянными нейтронами, имеет вид:

$$D_{s}(z) = \frac{z_{0}^{2}}{(z_{0} + \alpha + \beta z)^{2}} \left[D_{s_{1}}' \exp(-\frac{z}{\lambda_{s_{1}}'}) - D_{s_{2}}' \exp(-\frac{z}{\lambda_{s_{2}}'}) \right], \quad (3.16)$$

где α и β – эмпирические параметры, зависящие от энергии нейтронов и размера поля; $D'_{s_1}, D'_{s_2}, \lambda'_{s_1}, \lambda'_{s_2}$ – начальные значения экспоненциальных зависимостей и длины релаксации, соответственно, зависящие от энергии нейтронов и размера поля.

Зависимость α и β от энергии нейтронов выражается следующими формулами:

$$\alpha = 0,808(\text{cm}) - 0,018(\text{cm}/\text{M}) \times E(\text{M}); \qquad (3.17)$$

$$\beta = 0,029 - 0,0007(1/MB) \times E(MB).$$
(3.18)

Эти параметры зависят также от размера поля (табл. 3.4). Значения $D'_{s_1}, D'_{s_2}, \lambda'_{s_1}, \lambda'_{s_2}$ в зависимости от площади поля A и энергии нейтронов E определяются из следующих выражений:

$$D'_{S1}(E,A) = a_{S1}(A) \cdot k(E)^{2/3}, \qquad (3.19)$$

$$D'_{S2}(E,A) = \frac{1}{1 + a_{S2}(A)} D'_{S1}(E), \qquad (3.20)$$

$$\lambda'_{S1}(E, A) = C_{S1}(A) \cdot \lambda(E),$$
 (3.21)

$$\lambda'_{S2}(E,A) = C_{S2}(A) \cdot \lambda(E), \qquad (3.22)$$

где k(E) – керма фактор; $\lambda(E)$ – длина релаксации для падающих нейтронов; $a_{S1}, a_{S2}, C_{S1}, C_{S2}$ – подгоночные параметры, зависимость которых от площади поля приводится на рис. 3.11.

Таблица 3.4

Энергия нейтрона,	$5 \times 5 \text{ cm}^2$		$10 \times 10 \text{ cm}^2$	
МэВ	α, см	β	α, см	β
0,25	0,255	0,169	0,379	0,087
17,25	0,813	0,134	0,576	0,044

Значения эмпирических параметров α и β от размера поля

Следует отметить, что эмпирические модели, развитые в работах [7,8] не являются, конечно, универсальными. Они обеспечивают необходимую точность расчета только на нейтронной установке в *UKE*. Вместе с тем, функциональные зависимости, найденные авторами, могут оказаться достаточно полезными при разработке модулей расчета дозовых распределений в системах дозиметрического планирования на других нейтронных облучателях.

2.3.2. Метод тонкого луча

Метод тонкого луча (ТЛ) в его традиционной постановке (см. часть 1, глава 5, раздел 3.2 настоящего пособия) разрабатывался для расчета доз от пучков быстрых нейтронов в работе [26]. В соответствии с алгоритмом ТЛ поглощенная доза в произвольной точке (x, y, z) водного фантома от мононаправленного источника равна:

$$D(x, y, z) = \int dE \iint_{S} dx' dy' \Psi_{E}(x', y', z' = 0) \cdot \frac{K_{\text{TR}}(E, x - x', y - y', z)}{\rho(x, y, z)},$$
(3.23)

где $\Psi_E(x', y', z' = 0)$ – флюенс нейтронов с энергией *E* в произвольной точке на поверхности фантома; $K_{_{TT}}(E, x - x', y - y', z)$ – дозовое ядро ТЛ нейтронов с энергией E, представляющее собой пространственное распределение поглощенной энергии в единице объема вблизи произвольной точки (*x*,*y*,*z*), создаваемое точечным моноэнергетическим источником нейтронов, падающим нормально на поверхность водного фантома в точке (x', y', z = 0), нормированное на один нейтрон

источника; $\rho(x, y, z)$ – плотность среды (для воды $\rho = 1$) в точке (x, y, z); *S* – площадь поля на поверхности фантома.



Рис. 3.11. Зависимость параметров, входящих в уравнения (3.19) – (3.20) от размера поля [8]

Если источник излучения является расходящимся, то в формуле (3.23) появляется дополнительный член (множитель), учитывающий геометрическое ослабление пучка. Обычно этот эффект рассчитывается на основе закона обратных квадратов

В силу круговой симметрии дозовое ядро ТЛ в цилиндрической системе координат зависит только от двух переменных – *z* (глубина в среде вдоль оси ТЛ) и *r* (расстояние от оси ТЛ). Для убыстрения расчетов при дозиметрическом планировании ядро ТЛ часто предварительно усредняется по спектру пучка.

Подробные расчеты дозового ядра в воде для ТЛ быстрых и промежуточных нейтронов были выполнены в работе [26] методом Монте-Карло по программе *MCNP4C2*. Энергия падающих нейтронов задавалась в диапазоне 0,025 эВ – 14,5 МэВ. Весь диапазон разделялся на 28 групп со стандартными границами и однородным энергетическим распределением внутри групп.

Под дозовым ядром в работе [26] понимается пространственное распределение поглощенной дозы в полубесконечной водной среде, которое создается тонким лучом нейтронов, нормально падающим на границу среды, нормированное на один нейтрон. В расчетах полубесконечная водная среда аппроксимировалась цилиндрическим водным фантомом высотой 80 см и диаметром 160 см. Тонкий луч нейтронов падал на фантом вдоль геометрической оси фантома. При проведении расчетов дозовое ядро для каждой *i*-й группы разделялось на три компоненты:

$$K_{T\Pi}^{i}(z,r) = K_{P}^{i}(z,r) + K_{S}^{i}(z,r) + K_{G}^{i}(z,r), \qquad (3.24)$$

где $K_P^i(z,r)$ – вклад в поглощенную дозу, создаваемый вблизи точки (z,r) первичными нейтронами; $K_S^i(z,r)$ – вклад в поглощенную дозу, создаваемый вблизи точки (z,r) рассеянными нейтронами; $K_G^i(z,r)$ – вклад в поглощенную дозу вблизи той же точки от вторичного гаммаизлучения, образующегося при взаимодействии нейтронов с водой.

Программа *MCNP4C2* не моделирует траектории тяжелых заряженных частиц. При расчете энергопоглощения в ячейках (оценка F6 в программе *MCNP4C2*) считается, что образующиеся при взаимодействии тяжелые заряженные частицы (в основном, протоны) поглощаются в точке образования. Поэтому в работе [26] определение поглощенных доз проводилось в приближении кермы. Учитывая малость пробегов протонов в этой области энергий, такое приближение является вполне оправданным.

При расчетах весь фантом разбивался на кольцеобразные ячейки, границы которых по z и r (кроме первой по r) выбирались так, чтобы различие в значениях кермы для соседних ячеек не превышало 30 %. Радиус центральных ячеек (ближайших к оси тонкого луча) был равен $R_1 = 0,005$ см. Энергопоглощение в этих центральных ячейках связывалось с дозой, создаваемой только при первом взаимодействии нейтронов ТЛ. Это тоже является приближением, однако, учитывая

малость R₁, вероятность взаимодействия рассеянных нейтронов в ячейках очень мала, поэтому центральных данное допущение практически не влияет на точность расчета кермы. Вместе с тем в силу допущения о локальном поглощения энергии тяжелых заряженных частиц (или их нулевых пробегах) результаты расчета представляют кермы первичных нейтронов, усредненные по объему значения центральных ячеек. Другими словами, в работе [26] не было рассчитано $K_{P}^{i}(z,r)$ по переменной распределение *г*, поэтому полученные результаты нельзя применять, используя принцип суперпозиции (3.23) для расчета доз с поперечными размерами, меньшими $2R_1$.

На рис. 3.12 в качестве примера приводится зависимость $K_P^i(z)$ от глубины в водном фантоме z, и на рис. 3.13 – зависимости $K_S^i(z,r)$ и $K_G^i(z,r)$ от расстояния до оси ТЛ нейтронов r для энергетической группы E = 0, 2 - 0, 4 МэВ на глубине z = 1 см. Из рис. 3.13 видно, что вклад в дозовое ядро от вторичного гамма- излучения увеличивается с увеличением с ростом r, а на расстоянии $r \ge 17$ см начинает превышать вклад от рассеянных нейтронов. Следует отметить, что этот вклад также увеличивается с уменьшением энергии ТЛ нейтронов.



Рис. 3.12. Зависимость первичной поглощенной дозы, усредненной по объему центральных ячеек, от глубины в водном фантоме для ТЛ нейтронов энергетической группы *E* = 0,2 – 0.4 МэВ



Рис. 3.13. Зависимость вкладов в дозовое ядро ТЛ рассеянных нейтронов (——) и вторичного гамма-излучения (- - -) от расстояния до оси ТЛ нейтронов с энергией E = 0,2 - 0.4 МэВ на глубине z = 1 см

2.3.2.2. Аналитическая аппроксимация дозового ядра ТЛ в воде

Результаты численных расчетов для $K_{S}^{i}(z,r)$ и $K_{G}^{i}(z,r)$ были в работе [26] аппроксимированы аналитическими выражениями вида:

$$K_m^i(z,r) = \frac{1}{r} \sum_{j=1}^N C_j^i(z) \cdot \exp[-k_j^i(z) \cdot r], \qquad (3.25)$$

где C_j^i и k_j^i – эмпирические коэффициенты для *i*-й энергетической группы, зависящие от глубины *z*; *m* – индекс, принимающий значения *S* или *G*; *N* – число членов в сумме, принятое равным 5.

Значения эмпирических коэффициентов определяли методом наименьших квадратов, минимизируя отклонения результатов расчета определенных интегралов от дозовых ядер, выраженных в форме (3.25) и полученных методом Монте-Карло, по переменной r от 0 до разных значений R. Выбранный вид аппроксимационной формулы (3.25) позволяет при расчете доз от полей произвольной формы свести двойной интеграл по площади поля (3.23) путем триангуляции к сумме одномерных интегралов Зиверта (см. часть 1, глава 5 настоящего пособия), которые легко предварительно табулировать. Погрешность расчета доз, создаваемых рассеянными нейтронами и вторичным гамма-излучением, от полей произвольной формы с использованием дозового ядра ТЛ в форме (3.25) не превышает 3 %.

В работе [26], как отмечалось выше, не изучалась радиальная зависимость компоненты $K_p^i(z,r)$. Сообщение о более детальном исследовании этой компоненты имеется в работе [8]. Однако в самой публикации [8] приводится всего один рисунок, иллюстрирующий радиальную зависимость компоненты первичной дозы только для одной энергии источника. В этих условиях можно предложить дельтаприближение для аналитической зависимости компоненты $K_p^i(z,r)$ от переменных z и r в виде:

$$K_{p}^{i}(z,r) = A^{i} \cdot \frac{\exp(-\Sigma^{i} z)}{r} \cdot \delta(r), \qquad (3.26)$$

где A^i — константа, зависящая от энергии источника; Σ^i — макроскопическое сечение взаимодействия для нейтронов *i*-й энергетической группы.

Значение константы A^i определяется из нормировочного соотношения

$$2\pi \int_{0}^{\infty} r \cdot K_{p}^{i}(z=0,r) \cdot dr = (K_{w}^{i})_{air}, \qquad (3.27)$$

где $(K_w^i)_{air}$ – керма воды в воздухе для нейтронов *i*-й энергетической группы. Из (3.26) и (3.27) получаем следующее окончательное выражение для K_n^i :

$$K_{p}^{i}(z,r) = (K_{w}^{i})_{air} \cdot \frac{\exp(-\Sigma^{i}z)}{2\pi} \cdot \frac{\delta(r)}{r}.$$
(3.28)

Левая часть в нормировочном выражении (3.27) представляет собой суперпозиционный интеграл от компоненты дозового ядра для первичной дозы, который равен (с малой погрешностью) водяной единичный керме, нормированной на флюенс нейтронов iэнергетической группы. Значения кермы для воды рассчитывались в ряде работ (например, в работе [19]) и частично приводятся в приложении в табл. П.6. Значение Σ^{i} в работе [26] определялось из зависимости энергопоглощения от z в центральных ячейках (см. рис. 3.12).

Используя формулу (3.28), распределение первичной компоненты поглощенной дозы в воде для мононаправленного источника с

199

произвольным поперечным сечением можно рассчитать по следующей формуле:

$$D_p(z) = \sum_i \Phi_0^i \cdot (K_w^i)_{air} \cdot \exp(-\Sigma^i z), \qquad (3.29)$$

где $\Phi_0^i - \phi$ люенс первичных нейтронов *i*-й энергетической группы на поверхности водного фантома. Если пучок расходящийся, то в формулу (3.29) включается дополнительный множитель для учета геометрического ослабления пучка.

Результаты численных расчетов дозового ядра ТЛ нейтронов и эмпирические коэффициенты аппроксимационных аналитических выражений в работе [26] оформлены в виде «Библиотеки дозовых ядер» Microsoft Excel. В состав библиотеки среде входят также дополнительные подпрограммы, позволяющие рассчитать дозовые ядра для ТЛ нейтронов с произвольным начальным спектром в диапазоне энергий 0,025 эВ – 14,5 МэВ и эмпирические коэффициенты аппроксимационных аналитических выражений. По запросу в адрес МИФИ библиотека может быть передана заинтересованным пользователям

В приложении (табл. П.8 – П.11) приводятся некоторые примеры выходных данных этой библиотеки.

3. Нейтронно-захватная терапия

3.1. Принцип и история развития

Нейтрон-захватная терапия (H3T) является одним из новых и многообещающих методов лечения онкологических заболеваний. Ее высокая привлекательность состоит в избирательном воздействии непосредственно на клетки злокачественных опухолей. В основе НЗТ лежит способность ядер некоторых химических элементов интенсивно эпитепловые тепловые и нейтроны с образованием поглощать вторичного излучения. Если вещества, содержащие такие изотопы и элементы, как бор-10, литий-6, кадмий, гадолиний, избирательно накопить в опухоли, а затем облучить потоком тепловых или нейтронов, то возможно интенсивное эпитепловых поражение опухолевых клеток при относительно небольшом воздействии на примыкающие к опухоли нормальные ткани. Эта особенность НЗТ позволяет проводить лучевое лечение на те опухоли, которые в настоящее время считаются практически инкурабельными.

H3T B настояшее время исследования И применение сконцентрировались, в основном, на использовании реакции захвата нейтронов ядрами ¹⁰В, имеющей аномально высокое сечение в области тепловых и эпитепловых энергий:

 10 B+ $n \rightarrow ^{7}$ Li(0.84 M \ni B)+ 4 He(1,47 M \ni B)+ γ (0,48 M \ni B). (3.30)

В результате реакции образуются ядра ⁷Li и ⁴He, являющиеся плотноионизирующими частицами с пробегами в ткани в пределах 5 – 10 мкм. Эти пробеги сопоставимы с размерами клетки, в которой реакция. Поэтому происходит ядерная таком при высоком энерговыделении клетка с высокой вероятностью гибнет за счет прямого воздействия на ДНК.

Некоторые исследуют научные группы также возможность применения для H3T препаратов, содержащих ¹⁵⁷Gd. При реакции захвата нейтронов ядром гадолиния 157 Gd $(n,\gamma/e)^{158}$ Gd образуется гаммаизлучение с энергией $E_v = 7,88$ МэВ, электроны Оже с энергией $E_e = =5$ $\div 9$ кэВ и электроны внутренней конверсии с энергией $E_e =$ = 45 ÷ 66 кэВ. Для проведения НЗТ используются реакторы и ускорители, на базе которых создаются специальные каналы и сборки, позволяющие получать интенсивные пучки тепловых и эпитепловых

нейтронов. Первые попытки использования НЗТ на базе реактора на тепловых нейтронах имели место в США в начале 50-х годов 20 века. Однако они все оказались неудачными ввиду неразработанности сопутствующих исследования США технологий. Поэтому по HT3 в продолжительное время были прерваны. Первый положительный опыт применения H3T связан с именем проф. Наtanaka (Япония), который в 1968 г. начал лечить с помощью НЗТ безнадежных пациентов с опухолями мозга. До 1997 г. лечение получили 149 таких больных. При

на

этом 10-летняя выживаемость больных с глиомами 3-4 стадии составила 9,6 %, а в контроле – 0 %. При обеспечении же оптимальных условий для H3T 10-летняя выживаемость достигала 29,2 % [6].

В октябре 1997 г. были начаты клинические исследования НЗТ на базе реактора в г. Петтене (Нидерланды), а несколько позднее на базе Массачусетского института (Бостон, США). В Финляндии, Швеции, Чехии созданы группы, модернизирующие реакторы для целей клинической НЗТ [6]. В настоящее время это направление развивается более чем в 200 лабораториях и 30 научных центрах мира. Расширяется спектр показаний для такой терапии, совершенствуется техника формирования пучков с оптимальным соотношением интенсивностей разных групп нейтронов и гамма-излучения, продолжается интенсивный синтез и отбор новых препаратов, имеющих избирательное накопление в опухоли.

В России имеются научные заделы в реализации НЗТ в МРНЦ РАМН. Первоначально эти исследования проводились на быстром реакторе БР-10 с целью повышения эффективности облучения пучком быстрых нейтронов. Сейчас проведение нейтронной и нейтроннозахватной терапии планируется на строящемся медицинском блоке реактора ВВРц филиала НИФХИ им. Карпова (г. Обнинск)

На реакторе МИФИ в течение нескольких лет функционирует облучательный комплекс, на котором моделируется НЗТ в экспериментах на собаках со спонтанными опухолями. Исследования по НТЗ проводятся также в РНЦ "Курчатовский институт".

Сеголня можно вылелить лва основных направления в исследованиях и практическом применении НЗТ. Первое связано с терапевтическим усилением терапии быстрыми нейтронами, используя реакцию захвата нейтронов бором. Соответственно оно применяется на установках, где генерируются пучки быстрых нейтронов (в основном, ускорители генераторы различные И нейтронов). Ланное это направление будем сокращенно называть БУТБН (борное усиление терапии быстрыми нейтронами).

Второе направление связано с использованием пучков, в которых изначально количество быстрых нейтронов существенно меньше, чем тепловых и эпитепловых нейтронов, т.е. основное воздействие на патологический очаг создается с помощью реакции захвата нейтронов бором. Будем называть это направление НЗТБ.

Под эпитепловыми нейтронами в НТЗ, как правило, понимаются нейтроны с энергиями в интервале 0,5 эВ ÷ 10 кэВ. Нейтроны с энергиями выше 10 кэВ считаются быстрыми. Это направление развивается, главным образом, на базе реакторов на тепловых нейтронах. Однако в последнее время для этих целей начинают модернизацию облучательных установок на базе нейтронных низкоэнергетических генераторов ускорителей. Пока злесь И используется только реакция захвата нейтронов бором-10.

При лечении злокачественных новообразований с помощью H3T особые требования предъявляются к качеству пучка. Под этим понятием здесь понимается соотношение между интенсивностями различных компонент радиационного поля на выходе пучка: фотонами, тепловыми, эпитепловыми и быстрыми нейтронами. Опыт применения HT3 показывает, что желательная величина плотности потока эпитепловых нейтронов должна быть не меньше 10^9 см⁻²·с⁻¹, иначе становится слишком большим время облучения. Быстрые нейтроны для НЗБТ являются нежелательными, поскольку они создают вторичные частицы (главным образом, протоны) с высокими ЛПЭ. Это приводит к высоким дозовым нагрузкам на окружающие опухоль нормальные ткани. Так как совсем избавится от быстрых нейтронов невозможно, то рекомендуется минимизировать их вклад в полную дозу. За предельное значение вклада быстрых нейтронов в полную дозу в настоящее время 2·10⁻¹³ Гр/н/см². Также желательно уменьшать вклад принята доза гамма-излучения в поглощенную дозу до значений не больше, чем 2·10⁻ ¹³ Гр на эпитепловой нейтрон. Если облучаемая мишень находится не на поверхности тела пациента, то для уменьшения повреждения кожных покровов необходимо уменьшить и отношение плотности потока тепловых нейтронов к плотности потока эпитепловых нейтронов.

3.2. Терапевтическое усиление нейтронной терапии с помощью реакции захвата нейтронов на боре

терапии быстрыми нейтронами (ТБН) в Область применения современной ло сих пор ограничена онкологии относительно небольшим локализаний количеством злокачественных новообразований. При облучении этих опухолей быстрые нейтроны демонстрируют важное радиобиологическое преимущество перед у/еизлучением, в то же время не приводя к значительному увеличению повреждения здоровых тканей. Однако потенциал ТБН для других локализаций, учитывая радиологическое преимущество быстрых нейтронов, пока не реализован, ввиду невозможности найти для ТБН терапевтическое окно. Характерный пример – лечение такой опухоли мозга, как многообразная глиобластома.

Неудача в лечении этой опухоли с помощью традиционной фотонной Двухлетняя терапии хорошо документирована. выживаемость наблюдается у менее 10 % пациентов. Несмотря на увеличение фотонной дозы до 90 Гр, локальные рецидивы не прекращаются, что и является наиболее вероятной причиной неудач. В сообщений попытках литературе имеется немало 0 найти терапевтическое окно для лечения многообразной глиобластомы с помошью облучения быстрыми нейтронами. Хотя клиническая эффективность ТБН оказалась в итоге не выше, чем у фотонного облучения, но вскрытия не обнаружили остаточной болезни. Неудача в лечении, таким образом, была связана с превышением толерантных доз для окружающих опухоль нормальных тканей [27, 28]. Исследования показали, что для получения 75 % контроля над этой опухолью достаточно дозы от быстрых нейтронов в 16 Гр, однако приемлемый уровень дозы на нормальные окружающие ткани должен находиться в интервале 11 – 12 Гр. С помощью только одной ТБН этого добиться очень проблематично. Следовательно, чтобы получить терапевтическое окно, требуется дополнительный буст только на одну опухоль. Такой буст, по всей вероятности, возможно создать, используя реакцию захвата нейтронов бором. Эта идея впервые была высказана в работе [29].

Терапевтическое окно непосредственно связано с терапевтическим отношением (TO), под которым понимается отношение полной биологически взвешенной дозы в опухоли в конкретной точке к максимальной биологически взвешенной дозе в нормальной ткани в любой точке мозга.

В настоящее время на многих установках, генерирующих пучки быстрых нейтронов, проводятся исследования по терапевтическому усилению ТБН с помощью реакции захвата нейтрона бором (БНР), [30,31], США Германии, например В Франции. Еще одно потенциальное преимущество БУТБН заключается в том, что его эффективность не держится только на возможности насыщать опухоль необходимым количеством ядер ¹⁰В. Например, пусть какая-нибудь H3T. опухоль, облучаемая с помошью имеет область С жизнеспособными опухолевыми клетками. Такая область обычно обеднена сосудами, поэтому в нее трудно через циркуляцию крови доставить необходимое количество ядер ¹⁰В. Если же применить БУТБН, то быстрые нейтроны создадут большую часть дозы, причем с высокой ОБЭ, независимо от локального распределения ядер ¹⁰В.

Рассмотрим методику и результаты модернизации под БУТБН установки ТБН в госпитале Harper Университета (г. Детройт, США). На этой установке используется циклотрон со сверхпроводящими магнитами и реакция d(48,5)Ве генерации нейтронов. Предварительные исследования показали, что применение БУТБН без модернизации геометрии пучка дает вклад в дозу за счет БНР в пределах только нескольких процентов. Целью модернизации являлось увеличение нейтронов тепловых на терапевтических глубинах. потоков Достижение этой цели возможно двумя путями: модификацией мишени, применяемой для генерации нейтронов [30,32]; использованием замедлителя для понижения средней энергии нейтронов в пучке [31]. Остановимся на последнем.

B качестве замеллителей. которые располагались перед коллиматором, исследовали алюминий, свинец, сталь и вольфрам различной толщины. Наиболее подходящим оказался замедлитель из стали толщиной 25 см. Эксперименты проводили в водном фантоме $30 \times 30 \times 30$ см³ при размере поля 15×15 см². Измерялись распределения плотности потока тепловых поглошенной лозы. нейтронов и микродозиметрических характеристик. В частности, измеряли спектры линейной энергии. Такой спектр представляет поглощенную дозу на единичный логарифмический интервал плотности линейной энергии у в зависимости от логарифма у. На рис. 3.14 показаны такие спектры на глубине 2,5 см для пучка со стальным замедлителем и без него, а на рис. 3.15 - на разных глубинах в водном фантоме для пучка с замедлителем. Из рис. 3.14 видно существенное изменение формы нейтронной компоненты и сильное увеличение относительного вклада фотонной компоненты при введении замедлителя в пучок.



Рис. 3.14. Спектры линейной энергии для пучка без замедлителя (а) и со стальным замедлителем (b), , измеренные микродозиметрическим детектором *TEPC* со стенками из A-150 [31]



Рис. 3.15. Изменение спектра линейной энергии для пучка с замедлителем в зависимости от глубины в водном фантоме. Измерения проводились микродозиметрическим детектором *TEPC* со стенками из A-150 [31]



Рис. 3.16. Спектры линейной энергии для пучка со стальным замедлителем, измеренные микродозиметрическим детектором ТЕРС со стенками из А-150 и из А-150 с добавлением 200 мкг/г ¹⁰В, на глубине 2,5 см в водном фантоме [31]

Относительное усиление ТБН иллюстрируется на рис. 3.16 для концентрации ¹⁰В 200 мкг/г. В табл. 3.5 приводятся гамма-, нейтронная и БНР (бор-нейтронная реакция) компоненты, взвешенные на их ОБЭ для пучка с замедлителем на трех глубинах в водном фантоме. Полученные результаты свидетельствуют, что для предложенной конфигурации облучательной установки можно добиться значения фактора терапевтического усиления ТБН с помощью БНР ~ 1,5.

Таблица 3.5

Поглощенные дозы, взвешенные на ОБЭ (в сГр на мониторную единицу), рассчитанные из спектров, приводимых на рис. 3.13. Концентрация ¹⁰В предполагалась 15 и 55 мкг/г для нормальной ткани мозга и опухоли соответственно. Значения ОБЭ брались равные 1 и 3,2 для гамма- и нейтронной компонент и равные 1,35 и 3,8 для БНР компонент в нормальной ткани мозга и опухоли соответственно [31]

	Дозы, взвен				
Глубина,	F	11	Реакция захвата нейтрона бором (БНР)		Фактор
СМ	тамма-	неитроны			тераневтического
	излучение		Нормальный	Опухоль	усиления
			мозг		
2,5	1,02	4,83	0,35	3,64	1,53
5,0	1,00	3,68	0,31	3,17	1,57
10,0	0,88	2,75	0,13	1,31	1,31

Глубинное распределение флюенса тепловых нейтронов и профиль пучка тепловых нейтронов для поля 20×20 см² на глубине 5 см показаны на рис. 3.17 и рис. 3.18 соответственно. Из последнего рис. 3.18 видно достаточно медленное спадание флюенса за пределами прямой видимости пучка, что свидетельствует о диффузном характере распределения пространственного тепловых нейтронов. Такая особенность распределения имеет важное клиническое значение, так как позволяет захватить в область облучения тепловыми нейтронами микроскопические невидимые метастазы опухоли, нередко инфильтрующие на значительные расстояния от ложа опухоли. Эти метастазы не получают необходимой дозы при традиционной лучевой терапии, потому что находятся вне видимости прямого пучка. В то же время размеры прямого пучка нельзя сильно расширить из-за осложнений в нормальных тканях. Таким образом, при использовании усиления ТБН с помощью БНР за счет поперечной диффузии тепловых нейтронов за геометрические пределы прямого пучка возможно создание необходимой дозы и в этих метастазах.



Рис. 3.17. Глубинное распределение флюенса тепловых нейтронов в водном фантоме для пучка с замедлителем [31]



Рис. 3.18. Профильное распределение флюенса тепловых нейтронов в водном фантоме на глубине 5 см для пучка с замедлителем [31]

В то время как нейтрон-захватная борная терапии, использующая типичные эпитепловые пучки, испытывает трудности с обработкой опухолей из-за глубоко расположенных быстрого ослабления эпитепловых пучков, компонента БНР в рассматриваемом пучке ослабляется существенно медленнее. Представленные в работе [31] данные свидетельствуют, что БНР усиление для пучка с замедлителем составляет почти 50 % на глубине 7 см, что приблизительно равняется глубине средней линии человеческой головы. Однако применение замедлителя сильно снижает мощность дозы. Так биологически взвешенная доза на глубине 2,5 см для использованной мишени равняется 4 сГр/мин, что приводит к относительно долгому времени облучения (~ 1 час). За это время концентрация боросодержащего соединения в опухоли заметно меняется [33]. Новая мишень, предлагаемая в работе [32], поднимет дозу на глубине 2,5 см выше 13 сГр/мин, что позволит получить уже приемлемое время облучения.



GC99 0059

Рис. 3.19. Общий вид гантри нейтронной терапевтической установки в клинике Университета Вашингтона [30]

Другой подход к задаче повышения степени БНР усиления был реализован в работе [30]. Авторы пошли по пути модернизации мишени на нейтронной терапевтической установке в клинике Университета Вашингтона (г. Сиетл, США). Для генерации пучка быстрых нейтронов на этой установке используется циклотрон, ускоряющий протоны до энергии 50,5 МэВ. Общий вид гантри установки показан на рис. 3.19.

Протоны в стандартном варианте падают на толстую бериллиевую мишень (толщина 10,5 мм), теряют в ней примерно 50 % своей энергии и окончательно тормозятся в водяном охладителе с медными стенками. Спектр стандартного пучка, который использовался для терапии быстрыми нейтронами, показан на рис. 3.18. Применение БНР усиления к этому пучку давало эффект ~ 7 % на глубине 6 см для поля 10×10 см² и концентрации ¹⁰В равной 100 мкг/г.

Модифицированная мишень состоит из 5 мм слоя бериллия, 2,5 мм слоя вольфрама и водяного охладителя с медными стенками. Спектр пучка с новой мишенью обогащен низкоэнергетическими нейтронами за счет уменьшения числа нейтронов со средней энергией (рис. 3.20). Высокоэнергетическая часть спектра при этом практически не изменилась. Величина БНР усиления при использовании новой мишени увеличилась в два раза, а для поля 20×20 см² достигла 22 %. Тем не менее, полученное усиление существенно меньше, чем при введении в пучок замедлителя.



Рис. 3.20. Спектры пучков нейтронов для стандартной (——) и модифицированной (– –) мишеней на нейтронной терапевтической установке в клинике Университета Вашингтона [30]

В заключение отметим, что БУТБН может использоваться не только для лечения опухолей мозга. Например, буст с помощью БУТБН можно

создать при лечении рака простаты и др. Однако если традиционная лучевая терапия дает положительные результаты при лечении конкретной опухоли, то вряд ли целесообразно применять такой дорогой и сложный метод как БУТБН.

3.3. Нейтрон-захватная борная терапия на базе реакторов

B настоящее время ряд научных центров мира проводит исследования и опытное применение НЗБТ на базе существующих исследовательских реакторов. В разных странах имеются проекты по созданию специализированных ядерных реакторов применительно к лучевой терапии, но в силу ряда причин они пока не реализованы. Использование для НЗБТ исследовательских реакторов является сегодня, по-видимому, наиболее практичным решением для получения стабильных и достаточных по интенсивности пучков эпитепловых нейтронов. Сложной задачей при такой реализации НЗБТ является получение пучков, свободных от «загрязнений», т.е. с оптимальным соотношением межли интенсивностью разных компонент радиационного поля.

Особенно важно добиться, как отмечалось выше, большого вклада эпитепловых нейтронов в суммарный поток. Это связано с тем, что тепловые нейтроны быстро поглощаются в биологических тканях. Поэтому их воздействие эффективно только для поверхностных новообразований. Если же мишень находится на глубине нескольких сантиметров, то обеспечить требуемую дозу за счет реакции захвата на боре при не превышении толерантных доз на поверхности и в окружающих можно только с помощью тканях эпитепловых нейтронов. Вероятность поглощения этих нейтронов в ткани существенно меньше, чем тепловых. Проходя через биологические ткани, эпитепловые нейтроны на первых сантиметрах пути, в основном, замедляются до тепловых энергий, создавая максимальную плотность потока тепловых нейтронов на глубине 20 – 40 мм.

Второй проблемой является получение достаточно высокой абсолютной величины плотности потока эпитепловых нейтронов ($\phi \ge 10^9$ см⁻²·с⁻¹), ибо в противном случае время облучения превысит разумные пределы. В решении этих сложных задач можно выделить два основных направления: использование конверторов нейтронов; модернизация каналов вывода нейтронов из реактора.

212

Первое сообщение о создании специализированной установки для НЗБТ на реакторе *MITR-II* Массачузеттского Технологического Института, в которой для получения пучка эпитепловых нейтронов был деления. использован появилось конвертер в работе [34]. Многоцелевой исследовательский реактор *MITR-II* мощностью 5 МВт работает 300 дней в году по 24 часа в день. Установка с конвертером деления (УКД) смонтирована на отдельном пучке реактора функционирует независимо от другого оборудования. УКД позволяет эпитепловых нейтронов высокой получать пучок чистоты и разнообразной интенсивности. УКД аппаратурой оснащена лля измерения характеристик пучка, дозовых распределений, оперативного определения содержания бора-10 у пациентов и др. Весь комплекс аппаратуры дает возможность реализовывать план облучения с погрешностью не больше 2 % [35]. Эта установка имеет единственную в США официальную лицензию на клиническое применение НЗБТ для лечения глиобластомы и меланомы.

На рис. 3.21 представлен схематический план УКД. Конвертер деления спроектирован на мощность 250 кВт, но пока сконфигурирован на мощность 83 кВт. Горизонтальный пучок нейтронов от конвертора по специальному защищенному каналу длиной 2,5 м направляется в помещение для облучения. Внутри канала размещены нейтронные фильтры/замедлители из алюминия (81 см), тефлона (13 см), кадмия (0,5 мм), свинцовая защита от гамма-излучения (8 см) и большой конический коллиматор длиной 1,1 м со свинцовыми стенками толщиной 15 см. Затем нейтроны попадают в коллиматор пациента длиной 0,42 м, сделанный из смеси свинца, бора или лития (95 % обогащение ⁶Li). На линии пучка находятся три независимых затвора, первый расположенный которых, ИЗ вблизи активной 30ны, контролирует интенсивность пучка нейтронов, падающих на конвертор.

На рис. 3.22 показаны экспериментальные глубинное и поперечное распределения мощности доз для фотонной и нейтронных компонен полной дозы в водном фантоме при работе конвертора на мощности 83 кВт. Значения доз на малых глубинах близки к расчетным результатам. Отметим также малый вклад в дозу, создаваемый быстрыми нейтронами, и достаточно большие размеры (больше 40 мм) пенумбры (полутени) по сравнению с традиционными методами ЛТ. Анализируя данные, представленные на рис. 3.22, следует учитывать, что основной

вклад в дозу при H3БТ создается за счет реакции поглощения тепловых нейтронов ядрами ¹⁰В, концентрация которых по облучаемому объему и определяет пространственное распределение полной поглощенной дозы.



Рис. 3.21. Схематическое изображение УКД на реакторе MITR-II [36]



Рис. 3.22. Результаты измерения глубинного распределения поглощенной дозы вдоль оси пучка диаметром 16 см (а) и в поперечной плоскости (б) на глубине 2,5 см в водном фантоме 60х60х60 см³ при работе конвертора на мощности 83 кВт: Δ – фотоны; ○ – тепловые нейтроны; ◊ – быстрые нейтроны [36]

3.3.2. Модернизация каналов вывода нейтронов из реактора

Как отмечалось выше, первое успешное применение реакторов как источников тепловых нейтронов для НЗБТ было осуществлено проф. Н. Наtanaka (Япония) в 1968 г. Учитывая неудачный опыт ученых США, усовершенствований OH внес ряд в их методику. Эти усовершенствования, в основном, касались фармакологических И хирургических аспектов лечения. Вместе с тем, предпринимались меры для уменьшения кожной дозы и уменьшения поглощения тепловых нейтронов на пути к опухоли. Для этого проф. Н. Наtanaka вскрывал кожу и череп, по возможности максимально раскрывал объем опухоли и помещал в образовывающуюся полость наполненный воздухом шарик [37]. В конце семидесятых и начале восьмидесятых годов прошлого века последователи проф. H. Hatanaka внесли ряд систему вывола *v*совершенствований в нейтронных пучков. B частности, им удалось уменьшить вклад в дозу от гамма-излучения и увеличить поток эпитепловых нейтронов. Для этого была применена методика смешивания в пучке тепловых и эпитепловых нейтронов [37]. Позднее в Японии начались работы по модернизации реактора KUR специально для целей НЗБТ. На рис. 3.23 демонстрируется по годам количество пациентов, получивших НЗБТ, и реакторы, где проводилось облучение.



Рис. 3.23. Реакторы и число пациентов, получивших НЗБТ (реактор *MIT* находится в США, остальные – в Японии) [37]

В 1994 г. клиническое применение НЗБТ было возобновлено в США на реакторах Массачузеттского Института Технологии (*MIT*) [38] и Брукхевенской Национальной Лаборатории (*BNL*) в Нью-Йорке [39]. В 1999 г. клиническое применение НЗБТ в *BNL* было закрыто, в *MIT* оно продолжалось некоторое время, но затем установка для НЗБТ была переделана под использование конвертора деления [34].

Реактор *BMRR* мощностью 3 MBт [40] был модернизирован в 1988 г. [41] совместными усилиями *BNL/INEEL* (Idaho National Engineering and Environmental Laboratory). При модернизации в конструкцию *ENIF* (эпитепловая нейтронная облучательная установка) был введен оксид алюминия (Al₂O₃) с целью создания пучка эпитепловых нейтронов. Схематическое представление *ENIF* после модернизации показано на
рис. 3.24. Выходной порт пучка размещен на расстоянии 1,9 м от центра активной зоны. На наружной поверхности Al_2O_3 вблизи выходного порта находится слой кадмия для уменьшения компоненты тепловых нейтронов и защита из висмута для уменьшения вклада от гамма-излучения. В 1991 г. была добавлена защита из полиэтилена с висмутом для уменьшения поперечного рассеяния нейтронов и в 1996 г. был сконструирован новый 120 мм коллиматор.



Рис. 3.24. Схематическое представление ENIF на медицинском peaktope BNL (BMRR) [42]

В 1990 г. была проведена модернизация реактора *HFR* мощностью 45 МВт в Петтене (США) [43]. На рис. 3.25 дан эскиз установки *HB*11, сконфигурированной для эпитеплового пучка. Ввиду ограниченности доступа к активной зоне высокой мощности выход пучка расположен на удалении 5 м от центра зоны, поэтому из-за большого расстояния было сложно использовать замедляющий материал, как сделали на реакторе *BMRR*. Вместо этого для модификации спектра нейтронного пучка применили набор фильтров из материалов, имеющих резонансы в сечении рассеяния в «нежелательной» области энергий и, наоборот, «окна» в «желательной» области. В качестве таких материалов были выбраны алюминий, сера, титан, кадмий и аргон с толщинами 15,0, 5, 1, 0,1 и 150 см соответственно. Сконфигурированный таким образом пучок обладает по сравнению с другими установками очень высокой направленностью вперед.



Рис. 3.25. Эскиз установки *HB11* реактора *HFR* в Петтене (США) [42]

Исследовательскую группу по применению НЗБТ для лечения опухолей мозга создали в Финляндии в начале 90-х годов прошлого века. Для этих целей была проведена модернизация 250 кВт реактора *TRIGA II*. Для получения пучка эпитепловых нейтронов использовали патентованный материал, состоящий из AIF₃ (69 %), Al (30 %) и LiF (1 %) [44]. Этот материал был спрессован в блоки, из которых изготовили фильтр толщиной 0,75 м. В результате получился пучок с минимальным вкладом в дозу от быстрых нейтронов и фотонов. На рис. 3.26 показана схема этой установки.



Рис. 3.26. Эпитепловая нейтронная установка на Финском исследовательском реакторе FIR-1 (Финляндия) [42]

На рис. 3.27 приводятся энергетические распределения пучков нейтронов, формируемых на этих реакторах для проведения НЗБТ. Как видно из рисунка, внешне спектры достаточно похожи. Однако если на основе этих спектров провести расчет зависимости ожидаемых биологических эффектов от дозы облучения, то выявляются существенные различия между ними.

Работы по модернизации исследовательских реакторов с целью создания пучков нейтронов для проведения НЗБТ начаты и в России.

Так разработан проект и выполнена значительная часть работ по переделке ниши тепловой колонны реактора ВВРц (ГНЦ ФХИ) для создания нейтронного пучка, удовлетворяющего условиям НЗБТ. Конструкция системы коллимации и фильтрации пучка показана на рис. 3.28 [10]. В качестве основного фильтрующего материала был выбран Fluental, который по составу полностью совпадает с материалом, о патентовании которого сообщается в работе [44] (повидимому это одно и то же). В табл. 3.6 приводятся расчетные характеристики пучка на выходе коллиматора для двух вариантов, различающихся расстоянием основного фильтра от активной зоны (104 и 200 см). Представленные данные свидетельствуют о полном соответствии всех характеристик требования НЗБТ.



Рис. 3.27. Спектры пучков нейтронов на различных установках для проведения НЗБТ [42]



Рис. 3.28. Один из вариантов коллимационной системы нейтронного пучка реактора ВВРц для проведения НЗБТ (верх) и детальное устройство канала вывода пучка (низ) [10]

Величина	φ _{epi}	$D_{\gamma}/\Phi_{\rm epi},$	$D_{\delta.H.}/\Phi_{epi}$,	$\Phi_{\rm T.H.}/\phi_{epi}$
	см ⁻² с ⁻¹	сГр.см ²	сГр∙см ²	
Рекомендуемые	$\geq 10^9$	$\leq 3 \cdot 10^{9}$	$\leq 5 \cdot 10^{-11}$	min
Расчетные для	$3,3.10^{9}$	2,2.10-11	$2,5 \cdot 10^{-11}$	0,09
расстояния 104 см				
Расчетные для	$1,5.10^{9}$	2,3.10-11	$2,5 \cdot 10^{-11}$	0,09
расстояния 200см				

Характеристики нейтронного пучка реактора ВВРц для проведения НЗБТ [10]

Активные исследования по HT3 в конце 90-х годов прошлого века начались на реакторе ИРТ МИФИ. Это водо-водяной реактор бассейнового типа мощностью 2,5 МВт. На касательном канале ГЭК-4 этого реактора был создан облучательный бокс, размеры которого позволили проводить предклинические исследования по НЗБТ с крупными животными. Одновременно с созданием облучательного бокса была проведена реконструкция внутриканальных устройств. В результате реконструкции удалось: получить постоянную плотность потока тепловых нейтронов на выходе ГЭК-4 независимо от диаметра выходного отверстия канала, изменяемого в диапазоне от 30 до 80 мм; уменьшить относительную керму быстрых нейтронов с 1,64·10⁻¹⁰ $c\Gamma p/T.H./cM^2 \cdot c$ до 5,3·10⁻¹¹ сГр/т.н./см²·с при значительно меньшем росте относительной кермы вторичных фотонов до значения 1,4·10⁻¹¹ сГр/т.н./см²·с. Конструкция канала ГЭК-4 после реконструкции показана на рис. 3.29, спектр пучка – на рис. 3.30.



Рис.3.29. Система коллимации и фильтрации канала ГЭК-4 после реконструкции: 1 – графитовый рассеиватель; 2,3,4,5 – свинцовые коллиматоры; 6 – алюминиевый фильтр; 7 – висмутовый фильтр; 8 – алюминиевая труба; 9 – свинцовая вставка; 10 – сменный свинцовый коллиматор; 11 – корпус шиберного устройства (сталь) [45]



Рис.3.30. Энергетическая плотность потока пучков нейтронов на выходе каналов ГЭК-1 (проект) и ГЭК-4 (после реконструкции) реактора ИРТ МИФИ [46]

Очень важная характеристика пучков с точки зрения их применения для НЗБТ получается из результатов расчета пространственного распределения мощности биологически взвешенной дозы внутри тканеэквивалентного фантома. Из этого распределения находятся основные параметры, определяющие качество пучка:

• достижимая глубина (advantage depth – AD) – глубина в фантоме, при которой мощность биологически взвешенной дозы в опухоли становится равной величине наибольшего значения мощности дозы для нормальной ткани;

• терапевтическое отношение (therapeutic ratio – TR), равное отношению мощности лозы в опухоли к максимальной мощности дозы в нормальной ткани;

• мощность дозы на достижимой глубине (advantage depth dose rate – ADDR), как индикатор времени облучения.

На рис. 3.31 показаны оценка параметра AD для пучка нейтронов канала ГЭК-4 и сравнение ее значения с данными для пучка тепловых

нейтронов реактора *MITR-II* Массачузеттского Технологического Института.



Рис. 3.31. Распределение биологически взвешенной мощности дозы по глубине тканеэквивалентного фантома при облучении его пучком нейтронов канала ГЭК-4 реактора ИРТ МИФИ диаметром 6 см [45]. На врезке приведены расчетные данные для пучка тепловых нейтронов реактора *MITR-II* [47]

Полученные после реконструкции канала ГЭК-4 характеристики нейтронного пучка позволили перейти не к клиническим исследованиям НЗБТ из-за недостаточной величины плотности потока эпитепловых нейтронов и высокой относительной дозы от быстрых нейтронов. Этим исследованиям препятствовали также малые размеры существующего облучательного бокса. Поэтому в МИФИ было принято решение провести реконструкцию тепловой колонны реактора выводом пучка тепловых эпитепловых нейтронов с И (c характеристиками, отвечающими всем требованиям НЗБТ) в новый облучательный бокс, оборудованный для приема пациентов.

Конструктивной основой медицинского канала является горизонтальный канал ГЭК-1 графитовой тепловой колонны, которая встроена в бетонный корпус реактора и передним торцом выходит в бассейн, прилегая к корпусу реактора (рис. 3.32). В качестве основного

материала для фильтрации пучка выбран алюминий. Геометрия коллиматоров и фильтров канала ГЭК-1 представлена на рис. 3.33. Детальные расчеты показали, что новый медицинский пучок будет близок к рекомендуемому стандарту НЗБТ (табл. 3.7). На рис. 3.34 показано глубинные распределения терапевтического отношения для разной фильтрации для ГЭК-1 и проводится сравнение с ГЭК-4.



Рис. 3.32. Схема расположения каналов и облучательных боксов на реакторе ИРТ МИФИ [46]



Рис. 3.33. Система коллимации и фильтрации пучка канала ГЭК-1 ИРТ МИФИ [46]

Таблица 3.7

Характеристика пучков каналов ГЭК-1 и ГЭК-4 реактора ИРТ МИФИ

Характеристика	ГЭК-4	ГЭК-1
	(2006 г.)	(проект)
Плотность потока тепловых нейтронов	$6,66 \cdot 10^8$	$1,50.10^9$
(E < 0,5 эВ), нейтрон/см ² /с		
Плотность потока эпитепловых нейтронов	$1,38 \cdot 10^{8}$	$1,30.10^9$
(0,5 эВ < E < 10 эВ), нейтрон/см ² /с	-	-
Доза быстрых нейтронов на эпитепловой нейтрон,	$1,02 \cdot 10^{-11}$	5,90·10 ⁻¹³
Гр·см ² /эпитепловой нейтрон		
Доза быстрых нейтронов на тепловой нейтрон,	$2,12 \cdot 10^{-12}$	$5,00.10^{-13}$
Гр·см ² тепловой нейтрон		
Доза фотонов на тепловой нейтрон,	$2,63 \cdot 10^{-13}$	4,3·10 ⁻¹³
Гр·см ² /тепловой нейтрон		
Доза фотонов на эпитепловой нейтрон,	$1,27 \cdot 10^{-12}$	5,1.10-13
Гр·см ² /эпитепловой нейтрон		



Рис. 3.34. Распределение терапевтического отношения по глубине тканеэквивалентного фантома для пучков облучательной базы НЗБТ реактора ИРТ МИФИ с разной дополнительной фильтрацией из ⁶Li [45]

3.4. Нейтрон-захватная терапия на базе ускорителей

Использование реакторов как источников нейтронов для НЗБТ ограничивается небольшим количеством подходящих реакторов и как правило, этих реакторов от соответствующей удаленностью, медицинской инфраструктуры. Кроме того, размещение исследовательских реакторов в пределах медицинских комплексов проблемами, встречается с серьезными связанными с лицензированием, безопасностью и управлением ректорами. Поэтому в последнее время наблюдается повышенный интерес к разработке для целей НЗБТ нейтронных источников на базе ускорителей. В сочетании с новыми борными препаратами и протоколами, которые позволили бы требования к нейтронов, имеюшим место ослабить потокам в сегодняшней бы практике, источники могли стать такие предпочтительными для клинического применения НЗБТ как рутинной процедуры.

Начало исследованиям в этой области, фактически, было положено в работах [48,49], авторы которых предложили проекты эпитепловых источников нейтронов для НЗБТ на основе низко-энергетических ускорителей ионов. Их идея состояла в использовании для получения нейтронов реакции ${}^{7}\text{Li}(p,n){}^{7}\text{Be}$, но при невысоких энергиях протонов. Порог этой реакции приблизительно 1.88 МэВ. Спектр нейтронов зависит от энергии протонов (рис. 3.35). Нейтроны, образующиеся при падении на литиевую мишень протонов с энергией 2,5 МэВ, имеют максимальную энергию 0,8 МэВ в переднем направлении. Такие нейтроны по сравнению с нейтронами деления требуют значительно фильтрации и замедления, чтобы достичь эпитепловой менышей области энергий. Во многих исследованиях было показано, что качества оптимизированного источника нейтронов спектральные данного типа близки к идеальным и в некоторых аспектах значительно лучше, чем таковые для реакторных источников нейтронов.



Рис. 3.35. Спектр нейтронов реакции ⁷Li(*p*,*n*)⁷Ве при разных начальных энергиях протонов [50]

С другой стороны, производство нейтронов на низко-энергетических ускорителях может оказаться неэффективным в единицах "Число образованных нейтронов/одна заряженная частица, упавшая на мишень". В этом случае для создания необходимой мощности дозы

будет требоваться большой ток, что приведет к выделению большой тепловой мощности в мишени. Таким образом, здесь имеется много взаимосвязанных и взаимоисключающих факторов, которые требуется учесть при оптимизации подобных систем.

В 1994 г., когда уже несколько научных групп проводили исследования по разработке ускорительного источника нейтронов для НЗБТ, был организован специальный семинар для обсуждения этой проблемы [51]. В нем приняли участие ученые из 11 стран, в том числе из США, России, Великобритании, Японии, Германии и др. Вскоре после этого Ускорительная лаборатория МИТ продемонстрировала первый полномасштабный прототип ускорителя протонов или дейтронов с током 4 мА и с литиевой или бериллиевой мишенями, предназначенный для НЗБТ [52]. Поток нейтронов данного ускорителя уже был достаточен для радиобиологических исследований по НЗБТ.

Примерно в то же время ученые Великобритании создали другой вариант ускорителя для исследований по НЗБТ [53]. В предыдущих проектах ось падающего на мишень пучка заряженных частиц совпадала с осью выходящего пучка нейтронов. В этом же ускорителе оси пучков составляют прямой угол между собой (рис. 3.36). Спектр нейтронов, испускаемых в перпендикулярном направлении к пучку протонов, имеет среднюю энергию ниже, чем в переднем направлении.



Рис. 3.36. Геометрия установки для получения пучка эпитепловых нейтронов в работе [53]

В конце 90-х годов ученые США разработали для НЗБТ ускоритель протонов большой мощности с литиевой мишенью, позволяющий получать ток свыше 50 мА [50]. Однако недостаток финансирования помешал полностью завершить проект. Тем не менее многие важные вопросы, связанные, например, с поиском наиболее подходящего замедлителя, были решены. В качестве такого замедлителя-фильтра предложили смесь из фторида лития, фторида алюминия и алюминия. Проходя через такой фильтр, нейтроны приобретают спектр с пиком вблизи верхней границы эпитеплового диапазона энергий. Подобный спектр нейтронов позволяет улучшить терапевтическое отношение по сравнению с реакторными пучками епитепловых нейтронов.

Очень интересную концепцию протонного ускорителя для НЗБТ [54]. Их предложили российские ученые идея заключалась в использовании пучка протонов с энергией, близкой к порогу (1,88 МэВ) реакции ${}^{7}Li(p,n){}^{7}Be$, а конкретно 1,92 МэВ. В таких условиях угловое распределение образующихся нейтронов сильно вытягивается вперед вследствие так называемой "кинематической коллимации". Кроме того, спектр нейтронов становится очень мягким (см. рис. 3.35), поэтому требует небольшого замедления и фильтрации, т.е. потери нейтронов уменьшаются. Противоположный фактор – уменьшение выхода нейтронов вблизи порога реакции. Тем не менее продвижение по этому направлению позволяет надеяться на создание ускорительной системы достаточно дешевой и пригодной для проведения НЗБТ в клинических условиях.

Для подтверждения данного тезиса приведем пример сопоставления важных параметров ускорительных систем для НЗБТ, основных спроектированных на основе разных концептуальных подходов. Такое исследование выполнено в работе [55]. С помощью программы МСNP авторы [55] смоделировали работу ускорителя протонов с энергией 1.95 МэВ для НЗБТ, проект которого был предложен в работе [56]. Геометрия замедления фильтрации пучка, принятая И при моделировании показана на рис. 3.37. Такое же моделирование было проведено и для двух других известных прототипов ускорителя для НЗБТ, но спроектированных на энергию пучка протонов 2,5 МэВ и имеющих другую конфигурацию устройства замедления и фильтрации пучка [57, 58]. Результаты сравнения основных параметров приводятся в табл. 3.8 [55].



Рис. 3.37. Геометрия модели ускорительной системы, исследованной в работе [55]: мишень –9,5 мкм естественного Li; подложка мишени – 0,25 см Cu; замедлитель – 5 см H₂O; защита от тепловых нейтронов – 0,01 см ⁶Li; защита от фотонов – 0,25 см Pb

Таблица 3.8

			ОБЭ-		Полная масса
	ОБЭ-		ADDR	5 мА	системы
Проект	AD	ОБЭ-	(ОБЭ-	Время об-	мишени и
	(см)	AR	cГp/	лучения	фильтрации (кг)
			мА-мин)	(мин)	
YZSK [57]	8,5	4,1	7,9	32	1258
WBGG [58]	9,2	5,0	1,3	190	874
Вблизи порога (1,95	5,9	4,8	7,1	35	159
МэВ) [55]					

Сравнение ускорительных источников нейтронов для НЗБТ

Приведенные в таблице результаты наглядно демонстрируют преимущества системы, использующей особенности работы вблизи порога реакции [55]. Особо следует подчеркнуть экономичность и малый вес системы модификации пучка. Последнее обстоятельство существенно облегчает создание гантри для этой системы.

В заключение отметим, что бельгийская фирма Ion Beam Applications Incorporated в настоящее время заканчивает создание

первого полномасштабного ускорителя протонов с гантри [59] для клинического применения НЗБТ.

3.5. Методы расчета доз в нейтрон-захватной терапии

В настоящее время практическое применение находит пока лишь H3T с использованием реакции захвата на боре. Поэтому рассмотрим методы расчета доз, главным образом, для H3БT.

Ионизирующее излучение, воздействующее на пациента при НЗБТ, является сложным смешанным полем с компонентами, имеющими высокие и низкие ЛПЭ. Соотношение между компонентами зависит от пространственного, спектрального углового И распределения падающих нейтронов, а также от геометрии и элементного состава мишени. При планировании облучения и дозиметрии поле излучения в общем случае делится на четыре первичных дозовых компоненты: доза от тепловых нейтронов, доза от быстрых нейтронов, доза от фотонов и доза ¹⁰В (доза от реакции захвата на ¹⁰В). Доза от тепловых нейтронов D_p создается, в основном, за счет реакции захвата ¹⁴N(*n*,*p*)¹⁴C. Для ткани мозга вклад этой реакции в керму тепловых нейтронов составляет 96 %. Основной вклад в керму быстрых нейтронов D_n вносит упругое рассеяние нейтронов на ядрах водорода ${}^{1}H(n,n'){}^{1}H$. Для ткани мозга взрослого человека этот вклад для нейтронов в энергетическом интервале 600 эВ ÷ 3 МэВ равняется 90 %. Другие нейтронные реакции на ядрах ${}^{12}C$, ${}^{16}O$ и ${}^{12}P$ создают вклад в пределах 4 ÷ 8 %. Фотонная доза *D*_у обусловлена двумя источниками: фотоны "загрязняющие" нейтронный пучок за счет различных реакций захвата нейтронов в мишени и системе коллимирования; фотоны, рождающиеся при реакции захвата водородом ткани 1 H $(n,\gamma)^{2}$ H. Доза $D_{\rm B}$ от реакции на ¹⁰В(*n*, α)⁷Li создается преимущественно тепловыми нейтронами. Она зависит также от микрораспределения борного препарата [60], времени после введения препарата [61] и индивидуальных особенностей пациента [62]. Таким образом, полная доза при НЗТ равна

$$D_{T} = D_{p} + D_{n} + D_{\gamma} + D_{B}.$$
(3.31)

Расчет всех четырех дозовых компонент является значительно более сложной задачей, чем определение доз в традиционной лучевой терапии, которое обычно опирается на полуэмпирические алгоритмы и измерения в водном фантоме. Ввиду большой сложности проблемы ее решение требует строгого рассмотрения транспорта нейтронов в трехмерной геометрии облучения. Поэтому в настоящее время для аккуратного планирования H3БТ, в основном, применяется вероятностный метод Монте-Карло. Вместе с тем, в литературе имеются публикации, посвященные применению для планирования H3БT детерминистских методов, в частности, *S_n*-метода [63,64]. Продолжается также работа по разработке эмпирических алгоритмов для расчета дозы при планировании H3БT [65], однако на сегодня пока еще нет алгоритма, адекватного для клинического применения.

B настояшее время возможности сравнения программного обеспечения для планирования НЗБТ ограничено, фактически, только тремя кодами, которые используются клинически в США и Европе: MacNCTPlan [66], созданный в Массачузеттском Технологическом Институте (США), BNCT rtpe [67] и их приемник SERA [68]. Два последних кода разработаны в Национальной Лаборатории Инженерии и Окружающей Среды (г. Идахо, США). Результаты сравнения результатов планирования для одного клинического теста BNCT, проведенные в работе [69] с использованием кодов MacNCTPlan и BNCT rtpe, показали хорошее согласие между ними. Разнообразные сравнения [70] для задач расчета доз в НЗБТ были выполнены между SERА и известной программой MCNP, которая является расчетным модулем в MacNCTPlan. Они также дали вполне удовлетворительные результаты. В литературе были сообщения о разработке систем планирования НЗТ в Австралии [71], Италии [72], Японии [73] и России [74,75]. Однако о клиническом применении этих систем сообщений пока не имеется.

Системы дозиметрического планирования (СДП) для H3T, как правило, опираются на транспортные программы, проводящие расчет пространственно-энергетических распределений нейтронов и фотонов в конкретной геометрии облучения пациента. Величина поглощенной дозы определяется как сумма поглощенных доз, создаваемых четырьмя первичными компонентами. Значения поглощенной дозы, обычно, аппроксимируются кермой отдельных компонентов поля излучения [76]. Зависимость кермы нейтронов и фотонов от энергии изучалась в ряде работ [77 – 80]. В приложении в табл.....приводятся численные данные по керме нейтронов для отдельных элементов и некоторых биологически важных материалов. На рис. 3.38 показан вклад в нейтронную керму от отдельных элементов, входящих в состав мозга взрослого человека, а на рис. 3.39 – зависимость кермы от энергии нейтронов для реакции на ¹⁰В.



Рис. 3.38. Вклад в нейтронную керму от отдельных элементов, входящих в состав мозга взрослого человека, на основе данных работ [78,79]

Если известны пространственно-энергетические распределения плотности потока нейтронов $\phi_n(\vec{r}, E)$ и фотонов $\phi_{\gamma}(\vec{r}, E)$ в облучаемом объеме, то полная мощность поглощенной дозы (в приближении кермы) определяется из выражения:

$$\dot{D}_{T}(\vec{r},t) = \int dE \cdot \varphi_{\gamma}(\vec{r},E) \left\{ \sum_{i \in Tissue} n_{i}(\vec{r})k_{\gamma,i}(E) + \sum_{j \in Drug} n_{j}(\vec{r},t)k_{\gamma,j}(E) \right\} + \int dE \cdot \varphi_{n}(\vec{r},E) \left\{ \sum_{i \in Tissue} n_{i}(\vec{r})k_{n,i}(E) + \sum_{j \in Drug} n_{j}(\vec{r},t)k_{n,j}(E) \right\}, \quad (3.32)$$

где $n_i(\vec{r})$ – весовая доля *i*-элемента в ткани в окрестности точки \vec{r} ; $n_j(\vec{r},t)$ – весовая доля *j*-элемента, входящего в состав препарата – нейтрон-захватного агента, в окрестности точки \vec{r} в момент времени *t*; $k_{\gamma,i}(E)$ и $k_{n,i}(E)$ – керма фотонов и керма нейтронов для *i*-элемента соответственно.



Рис. 3.39. Зависимость кермы от энергии нейтронов для различных реакций захвата на 10 В при концентрации бора 1 мкг/г ткани [79]

Формулу (3.32) можно преобразовать, выделив в ней постоянную и переменную по времени составляющие [81]:

$$\dot{D}_{T}(\vec{r},t) = \dot{D}_{Tissue}(\vec{r}) + \Delta \dot{D}_{A}(\vec{r},t),$$
 (3.33)

где

$$\dot{D}_{Tissue}(\vec{r}) = \int dE \sum_{i \in Tissue} n_i(\vec{r}) \Big[\phi_{\gamma}(\vec{r}, E) k_{\gamma,i}(E) + \phi_n(\vec{r}, E) k_{n,i}(E) \Big]; (3.34)$$

$$\Delta \dot{D}(\vec{r}, t) = \int dE \sum_{j \in Drug} n_j(\vec{r}, t) \Big[\phi_{\gamma}(\vec{r}, E) k_{\gamma,j}(E) + \phi_n(\vec{r}, E) k_{n,j}(E) \Big].$$
(3.35)

Значения полной дозы определяются интегрированием выражения (3.33) по времени.

Введем дополнительно величину относительного весового содержания в ткани нейтрон-захватного препарата (агента) – $w_A(\vec{r},t)$. Для нее имеет место соотношение:

$$w_A(\vec{r},t) = \sum_{j \in Drug} n_j(\vec{r},t)$$
 (3.36)

234

Концентрация нейтрон-захватных агентов в опухоли и окружающих ее тканях является определяющим параметром для расчета доз при планировании НТЗ. Относительное содержание нейтрон-захватного окружающих тканей препарата в опухоли И ee измеряется экспериментально или рассчитывается с помощью фармокинетических моделей миграции препаратов для различных путей их введения – интратуморальном или внутривенном. Для количественных оценок концентрации Gd в опухоли при интратуморальном способе введения препарата "Дипентаст" в работе [82] на основе диффузионной модели получена следующая формула:

$$w_{A}(r,t) = \frac{C_{0}}{2\rho_{tissue}} \begin{cases} erf(\frac{r+R_{0}}{\sqrt{4Dt}}) - erf(\frac{r-R_{0}}{\sqrt{4Dt}}) + \frac{\sqrt{4Dt}}{r\sqrt{\pi}} \times \\ \times \left(\exp(-\frac{(r+R_{0})^{2}}{4Dt}) - \exp(-\frac{(r-R_{0})^{2}}{4Dt}) \right) \end{cases}, (3.37)$$

где $R_0 = \sqrt[3]{\frac{5V_0}{4\pi}}$; $C_0 = M_0/V_0$; D – коэффициент диффузии; V_0 – объем препарата, см³; M_0 – масса препарата в растворе, г.

Коэффициент диффузии, определенный для препарата "Дипентаст" радиоизотопным методом, оказался равным $D = 0,58 \cdot 10^{-7} \text{ см}^2/\text{с}$. На рис. 3.40 приводятся результаты расчета по формуле (3.37) динамики распределения гадолиния в биологической ткани.

расчет внутривенного введения препарата динамики Для концентрации нейтрон-захватного агента (¹⁰В) проводится на основе камерных моделей фармакокинетики (рис. 3.41) [33,35,83,84]. Пример расчета по такой модели с использованием фармакокинетических коэффициентов. определенных по экспериментальным данным динамики концентрации нейтрон-захватных агентов в биологических тканях и физиологических жидкостях экспериментальных животных [83, 84], показан на рис. 3.42.



Рис. 3.40. Динамика пространственного распределения Gd в ткани для глубины инжекции 2 см, массы препарата Gd-DTPA $M_0 = 0,0137$ г и объема введенного раствора $V_0 = 0,1$ см³ [83]



Рис. 3.41. Камерная модель миграции препарата при внутривенном введении [83]



Рис. 3.42. Временная зависимость концентрация ¹⁰В в крови и опухоли (инфузия препарата ¹⁰ВРА в дозе 350 мг/кг животного в течение 1,5 ч. [83]

Выше отмечалось, что так как разные первичные компоненты дозы имеют разные значения ЛПЭ и, следовательно, разные при НЗТ значения ОБЭ, то международные организации рекомендуют [85,86] регистрировать и публиковать поглощенные дозы отдельно для компонентов. Однако кажлого ИЗ четырех лля внутреннего использования и качественных сравнений характеристик пучков при фильтрации те рекомендации оценке влияния разной же не препятствуют применению так называемой "биологически взвешенной дозы". Хотя по поводу этого термина в литературе (например, [87]) имеются обоснованные возражения (см. ниже) и предлагается термин "взвешенная доза". Эта характеристика D_w определяется суммированием значений четырех первичных дозовых компонент, умноженных на весовые множители. Расчетное выражение имеет вид:

 $D_w = w_{\gamma} \cdot D_{\gamma} + w_n \cdot D_n + w_p \cdot D_p + w_B \cdot D_B$; Гр-экв, (3.38) где w_i – весовые множители; D_i выражены в Гр. Во многих работах множители w_{γ}, w_n, w_p называют коэффициентами относительной биологической эффективности (ОБЭ), а множитель w_B – компаундзависимый фактор (ОБЭ и микрораспределение бора).

Весовые множители, строго говоря, зависят от многих факторов, в том числе и от микродозиметрических распределений. В литературе имеется ряд работ (например, [34,86,89]), в которых предлагаются свои варианты численных значений для этих множителей. В настоящее время условно приняты следующие значения весовых множителей [90]: $w_{\gamma} = 1$; $w_n = 3,2$; $w_p = 3,2$; $w_B = 1,3$ для нормальной ткани и $w_B = 3,8$ для опухоли.

3.6. Базовые расчеты пространственного распределения кермы

определения корректности результатов расчета дозовых Для распределений в различных системах планирования важное значение имеет наличие некоторого базового набора ланных по этим распределениям, полученным с высокой точностью в типичной для облучения. HT3 геометрии Ранее попытки получить набор стандартизованных данных ограничивались геометрией прямоугольных фантомов. Такие данные полезны для тестирования водных транспортных программ, например, реализующих метод Монте-Карло. Однако для тестирования систем дозиметрического планирования больше подходят данные, полученные для более реалистических моделей, таких как фантом Снайдера для головы с его кривыми гетерогенной композицией и соответствующими поверхностями, биологическими материалами. Именно в подобной геометрии были проведены базовые расчеты глубинных распределений мощности кермы для пучков нейтронов разных энергий, падающих на голову модифицированного фантома Снайдера [90]. Расчеты выполнялись методом Монте-Карло по программе MCNP4B. Для пересчета спектров нейтронов и фотонов в керму использовались данные работы [78], а для таких элементов, как ¹⁰B, Na, S, Cl и K керма факторы были рассчитаны авторами [90].

Оригинальный фантом Снайдера для головы [91] состоит из двух эллипсоидов, разделяющих голову на область черепа и область мозга. В модифицированном фантоме добавлена третья область толщиной 5 мм, моделирующая кожу [92]. Приводимые ниже уравнения специфицируют эти области:

$$\left(\frac{x}{6}\right)^2 + \left(\frac{y}{9}\right)^2 + \left(\frac{z-1}{6,5}\right)^2 = 1;$$
(3.39)

$$\left(\frac{x}{6,8}\right)^2 + \left(\frac{y}{9,8}\right)^2 + \left(\frac{z-1}{8,3}\right)^2 = 1;$$
(3.40)

$$\left(\frac{x}{7,3}\right)^2 + \left(\frac{y}{10,3}\right)^2 + \left(\frac{z-1}{8,8}\right)^2 = 1.$$
 (3.41)

На рис. 3.43 показаны поперечные сечения фантома, описываемого уравнениями (3.39) – (3.41).

Дополнительно было сгенерировано три воксельных модели фантома головы для связи с КТ, от которых передаются данные в системы планирования. Все три модели состоят из кубических вокселей со сторонами 16, 8 и 4 мм. Каждый воксель заполнен смесью четырех первичных материалов (воздух, кожа, кость и мозг) с 10 %-ными инкрементами (воздух окружает фантом снаружи). Более подробные детали генерации моделей и заполнения вокселей приводятся в электронной базе данных *EPAPS* [93]. На рис. 3.44 проводится сравнение воксельных моделей с аналитической.



Рис. 3.43. Поперечные сечения модифицированного фантома Снайдера для головы в плоскостях *у* = 0 (слева) и *x* = 0 (справа) [90]



Рис. 3.44. Геометрия облучения фантома головы и сравнение воксельных моделей с аналитической [90]. Ось пучка направлена вдоль оси z на рис. 3.43

Расчет глубинных распределений мощности кермы проведен для моноэнергетических пучков нейтронов с энергиями 0,0253 эВ, 1, 2, 10, 100 и 1000 кэВ и моноэнергетических пучков фотонов с энергиями 0,2, 0,5 1, 2, 5 и 10 МэВ. Кроме того, выполнены расчеты для пучка эпитепловых нейтронов, смешанных с 1 %-ным вкладом быстрых нейтронов (10 кэВ – 2 МэВ) и 10 %-ным вкладом тепловых нейтронов (0,001 – 0,5 эВ). Такой пучок близок по составу нейтронов к клиническим пучкам при НЗБТ. Внутри отдельных энергетических интервалов эпитеплового пучка принимался спектр $\sim 1/E$. В каждом расчете моделировали 50 млн. историй. Статистическая погрешность результатов была меньше 1 % в максимуме распределений. Все пучки имели диаметр равный 10 см и разыгрывались равномерно по площади. Интенсивность всех пучков нормировалась на 10¹⁰ частиц/(см²·с) как для нейтронов, так и для фотонов. Концентрация 10 В в ткани принималась равной 1 мкг/г. Результаты расчетов для отдельных использованием компонент поля аналитической с модели представлены на рис.3.45. При использовании воксельных моделей результаты близки (различие в пределах 2 – 3 %) к аналитической модели только при размере стороны 4 мм (рис. 3.46). Авторами [90] получено также существенное различие в мощности дозы, создаваемой тепловыми нейтронами, при использовании в расчетах модели свободного газа и функций $S(\alpha,\beta)$.



Рис. 3.45. Глубинные распределения мощности кермы, создаваемой тепловыми нейтронами (А), вторичными фотонами (Б), быстрыми нейтронами (В) и реакцией захвата на ¹⁰В (Г), при падении пучков нейтронов разных энергий на модифицированный фантом Снайдера для головы (аналитическое представление) при концентрации ¹⁰В в ткани 1мкг/г [90]

4. Преимущества и ограничения весовых факторов и взвешенной дозы в нейтронной и нейтрон-захватной терапии

Разные виды ЛТ можно классифицировать по количеству основных компонент дозы. Традиционная ЛТ является простейшим случаем, так как первичное и вторичное излучение имеет одинаково низкое ЛПЭ и, соответственно, одинаковую ОБЭ. По этой причине она может называться однокомпонентной. Терапия быстрыми нейтронами (ТБН), с этой точки зрения, является более сложным случаем, так как в пучках быстрых нейтронов всегда имеется загрязнение гамма-излучением (от 3 % и больше). Следовательно, ТБН включает компоненту с высоким ЛПЭ (быстрые нейтроны) и низким ЛПЭ (фотоны), т.е. является двухкомпонентной. Еще более сложный случай – нейтрон-захватная борная терапия (НЗБТ), в которой поглощенная доза состоит из четырех компонент с разными ЛПЭ.



Рис. 3.46. Влияние размера стороны кубического вокселя на глубинное распределение мощности кермы, создаваемой тепловыми нейтронами (а), и процентная разница между разными воксельными моделями и аналитической моделью [90]

. Учитывая громадный опыт, накопленный в лечении онкозаболеваний с помощью традиционной ЛТ, можно понять желание части радиобиологов и радиационных онкологов перенести этот опыт на другие виды лучевой терапии. С этой целью вводятся весовые множители, называемые ОБЭ, понятие биологически взвешенной дозы (или биологически эквивалентной дозы) и единица ее измерения грэйэквивалент (Гр-экв). С помощью таких понятий пытаются адаптировать результаты, полученные в традиционной ЛТ, к другим новым видам лучевой терапии. Рассмотрим обоснованность такой линии, опираясь на работу [86].

4.1. Однокомпонентный случай

B традиционной терапии биологические эффекты прямо Олнако коррелируют поглощенной лозой. применение с фракционирования облучения осложняет проблему. Фоулер [93] прелложил использовать линейноквадратичную молель лля определения биологически эффективной дозы при разных схемах фракционирования. Эта модель основывается на сохранении отношений (α/β), которые рассчитываются из экспериментально полученных данных по определению изоэффекта при разных режимах фракционирования. Главное преимущество такого подхода заключается в независимости этих отношений от уровня наблюдаемого изоэффекта. Согласно этой модели эффект Е определяется следующим образом:

$$E = n(\alpha d + \beta d^2), \qquad (3.42)$$

где *n* – число фракций; *d* – поглощенная доза за фракцию.

Уравнение (3.42) можно переписать в виде:

$$\frac{E}{D} = \alpha + \beta d , \qquad (3.43)$$

где *D* – полная поглощенная доза.

Коэффициент а представляет одинарную поломку и легко находится из кривой 1/D = f(d). Биологически эффективная доза (D_{eff}) определяется в линейно-квадратичной модели как полная доза, требуемая для возникновения специфического эффекта *E* при очень малой дозе за одну фракцию [95]:

$$D_{eff} = \left(1 + \frac{d}{(\alpha/\beta)}\right). \tag{3.44}$$

Однако значения D_{eff} , рассчитанные для разных отношений (α/β), не строго сравнимы. Например, в случае разных поглощенных доз за фракцию, d_1 и d_2 полная D_{eff} сумма двух парциальных толерантных PE₁ и PE₂ равна:

$$D_{eff} = PE_1 + PE_2 = D_1 \left(1 + \frac{d_1}{(\alpha/\beta)} \right) + D_2 \left(1 + \frac{d_2}{(\alpha/\beta)} \right). \quad (3.45)$$

Линейно-квадратичная модель дает направление для сравнения и комбинации разных режимов (схем) фракционирования, но при определенных ограничениях. Главными ограничениями являются применимость к пациентам и неопределенность в значениях отношений (α/β), измеренных в экспериментах с животными и извлеченных из ретроспективного анализа результатов ЛТ пациентов. К сожалению,

они, в основном, проводились до появления современных высоких технологий.

4.2. Двухкомпонентный случай

Быстрые нейтроны как излучение с высоким ЛПЭ имеют ОБЭ значительно превосходящее ОБЭ фотонов. Однако ОБЭ не является постоянной величиной. она изменяется с дозой. выбранным биологическим эффектом И микродозиметрическим спектром в конкретной точке. Кроме того, пучки быстрых нейтронов всегда "загрязнены" фотонами, относительное количество которых изменяется от 3 до 10 % и выше в зависимости от размера поля, глубины в фантоме и расстояния от оси пучка.



Рис. 3.47. Определение ОБЭ для уровня выживания 10 % для *BE*11 клеток человеческой меланомы [96]. Сплошная линия для нейтронов реакции *d*(14)Ве, пунктирная – для 240 кВ рентгеновского излучения

Результаты измерения ОБЭ и микродозиметрических спектров для пучков нейтронов, генерируемых в реакциях от p(4)Ве до p(65)Ве, показывают, что она в зависимости от качества излучения изменяется до 50 % [95] и связана также с выше отмеченными параметрами. В качестве примера на рис. 3.47 демонстрируется оценка ОБЭ для уровня выживания 10 % [96]. В этом случае она равняется 2,97. Однако из рисунка хорошо видно, что при других уровнях выживания, значение ОБЭ будет другое.

На основе таких данных в работе [97] делается вывод, что ОБЭ зависит от поглощенной дозы и может считаться постоянной только

вдоль изодозовых поверхностей. Следовательно, перенос значений толерантных доз для нормальных тканей и критических органов из ТР в ТБН неправомерен. Это обусловлено, в первую очередь тем, что кривые доза-эффект имеют разную форму, и что вероятность репарации после фотон/электронного облучения отличается от таковой после нейтронного облучения. В результате критический орган при ТБН может иметь, например, толерантную дозу равную только 30 % от толерантной дозы при ТР. Это является еще одним аргументом в поддержку утверждения, что нельзя одним параметром описать биологический эффект от различных видов излучения.

Тем не менее, для целей планирования облучения иногда применяется средний весовой фактор τ (равный 3) к поглощенной дозе от гамма-излучения для определения нейтрон-эквивалентной поглощенной дозы от гамма-излучения. Таким образом, полную эффективную дозу определяют как

$$D_E = D_n + D_\gamma / \tau, \qquad (3.46)$$

где D_n – поглощенная доза от нейтронов.

Европейский протокол [85] признает правомерность применения одного параметра только для ежедневных предписаний. В то же время в публикации МКРЕ 29 [98] говорится, что эта величина не должна быть официально утверждаемой. Только полная поглощенная доза D_T и поглощенная доза гамма-излучения (в скобках) являются официально утверждаемыми величинами:

$$D_T = D_n + D_\gamma(D_\gamma). \tag{3.47}$$

4.3. Четырехкомпонентный случай

Как отмечалось выше, при нейтрон-захватной борной терапии существуют четыре отдельные компоненты поглощенной дозы: а) борная доза D_B , обусловленная реакцией ${}^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, в результате которой образуются α частица ион ${}^7\text{Li}$ с пробегами 9 и 5 мкм соответственно; б) доза с высоким ЛПЭ D_p (протоны), обусловленная реакцией ${}^{14}\text{N}(n,p){}^{14}\text{C}$; в) нейтронная доза D_n , обусловленная, в основном, быстрыми и эпитепловыми нейтронами; г) доза от гаммаизлучения D_{γ} , обусловленная как реакцией захвата ${}^{1}\text{H}(n,\gamma){}^2\text{D}$, так и гамма-излучением, содержащимся в самом пучке. Полная поглощенная доза равняется сумме четырех компонент (см. 3.31). Рекомендуется [85, 86] всегда определять и публиковать как полную поглощенную дозу D_T , так и четыре ее компонента. Однако эти компоненты не должны между собой сравниваться и складываться при рассмотрении биологических эффектов. Для рутинной практики и внутренних сравнений допускается применение полной взвешенной дозы (см. (3.38)) как суммы четырех взвешенных компонентов

Рассмотрим слабые места процедуры взвешивания.

• Весовые факторы должны определяться из сравнения результатов расчетов, зависящих от четырех переменных, с измерением четырех дозовых компонент. Учитывая ограниченность экспериментальных данных, можно ожидать достаточно высоких погрешностей в найденных значениях весовых множителей (до 10% и больше).

• Для определения дозы от захвата на боре важно знать микрораспределение бора в организме. Оно же обычно не известно.

•Так как кривые доза-эффект имеют для четырех компонент разную форму, то ОБЭ сильно зависит от поглощенной дозы. Поэтому, чтобы предсказать эффекты вдоль изодозовых поверхностей, должны быть приняты во внимание ОБЭ, изменяющиеся с поглощенной дозой для каждой компоненты. Это, конечно, никогда не делается.

• Конечные биологические эффекты для четырех компонент не подлежат прямому сравнению. Так как механизм взаимодействия при ядерных реакциях и при взаимодействии фотонов различен, невозможно найти единый параметр для прогнозирования конечного биологического эффекта.

• На вероятность ядерных реакций, вызываемых быстрыми, эпитепловыми и тепловыми нейтронами, сильное влияние оказывает спектральное распределение нейтронов. В то же время мировые центры НЗБТ имеют существенно отличающиеся спектры пучков. К тому же спектры меняются с глубиной. Данные эффекты никогда точно не оценивались, что естественно увеличивает неопределенность в значениях взвешивающих коэффициентов.

• Имеют существенное значение и химические свойства препаратов и тип органов и тканей, подвергающихся НЗБТ.

• Взвешивающие факторы, определенные in vitro и в экспериментах на животных, применяются непосредственно к человеку. Это еще больше увеличивает неопределенность в их значениях.

Отмеченные обстоятельства ставят под большое сомнение правомерность использования понятия фотонной эквивалентной дозы единиц, подобных грэй-эквивалент, для прогнозирования результатов в H3БТ.

246

Контрольные вопросы

1. Какие радиобиологические особенности имеет облучение быстрыми нейтронами?

2. Что такое кислородный эффект?

3. Назовите преимущества и недостатки облучения нейтронами по сравнению с облучением гамма-излучением.

4. Сформулируйте требования, предъявляемые к нейтронным облучательным установкам.

5. Опишите способы получения клинических пучков быстрых нейтронов.

6. Каким требования должны удовлетворять материалы, используемые в фантомах для клинической нейтронной дозиметрии?

7. Как проводится преобразование дозовых распределений, измеренных в фантоме, к дозовым распределениям в ткани?

8. Назовите группы фантомных материалов, имеющих близкие дозовые распределения.

9. Опишите основные особенности эмпирической модели тонкого луча нейтронов, основанной на экспериментальных данных.

10. Опишите основные особенности эмпирической модели тонкого луча нейтронов, основанной на расчетных данных.

11. Как аппроксимируются компонента первичных нейтронов и компонента рассеянных нейтронов в дозовом ядре тонкого луча?

12. Опишите принципы нейтрон-захватной терапии.

13. Какие способы применяются для усиления нейтронной терапии с помощью реакции захвата нейтронов бором?

14. На сколько процентов удается усилить в настоящее время терапию быстрыми нейтронами с помощью реакции захвата нейтронов бором?

15. Почему для нейтрон-захватной терапии рекомендуется использовать пучки эпитепловых нейтронов?

16. Какие проблемы имеются в области применения ядерных реакторов для нейтрон-захватной терапии?

17. Какие проблемы имеются в области применения ускорителей для нейтрон-захватной терапии?

18. Опишите основные моменты в модернизации выходных каналов ядерных реакторов для целей нейтрон-захватной терапии.

19. Что такое "достижимая глубина" и "терапевтическое отношение" для клинических пучков нейтронов, используемых для нейтронзахватной терапии, и какие способы существуют для их повышения? 20. Как производится расчет дозовых распределений в нейтронзахватной терапии?

21. Из каких составляющих состоит поглощенная доза в нейтронзахватной терапии?

22. Как проводились базовые (опорные) расчеты доз в нейтронзахватной терапии?

23. Назовите преимущества и ограничения в использовании биологически взвешенной дозы в нейтронной и нейтрон-захватной терапии.

Список литературы

1. Мардынский Ю.С. Место нейтронной терапии в лечении злокачественных новообразований.// Мед. Физ. 2001. № 9. С.37 – 39.

2. A. Wambersie, F. Richard, N. Bretan, "Development of fast netron therapy worldwide: Radiobiological, clinical and technical aspects." Acta oncol., v. 33, p. 261–274, 1994.

3. R.S. Stone, "Neutron therapy and specific ionization." AJR, v. 59, p.771 – 785, 1948.

4. P. Scalliet, "Trouble with neutron." Eur. J. Cancer, v. 27, p. 225 – 230, 1991.

5. E.J. Hall, "Radiobiology for radiologist." Ed.3, Philadelphia, (J.B. Lippincott, 1988).

6. Рабочая группа Совета по науке, технологиям и образованию при президенте Российской Федерации, "Концепция развития ядерной медицины и лучевой терапии на 2008 – 2015 г. (Аналитическая справка). Часть 4.2. Нейтронная и нейтрон-захватная терапия." М.: 2007. С. 15 – 18.

7. E. Bourhis-Martin et al., "Empirical description and Monte Carlo simulation of fast neutron pencil beams as basis of a treatment planning system." Med. Phys., v. 29(8), p. 1670 – 1677, 2002.

8. E. Bourhis-Martin et al., "Validation of a pencil beam model-based treatment planning system for fast neutron therapy." Med. Phys., v. 30(1), p. 21 - 26, 2003.

9. D.T.L. Jones et al., "Neutron fluence and kerma spectra of a p(66)/Be(40) clinical source." Med. Phys., v. 19(5), p, 1286 – 1291 (1992).

10. Клепов А.Н., Кураченко Ю.А., Левченко В.А., Матусевич Е.С. Применение методов математического моделирования в ядерной медицине.// Под ред. Е.С. Матусевича. Обнинск, 2006.

11. International Commission on Radiation Units and Measurements. Report No. 26, "Neutron dosimetry for biology and medicine." (Washington, D.C., 1977).

12. D.R. White, "Tissue substitutes in experimental radiation physics." Med. Phys., v. 5(6), p, 467 – 479, 1978.

13. N.A. Frigerio, R.F. Coley, M.J. Sampson, Phys. Med. Biol. v.17, p. 792, 1972.

14. L.J. Goodman, Health Phys., v. 16, p. 763, 1969.

15. S.W. Alderson et al., Am. J. Roentgenol., v. 87, p. 185, 1962.

16. R. Schmidt, A. Hess, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., v. 8, p. 1511, 1982.

17. F.W. Hensley, J. Rassow, A. Temme, "Tissue equivalence in clinical neutron dosimetry: Comparison of dose distribution in nine tissue substitutes for a d(14)Be neutron beam." Med. Phys., v. 12(3), p. 350 – 356, 1985.

18. M. Awschalom, I. Rosenberg, R.K. Haken, "Scaling neutron absorbed dose distributions from one medium to another." Med. Phys., v. 10(4), p. 436 - 443, 1983.

19. M.B. Chadwick et al., "A consistent set of neutron kerma coefficients from thermal to 150 MeV for biologically important materials." Med. Phys., v. 26 (6), p. 974 – 991, 1999.

20. M. Awschalom, I. Rosenberg, A. Mravea, Med. Phys., v. 10, p. 395, 1983.

21. International Commission on Radiation Units and Measurements. Report No. 23, "Report of task group on reference man." Pergamon, New York, 1975.

22. J.B. Smathers et al., Med. Phys., v. 4, p. 74, 1977.

23. W. Baumhoer, "Rechnergestutzte bestrahlungsplannung fur tumortherapiemit schnellen an der essener neutronentherapie – Anlage CIRCE." Strahlentherapie, v. 159, p. 411 - 421, 1982.

24. P. Meissner, "A pencil model for calculation of neutron and photon absorbed dose of d(14)Be – neutrons." In "Proceedings of the World Congress of medical physics and biomedical engineering," edited by W. Bleifeld, D. Harder et al. (Hamburg, Germany, 1982).

25. J.J. Broerse, B.J.Mijnheer, J.R. Williams, "European protocol for neutron dosimetry for external beam therapy," Br. J. Radiol. v. 54, p. 882 – 898, 1981.

26. Моисеев А.Н, Климанов В.А. Дозовое распределение в цилиндрическом водном фантоме от тонкого луча нейтронов для 28 групп энергий в диапазоне 0 – 14,5 МэВ.// Медицинская физика, 2008, № , С. 25 – 34.

27. G.E. Laramore et al., "Fast neutron and mixed (netron/photon) beam teletherapy for grade III and IV astrocytomaa." Cancer, v. 42, p. 96 – 106, 1978.

28. M.Catterall et al.,"Fast neutron compared with megavoltage x-rays in the treatment of patient with supratentrial gliobalastomas: a controlled pilot study." Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., v. 6, p. 261 – 266, 1980.

29. F.M. Waterman et al., "The use of 10 B to enhance the tumor dose in fast-neutron therapy." Phys. Med. Biol., v. 23, p. 592 – 602, 1978.

30. D.W. Nigg et al., "Modification of the University of Washington Neutron Radiotherapy Facility for optimization of neutron capture enhancement fast neutron therapy." Med. Phys., v. 27, p. 359 – 367, 2000.

31. J. Burmeister et al., "Boron neutron capture enhancement of fast neutron radiotherapy utilizing a moderated fast neutron beam." Med. Phys., v. 32(3), p. 666 - 672, 2005.

32. R.L. Maugham et al., "Progress towards boron neutron capture enhancement of fast neutron therapy at Harper Hospital Neutron Therapy Facility." In: "*Frontiers in Neutron Capture Therapy*," edited by M.F. Hawthorne et al., v. 1, p. 703 – 708 (Plenum, New York, 2001).

33. W.S. Kiger III, M.R. Palmer, K. J. Riley et al., "A pharmakinetic model for the concentration of 10 B in blood after boronophenylalanne-fructose administration in humans." Radiat. Res., v. 155, p. 611 – 618, 2001.

34. O.K. Harling et al., "The fission converter-based epithermal neutron irradiation facility at the Massachusetts Institute of TechnologyReactor." Nucl. Sci. Eng., v. 140, p. 223 – 240, 2002.

35. W.S. Kiger III et al.,"Pharamacokinetic modeling for boronopherylalanine-fructose in human patient with glioma and metastatic melanoma." J. Neuro-Oncol., v. 62, p. 171–186, 2003.

36. K.J. Riley, P.J. Binns, O.K. Harling, "A state-of-art epithermal neutron irradiation facility for neutron capture therapy." Phys. Med. Biol., v. 49, p. 3725 – 3735, 2004.

37. Y. Nakagawa, "President's Adress. Boron neutron capture therapy in Japan-from past to the future." In: Advances in neutron capture therapy 2006. Proceeding of 12th International Congress on Neutron Capture Therapy.

38. P.M. Busse et al., "A critical examination of the results from the Harvard-MIT NCT program phase I clinical trial of neutron capture therapy for intracranial disease." J. Neuro-Oncology, v. 62, p. 111-121, 2003.

39. A.Z. Diaz, "Assessment of results from the phase I/II boron neutron capture therapy trials at the Brookhaven National Laboratory from a clinicians point of view." J. Neuro-Oncology, v. 62, p. 101-109, 2003.

40. J. Godel, Ed., "Description of facilities and mechanical components, Medical Research Reactor (MRR)." BNL-600, 1960.

41. F.J. Wheeler et al., "Reactor physics design for the Brookhaven Medical Research Reactor Epithermal Neutron source." *In: Neutron Beam Design, Development, and Performance for Neutron Capture Therapy, edited by O.K. Harling et al.*, p. 83 – 95 (Plenum, New York, 1990).

42. F.J. Wheeler et al., "Boron neutron capture therapy (BNCT): Implication of neutron beam and boron compound characteristics." Med. Phys., v. 26 (7), p.1237 – 1244, 1999.

43. P. Watkins, "Design of the epithermal neutron beam using the code MCNP." *In: Proceedings of the CLINCT workshop.*" *Edited by I. Auterinen and M. Kallio* (Helsinki, 1994).

44. I. Auterinen, P. Hiismaki, "Design of an epithermal neutron beam for TRIGA reactor in Otaniemi." In: [43].

45. Зайцев К.Н. и др. Разработка технологии нейтрон-захватной терапии злокачественных опухолей и проведение предклинических исследований на ядерном реакторе МИФИ.// Инженерная физика, 2007, № 2. С. 122 – 140.

46. Зайцев К.Н. и др. Оценка качества нейтронных пучков проектируемой базы нейтрон-захватной терапии на ядерном реакторе ИРТ МИФИ. В сборнике научных трудов научной сессии МИФИ-2008. Т. 3. С. 30 – 32.

47. K. Harling et al., "User center for neutron capture therapy research." Report on ISNCT-11, 2004.

48. C. Wang, T.E. Blue, R. Gahbauer, "A neutronic study of an accelerator-based neutron irradiation facility for boron neutron capture therapy." Nuclear Technology, v. 84, p. 93 - 107, 1989.

49. G.L. Brownell, J.E. Kirsch, J. Kehayas, "Accelerator production of epithermal neutron capture therapy." In: *Proceedings of the second international symposium on neutron capture therapy*, (Tokyo, Japan, 1985).

50. D.L. Bleuel et al., "Designing accelerator-based epithermal neutron beams for for boron neutron capture therapy." Med. Phys., V. 25(9), p. 1725 – 1734, 1998.

51. Proceedings of the First international workshop on accelerator-based neutron sources for boron neutron capture therapy. Ed. D.W. Nigg, CONF-940976, Idaho National Engineering Laboratory, 1994.

52. R.E. Klinkowstein et al., "Operation of a high-current tandem electrostatic accelerator for boron neutron capture therapy." In: *Advances in neutron capture therapy*. v.1, p. 522, Elsevier, (Amsterdam, 1997).

53. D.A. Allen, T.D. Beyon, "A design accelerator-based epithermal neutron beams for BCNT." Phys. Med. Biol., v. 40, p. 807 – 821, 1995.

54. V.N. Kononov et al., "Accelerator-based intense and directed neutron source for BCNT." In: [52], p. 528.

55. C.L. Lee et al., "A Monte Carlo dosimetry-based evaluation of the ${}^{7}Li(n,p){}^{7}Be$ reaction near threshold for accelerator boron neutron capture therapy." Med. Phys., v. 27(1), p. 192 – 199, 2000.

56. C.L. Lee, "The design of intense accelerator-based epithermal neutron beam prototype for BCNT using near-threshold reaction." Ph.D. dissertation, Massachusetts Institute of Technology, 1998.

57. J.C. Yanch et al., "Accelerator-based epithermal neutron beam design for neutron capture therapy." Med. Phys., V. 19, p. 709 – 721, 1992.

58. J.E. Woollard et al., "Evaluation of moderator assemblies for use in accelerator for boron neutron capture therapy." Nucl. Technol., v. 123, p. 320 - 333, 1998.

59. F. Stichelbaut, E. Forton, Y. Jongen, "Design of a beam shaping assembly for an accelerator-based BNCT system." In: [37], p. 308 – 311.

60. J.A. Coderre at al. "Derivations of relative biological effectiveness for the high-let radiations produced during boron neutron capture irradiations of the 9Lgliosarcoma *in vitro* and *in vivo*." Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., v. 27, p. 1121–1129, 1993.

61. G.M. Morris et al., "Central nervous system tolerance to boron neutron capture with p-boronophenylalanine." Br. J. Cancer, v. 76, p. 1623 – 1629, 1997.

62. W.S. Kiger III et al., "A pharmakinetic model for the concentration of 10 B in blood following BPA-f administration in humans." In [32], p. 249 – 256.

63. D.W. Nigg et al. "Demonstration of three-dimensional deterministic radiation transport theory dose distribution analysis for boron capture therapy." Med. Phys., v. 18, p. 43 - 53, 1991.

64. D.T. Ingersoll et al., "Comparison of TORT and MCNP dose calculations for BNCT treatment planning." In "Advances in Neutron Capture Therapy," edited by B. Larsson, J. Crawford, R. Weinreich, v. 1, p. 95 – 99 (Elsevier, Amsterdam, 1997).

65. C.P. Raaijmakers et al., "A fast and accurate treatment planning method for boron neutron capture therapy." Radiother. Oncol., v. 46, p. 321 - 332, 1998.

66. R. Zamenhof et al., "Monte Carlo-based treatment planning for boron neutron capture therapy using custom designed models automatically
generated from CT data." Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., v. 35, p. 383-397, 1996.

67. D.W. Nigg et al., "Computational dosimetry and treatment planning for boron neutron capture therapy." J. Neuro-Oncol., v. 33, p. 93 - 104, 1997.

68. D.E. Wessol et al., "SERA: Simulation environment for radiotherapy applications user's manual version 1B0." (Montana State University, 1999.

69. T. Goorley et al., "A comparison of two treatment planning programs: BNCT rtpe and MacNCTPlan." In [32], p. 207 – 212.

70. J.R. Albritton, "Analysis of SERA treatment planning system and its use in boron neutron capture synovectomy." M.S. thesis, Massachusetts Institute of Technology, 2001.

71. S.A. Wallace, B.J. Allen, J.N. Mathur, "Monte Carlo neutron photon treatment planning calculations: Modeling from CT scans with variable voxel size." In "*Cancer Neutron Capture Therapy*," edited by Y. Mishina, p. 295 – 302 (Plenum, New York, 1996).

72. N. Cerullo, G. Daquino, " 'CARONTE,' A treatment planning system based on real boron distribution and MCNP-4A code: Result and discussion." In [32], p. 225 – 230.

73. H. Kumada et al., "Development of patient setting system for BCNT at JRR-4." In: "*Proceedings of the 9th international Symposium on Neutron Capture Therapy for Cancer,*" p. 281 – 282 (Osaka, Japan, 2000).

74. Шейно И.Н., Кулаков В.Н., Хохлов В.Ф. Разработка систем планирования в дозсаплиментарной лучевой терапии рака.// Российский биотерапевтический журнал, Т. 4(1), 2005.

75. Зайцев К.Н. и дрСистемы дозиметрического планирования для нейтрон-захватной терапии злокачественных опухолей – современное состояние и тенденции. В сб. "Научная сессия МИФИ. Т. 5, 2006.

76. A.B. Chilton, J.K. Shultis, R.E. Faw, "*Principles of Radiation Shielding*," (Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1984).

77. ICRU 46, "Photon, electron, proton and neutron interaction data for body tissues," International Commission on Radiation Units and Measurements, (Bethesda, MD, 1992).

78. ICRU 63, "Nuclear data for neutron and proton radiotherapy and for radiation protection, (Bethesda, MD, 2000).

79. M.B. Chadwick et al., "A consistent set of neutron kerma coefficients from thermal to 150 MeV for biologically important materials." Med. Phys., v. 26 (6), p. 974 – 991, 1999.

80. I.N. Sheino, Dose-supplementary therapy of malignant tumors." In *"Advances in Neutron Capture Therapy,"* Proceedings of the 12th International Congress on Neutron Capture Therapy," (Japan, 2006).

81. Шейно И.Н., Хохлов В.Ф., Кулаков В.Н., Зайцев К.Н. Разработка методов оценки дозовых распределений при лучевой терапии на основе фармакинетических моделей." В сб.: "*Научная сессия МИФИ*." Т. 5, М., 2003, МИФИ.

82. V.N. Kulakov et al., "Experimental pharmakokinetic studies of Gd and ¹⁰B-containing compounds at the MEPhI reactor." 11-th World Congress on Neutron Capture Therapy, Abstracts (Boston, USA, 2004).

83. Зайцев К.Н. и др. Определение ¹⁰В и Gd в биологических тканях нейтронно-активационными методами.// Российский биотерапевтический журнал. Т. 4 (1), 2005.

84. J.J. Broerse et al. "European protocol for neutron dosimetry of external beam therapy." Br. J. Radiol., v. 54, p. 882 – 898, 1981.

85. A.Wambersie et al., "Dose and volume specification for reporting NCT: An ICRU-IAEA initiative."Current Status of Neutron Capture Therapy, Report No. IAEA-TECDOC-1223, p. 9 – 10, 2001.

86. J. Rassow et al., "Advantage and limitations of weightings factor and weighted dose quantities and their units in boron neutron capture therapy." Med. Phys., v. 31 (5), p. 1128 – 1134, 2004.

87. J.A. Coderre, G.M. Morris, "The radiation biology of boron neutron capture therapy." Radiat. Res., v. 151, p. 1 - 8, 1999.

88. O.K. Harling, K.J. Riley, "A critical assessment of NCT beams from fission reactor." In "Reseach and development in neutron capture therapy." Monduzzi Editore, p. 159 – 162, 2002.

89. J.T. Goorley, W.S. Kiger, R.G. Zamenhof, "Reference dosimetry calculations for neutron capture therapy with comparison of analytical and voxel models." Med. Phys., v. 29 (2), p. 145 – 156, 2002.

90. W.S. Snyder et al., "Estimates for absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom." J. Nucl. Med. Suppl., v. 3, p. 47, 1969

91. O.K. Harling et al., "Head phantoms for neutron capture therapy." Med. Phys., v. 22, p. 579 – 583, 1995.

92. See EPAPS Document No. MPHYA-29-0092201 for supporting materials for paper [64]. This document may be retrieved via EPAPS homepage (<u>http://www.aip.org/pubservs/epaps.html</u>).

93. J.F.Fowler, "Review: Total doses in fractionated radiotherapy – implications of new radiobiological data." Int. J. Radiat. Biol., v. 46, p. 103 – 120, 1984.

94. E.J. Hall, " Radiobiology for Radiologist." 4th ed. (Lippincott, Philadelphia, 1994).

95. C. Streffer, D. van Beuningen, G. Berthold (personal communucation). Cited according to J. Rassow, "TLD-300 ltntenjrs for separate measurement of total and gamma absorbed dose distribution of single, multiple, and moving-field neutron treatment." In: "Advances in Dosimetry for Fast Neutrons and Heavy Charged Particles for Therapy Applications." P. 141–173 (IAEA, Technical Report Series, 1984).

96. F. Zywietz et al., "A biological and microdosimetric intercomparison of 14 MeV d-T and 6 MeV cyclotron neutrons." Int. J. Radiat. Biol., v. 42, p. 223 – 228, 1982.

97. ICRU Report No.29, "Dose specification for reporting external beam therapy with photons and electrons." Washington D.C., 1978.

Глава 4. Брахитерапия

1. Особенности брахитерапии

Термин «брахитерапия» используется для описания специального (ЛT), вида лучевой терапии при котором облучение мишени проводится с короткого расстояния с помощью небольших герметично vпакованных источников. В России этот вид лучевой терапии часто называют еще «контактной лучевой терапией». Вообще говоря, российский вариант лучше подходит для описания специфики данного способа лучевого лечения, однако в международной практике И литературе закрепился термин «брахитерапия», и мы в этом учебном пособии будем его придерживаться. При проведении брахитерапии источники либо размещаются в непосредственной близости от опухоли, либо вводятся непосредственно в опухоль, либо перемещаются в область опухоли с помошью специальных инструментов (аппликаторов), которые предварительно вводятся в полости внутри тела паниента.

Брахитерапия применяется как единственный способ лучевого лечения, например, в случае ранних стадий рака простаты и молочной железы, так и в сочетании с дистанционной терапией. В последнем случае ее используют как "бустовое" (англ. boost) облучение (гинекологические опухоли, поздние стадии рака простаты, опухоли головы и шеи). После хирургического удаления самой опухоли брахитерапия может применяться для лучевой обработки ложа опухоли с целью подавления возможных метастазов. В последнее время брахитерапию начали включать в процесс лечения некоторых сосудистых заболеваний.

Физическое преимущество брахитерапии перед дистанционным облучением заключается в улучшении дозового распределения. Из-за быстрого спада дозы при удалении от небольших по размерам (почти точечных) источников можно подвести более высокую дозу к опухоли при одновременном непревышении толерантных доз на окружающие ткани по сравнению с дистанционной терапией. В отличие от хирургии брахитерапия не связана с удалением тканей, что приводит к лучшим косметическим результатам. Недостатком брахитерапии является то, что дозовое распределение, в принципе, не может быть однородным, поэтому она применяется только для относительно небольших, хорошо

локализованных опухолей. В типичном радиотерапевтическом отделении курс радиотерапии получают 10 – 20 % пациентов.

2. Классификация брахитерапии

Отдельные варианты брахитерапии можно классифицировать по различным критериям, в частности, по типу и продолжительности облучения, способу введения источников в пациента, техники загрузке источников, мощности дозы в мишени и др. Такая классификация имеет значение не только как медицинская терминология, но и как основание для выбора конкретных источников. Некоторые из этих вариантов представлены в табл. 4.1–4.4 [1].

Таблица 4.1

Тип имплантации	Описание			
Внутриполостная	Источники вводятся в полости тела ближе к объему			
	опухоли			
Внутритканевая	Источники хирургическим путем имплантируются в			
	объем опухоли			
Поверхностная	Источники размещаются перед тканью, которую			
	необходимо облучить			
Внутрипросветная	Источники вводятся в просвет сосуда (протоки,			
	бронха, пищевода)			
Интраоперативная	Источники имплантируются в объем мишени во время			
	операции			
Внутрисосудистая	Источник помещается внутри артериального сосуда			

Различные типы имплантации в брахитерапии

Таблица 4.2

Классификация по продолжительности облучения

Тип имплантации	Описание			
Временная (непостоянная)	Предписанное значение дозы создается за короткое время, после чего источники удаляются			
Постоянная	Предписанное значение дозы создается пока источник полностью не распадется			

Таблица 4.3

Способ введения	Описание
«Горячее введение»	Аппликатор, с предварительно помещенными в него источниками, вводится во время сеанса в пациента
Послевведение (англ. Afterloading)	Сначала в мишень помещается аппликатор, источники загружаются в него позднее либо ручным способом, либо дистанционно автоматически

Классификация по способу введения источников

Таблица 4.4

Классификация по мощности дозы

Мощность дозы	Численное значение мощности дозы в Гр/ч		
Низкая мощность дозы (англ. LDR)	Между 0,4 и 2		
Средняя мощность дозы (англ. <i>MDR</i>)	Между 2 и 12		
Высокая мощность дозы (англ. <i>HDR</i>)	Выше, чем 12		

На практике постоянная имплантация применяется для ЛТ рака простаты, головы, шеи и легких. Для уменьшения облучения людей, находящихся в близком контакте с пациентами, источники для постоянной имплантации должны быть низкоэнергетическими и иметь небольшой период полураспада. В настоящее время для этого обычно используются источники ¹²⁵ I и ¹⁰³ Pd.

Сеанс облучения при использовании временной имплантации продолжается от нескольких минут, когда применяется техника афтелодинга с высокой мощностью дозы, до нескольких дней при облучении с низкой мощностью дозы. В этом случае важное значение имеют меры по уменьшению облучения персонала.

При внутритканевой брахитерапии источники с помощью специальных игл и катетеров небольшого диаметра вводятся в ткань, поэтому они также должны иметь небольшие размеры. Этот вид брахитерапии применяется для ЛТ рака простаты, молочной железы, опухолей головы и шеи.

При внутриполостной брахитерапии источники помещаются в специальные аппликаторы, которые предварительно вводятся в полости

тела, близко примыкающие к мишени. Конструкция таких аппликаторов зависит от локализации опухоли. После окончания сеанса облучения аппликаторы удаляются.

«Горячее введение» источников в настоящее время по понятным причинам используется редко. В основном оно ограничено областью постоянной имплантации. Для других видов брахитерапии промышленность выпускает достаточный набор автоматизированных установок, позволяющих реализовать режим афтелодинга.

Биологическая эффективность брахитерапии существенно зависит от мощности дозы, создаваемой в мишени во время облучения. Современные аппараты для *HDR* облучения позволяют набрать требуемую суммарную дозу в мишени за минуты. В то же время большая часть клинического опыта применения брахитерапии была получены в классическом режиме LDR при $\dot{D} \approx 45\,$ сГр/ч. В последние было усилий приложено для лесятилетия много изучения биологического эффекта при облучении с высокой мощностью дозы (HDR), одной из целей которого являлось определение дозового биологического эквивалента HDR по отношению к LDR. Дело в том. высоких мощностях дозы теряется преимущество что при в нормальных тканей репарационном процессе по сравнению с опухолевыми, присущее режиму LDR. Поэтому появилась потребность во фракционировании режима *HDR*, что привело к разработке метода облучения с «импульсной мощностью дозы» (PDR). В этом режиме полное время облучения становится примерно таким же, как и в режиме LDR, т.е. 40 - 80 часов. При этом источники вводятся в пациента на минуты в течении каждого часа облучения, создавая высокую мгновенную мощность дозы. В результате полученная в течение часа доза оказывается равной дозе, получаемой за это же время в непрерывном режиме *LDR*. Биологическая эквивалентность режимов PDR и LDR была продемонстрирована в девяностые годы в ряде работ, например [2, 3].

3. Источники ионизирующего излучения для брахитерапии

Как правило, источники для брахитерапии помещаются в капсулы, которые, придавая источникам необходимую герметичность и жесткость, поглощают также α- и β-частицы в тех случаях, когда они

образуются при радиоактивном распаде. «Полезное» излучение, испускаемое такими источниками, включает:

• гамма-излучение, представляющее обычно наиболее важную компоненту эмиссии;

• характеристическое излучение, образующееся в случаях захвата электронов или в событиях внутренней конверсии электронов;

• характеристическое излучение, образующееся в капсуле источника;

• тормозное излучение, образующееся в источнике и его капсуле.

Ниже рассматриваются наиболее важные, с точки зрения клинического применения, источники для брахитерапии.

3.1. Физические характеристики и конструктивные особенности источников

Из полутора десятков радионуклидов, которые применялись в брахитерапии за ее историю, в настоящее время активно используются только шесть. К таковым относятся 60 Co, 137 Cs, 192 Ir, 125 I, 103 Pd, 90 Sr/ 90 It. Относительно редко применяются радионуклиды 198 Au, 106 Ru и 252 Cf. Использование 226 Ra и 222 Rn практически прекращено по соображениям радиационной безопасности, но длинная история их применения оказывает влияние на современные концепции брахитерапии. Некоторые физические характеристики первой группы радионуклидов приведены в табл. 4.5 [1].

Сделаем несколько замечаний по табл. 4.5. Включенные в таблицу Γ_{AKR} И **Л** представляют собой константу величины мощности воздушной кермы и константу мощности дозы соответственно (подробнее см. ниже). Данные по средней энергии фотонов и слоям половинного ослабления (СПО) являются приближенными, так как они зависят от конструкции источников. Значения Г_{АКР} и Лотносятся к моделям точечных изотропных источников и их применение для расчета дозы от низкоэнергетических источников ¹²⁵I и ¹⁰³Pd могло бы привести к заметным погрешностям по причине зависимости значений Γ_{AKR} И Лот конструкции действующих реальных источников. Поэтому для этих изотопов они в таблице не приводятся.

Изотоп	Средняя энергия фотонов, МэВ	СПО, мм Рb	Период полураспада	Γ_{AKR} , $\underline{\mathrm{MK}\Gamma\mathrm{p}\cdot\mathrm{m}^2}$ $\overline{\mathrm{\Gamma}\mathrm{b}\mathrm{k}\cdot\mathrm{y}}$	$\frac{\Lambda,}{\frac{c\Gamma p \cdot q^{-1}}{c\Gamma p \cdot cm^2 \cdot q^{-1}}}$
Co-60	1,25	11	5,26 года	309	1,11
Cs-137	0,66	6,5	30 лет	77,3	1,11
Au-198	0,41	2,5	2,7 дня	56,2	1,13
Ir-192	0,38	3,0	73,8 дня	108	1,12
I-125	0,028	0,02	60 дней	_	_
Pd-103	0,021	0,01	17 дней	-	—

Характеристики некоторых радионуклидов, используемых в брахитерании

Источники в зависимости от специфики применения изготовляют в форме игл, трубок, гранул, проволоки, таблеток. Обычно они имеют двойные капсулы. По энергии испускаемых фотонов их обычно делят на высокоэнергетические и низкоэнергетические.

3.1.1. Высокоэнергетические источники

К высокоэнергетическим источникам относят:

²²⁶Ra Ралий-226: первым был изотопом, который начал контактного облучения. имеет использоваться лля Он период полураспада 1620 лет (T_{1/2}) и испускает фотоны с энергией от 0,05 до 2,4 МэВ со средней энергией 0,8 МэВ без фильтрации (0,83 МэВ после фильтра из платины толщиной 0,5 мм). Обычно²²⁶Ra в виде сульфата радия помещается в герметичные ячейки из золотой фольги длиной 1 см и в диаметре 1 мм. Толщина фольги 0,1 – 0,2 мм. Эти ячейки, в свою помещаются в платиновые цилиндрические оболочки. очерель. Источники изготовляются в форме трубок и иголок различной длины и активности. Типичная трубка имеет толщину стенки оболочки 0,5 мм, длину 22 мм, активную длину 15 мм и содержит от 0,5 до 25 мг радия.

Радон-222: ²²²Rn является газом, образующимся в результате распада радия. Период полураспада ²²²Rn 3,83 дня и средняя энергия фотонов 1,2 МэВ. Радон герметически капсулируется в золотые гранулы, которые использовали для постоянной имплантации.

Цезий-137: ¹³⁷Cs образуется как продукт деления урана и является сейчас, фактически, заменителем радия в отношении средней энергии фотонов и $T_{1/2}$ (см табл. 4.5). Современные источники ¹³⁷Cs широко

ЛТ используются лля внутриполостной гинекологических новообразований. Радиоактивный злокачественных материал стеклянные микросферы. которые представляют запекается в меньшую опасность точки значительно с зрения выхода радиоактивности наружу, чем газ радон в радиевых трубках. Микросферы упаковывают в цилиндрические или сферические капсулы из нержавеющей стали. Современные источники ¹³⁷Сs делаются либо в виде цилиндров внешним диаметром 2,65 мм, длиной около 20 мм и активной частью длины между 14 и 20 мм, либо в виде бусин внешним диаметром 25 мм и активным стеклянным сердечником диаметром 1,5 MM.

Кобальт-60: ⁶⁰Со образуется при реакции захвата теплового нейтрона изотопом ⁵⁹Со. Он имеет относительно короткий $T_{1/2}$, высокую удельную активность и при распаде испускает два фотона с энергиями 1,17 и 1,33 МэВ. Кобальтовые источники обычно изготовляются в виде проволоки или шариков, помещенных в капсулу из платино-иридиевого сплава или нержавеющей стали. Кобальтовые трубки и иглы использовались, в основном, в шестидесятые и семидесятые годы. В некоторых центрах сферические таблетки из металлического кобальта применяются для внутриполостной ЛТ и в настоящее время.

Иридий-192: ¹⁹²Ir имеет сложный спектр гамма-излучения со средней энергией 0,38 МэВ. Этот источник наиболее широко применяется для временной внутритканевой имплантации. Из-за относительно низкой энергии иридиевые источники требуют более слабого экранирования для защиты персонала. В Европе они используется в виде проволочек с иридиево-платиновой сердцевиной, заключенной в оболочки из платины. В США этот источник предлагается также в виде гранул 0,5 мм диаметром и 3 мм длиной. В центре гранул расположен цилиндрический сердечник из 192 Ir. находящийся внутри оболочки из нержавеющей стали или платины. Гранулы упаковываются в нейлоновые трубочки 0,8 мм диаметром с расстоянием между центрами гранул 0,5 или 1,0 см. И проволочки, и трубочки очень удобны для техники афтелодинга и их можно нарезать необходимой длины для каждого катетера.

Золото-198: ¹⁹⁸ Аи имеет короткий $T_{1/2}$ и относительно низкую энергию фотонов (см. табл. 4.5). Благодаря этим свойствам он заменил на долгие годы источники с ²²² Rn, пока не появились на рынке источники с ¹²⁵ I. Источники с ¹⁹⁸ Аи выпускаются в виде гранул с платиновой оболочкой. Типичный размер гранулы – длина 2,2 мм и

диаметр 0,8 мм. Источники применяются для внутритканевой постоянной имплантации.

3.1.2. Низкоэнергетические источники

В настоящее время промышленность выпускает для брахитерапии следующие низкоэнергетические источники:

Йод-125: ¹²⁵I испускает сложный спектр фотонов, состоящий из срелней энергией гамма-излучения 0.028 co МэВ и характеристического излучения с максимальной энергией 0,0355 МэВ. Источники c ^{125}I выпускаются в виде герметичных гранул цилиндрической формы. Фирмы предлагают разные конструкции этих источников, имеющие, однако, одинаковые наружные размеры – длина 4.5 мм, диаметр 0.8 мм. Наибольшее распространение получила модель "Oncura 6711", конструкция которой приводится на рис. 4.1.



Рис. 4.1. Конструкция источника с¹²⁵І фирмы Nycomed (модель 6711) [4]

¹²⁵I, в основном, используется для постоянной имплантации при ЛТ рака простаты, легких и щитовидной железы, а также для временной имплантации при ЛТ меланомы глаза. Преимущество этого радионуклида перед радоном и золотом заключается в более подходящем $T_{1/2}$, удобстве хранения и низкой энергии излучения, требующей более слабой защиты источников.

Палладий-103: ¹⁰³Pd испускает характеристическое излучение с энергиями от 20 до 23 кэВ и имеет более короткий, чем ¹²⁵I период полураспада (см. табл.4.5). ¹⁰³Pd является конкурентом ¹²⁵I в области ЛТ с постоянной имплантацией, имея некоторое преимущество перед последним в отношении более быстрого набора дозы. С другой стороны, имплантации ¹⁰³Pd более чувствительны к ошибкам в позиционировании источников из-за меньшей проникающей

263

способности излучения. Источники с 103 Pd имеют конструкцию, похожую на гранулы с 125 I (рис. 4.2).



Рис.4.2. Конструкция источника с ¹⁰³Pd (модель 200) фирмы Theragenic Corp. [4,6]

3.1.3. Новые перспективные источники

Из новых перспективных для брахитерапии источников, производство которых отрабатывается промышленностью, отметим два нуклида:

Цезий-131: ¹³¹Сѕ испускает фотонное излучение со средней энергией 31 кэВ и имеет $T_{1/2}$ равный 9 дням. ¹³¹Сѕ является одним из новых перспективных нуклидов для постоянной имплантации. Он сочетает более высокую энергию ¹²⁵I, с более быстрым набором дозы ¹⁰³Pd. Гранулы с ¹³¹Сѕ появились на рынке сравнительно недавно, они имеют примерно такие же внешнюю форму и размеры как и гранулы с ¹²⁵I.

Иттербий-169: ¹⁶⁹Yt имеет среднюю энергию испускаемых фотонов 90 кэВ и $T_{1/2}$ равный 31 дню. Интерес к иттербию для использования в брахитерапии возник еще в девяностых годах прошлого столетия [5]. Средняя энергия ¹⁶⁹Yt попадает в такой район комптоновского рассеяния фотонов в ткани, в котором отношение энергии рассеянных квантов к энергии первичных квантов почти достигает максимума. Поэтому источники с ¹⁶⁹Yt могут создать более высокую дозу в удаленных от источника точках, чем такие традиционные для брахитерапии источники с ¹³⁷Cs и ¹⁹²Ir. Эта особенность является преимуществом при облучении гинекологических злокачественных новообразований. В то же время необходимая радиационная защита от ¹⁶⁹Yt будет значительно проще.

3.2. Спецификация источников ү-излучения

Протоколы спецификации источников в брахитерапии подвергаются постоянным эволюционным изменениям. Однако устаревшие понятия и величины еще используются и некоторыми производителями и в некоторых старых системах дозиметрического планирования. Поэтому, уделяя в настоящем разделе основное внимание современному подходу, мы рассмотрим также вопросы перехода от одних понятий и единиц к другим, используя рекомендации работы [1]. Полное описание процедуры перехода можно найти в работе [7].

В ранних рекомендациях единица для измерения силы (мощности) источника в брахитерапии основывалась на массе радия, которая использовалась для определения единицы активности кюри (Ки):

1 г радия = 1 Ки = $3,7 \times 10^{10}$ распадов/с. (4.1) Современные более точные измерения дают для активности 1 г радия-226 значение $3,655 \times 10^{10}$ распадов/с.

Хотя единица Ки является измеряемой физической величиной, ее нелегко применить к измерению силы источника в брахитерапии, так как дозовое распределение вокруг капсулированного источника зависит от поглощения и рассеяния фотонов в стенках капсулы. Поэтому для них более подходящей является величина, которую можно было бы измерять снаружи источника.

Мощность ссылочной воздушной кермы. В настоящее время МКРЕ рекомендует для спецификации источников использовать понятие «мощность ссылочной воздушной кермы» (англ. reference air-kerma rate) – $(\dot{K}_{air}(d_{ref}))_{air}$, которая определяется как мощность воздушной кермы в воздухе на ссылочном (фиксированном) расстоянии d_{ref} один метр, скорректированная на ослабление и рассеяние [8].

Для игл, трубок и других твердых источников отрезок прямой, соединяющий центр источника и ссылочную точку (точку дозирования) должен составлять прямой угол с длинной осью источника. В СИ единицей мощности ссылочной воздушной кермы является Гр/с, но на практике более удобными единицами являются мкГр/час для LDR источников и мкГр/с или мГр/час для HDR источников.

Сила воздушной кермы. ААРМ рекомендует специфицировать фотонные источники в терминах «сила воздушной кермы» (англ. air-kerma strength) – S_K . Эта величина определяется [9] как произведение

мощности воздушной кермы «в свободном пространстве» на квадрат расстояния между точкой измерения и центром источника (*d*):

$$S_{K} = (\dot{K}_{air}(d))_{air} \cdot d^{2}.$$
(4.2)

Соотношение между $(\dot{K}_{air}(d_{ref}))_{air}$ и S_K будет следующим:

$$S_{K} = (\dot{K}_{air}(d_{ref}))_{air} \cdot d_{ref}^{2}, \qquad (4.3)$$

где d_{ref} – ссылочное расстояние, на котором определяется $(\dot{K}_{air}(d_{ref}))_{air}$ (1 м).

Из выражения (4.3) очевидно, что численные значения силы источника независимо от того, выражены они через мощность ссылочной воздушной кермы или через силу воздушной кермы идентичны. Разница между ними только в размерности единиц, в которых они выражаются. Если мощность ссылочной воздушной кермы источника равна 1 мкГр·час⁻¹, то его сила, выраженная в силе воздушной кермы, будет равна 1 мкГр·м²·ч⁻¹. Для последней единицы в работе [10] рекомендуется использовать краткое обозначение

 $1 U = M\kappa \Gamma p \cdot M^2 \cdot q^{-1} = 1,0 c \Gamma p \cdot c M^2 \cdot q^{-1}$ (4.4)

Другие альтернативные понятия, которые были введены для спецификации силы источника, но в настоящее время не рекомендуются для применения, – «эквивалентная (кажущаяся) активность» (англ. apparent activity) и «миллиграмм-эквивалент радия». В прошлом для измерения силы источника использовалось также понятие «мощность экспозиции».

Мощность экспозиции. Мощность экспозиции \dot{X}_p в точке *P* в воздухе на расстоянии *d* от источника была первоначальным параметром при спецификации источников для брахитерапии. Она определяется следующим образом:

$$\dot{X} = \frac{\mathbf{A} \cdot \Gamma_x}{d^2},\tag{4.5}$$

где А – активность источника (в Ки); Γ_x – константа мощности экспозиции (в Р·м²·Ки·ч⁻¹).

Рекомендуемая сейчас концепция основана на понятии воздушной кермы в воздухе – $(\dot{K}_{air}(d))_{air}$. Значение этой величины в точке *P* в воздухе на расстоянии *d* от источника определяется по формуле

$$(\dot{K}_{air}(d))_{air} = \frac{A_{app} \cdot \Gamma_{AKR}}{d^2}, \qquad (4.6)$$

где A_{app} – эквивалентная активность; Γ_{AKR} – постоянная мощности воздушной кермы, связанная с Γ_x следующим соотношением:

$$\Gamma_{AKR} = \frac{\Gamma_x \cdot 0.883 \cdot 10^{-2} \Gamma p/4}{3.7 \cdot 10^{10} \text{ Б/Kи}} = 236 \frac{\text{мк}\Gamma p/P}{\Gamma \text{Бк/Ku}} \Gamma_x, \qquad (4.7)$$

где Γ_x выражено в ($P \cdot M^2 \cdot K H^{-1} \cdot H^{-1}$) и Γ_{AKR} в (мк $\Gamma p \cdot M^2 \cdot \Gamma K K^{-1} \cdot H^{-1}$).

Эквивалентная активность. Эквивалентная активность A_{app} в брахитерапии для данного источника определяется как активность такого гипотетического нефильтрованного источника того же радионуклида, который дает такую же мощность воздушной кермы в воздухе на ссылочном расстоянии (обычно 1 м) от центра источника вдоль перпендикуляра к его длинной оси. В СИ единицей измерения эквивалентной активности является беккерель (1 Бк = 1 c⁻¹).

3.3. Спецификация источников β-излучения

Рекомендованной величиной для спецификации β-источников является мощность ссылочной поглощенной дозы в воде на ссылочном расстоянии от источника. Ссылочные расстояния для разных видов источников отличаются и находятся в интервале от 0,5 до 2 мм от источника.

4. Расчет дозовых распределений в брахитерапии

Расчет дозовых распределений в большинстве современных систем дозиметрического планирования брахитерапии основан на так называемом формализме (или алгоритме) Рабочей группы № 43 Американской ассоциации медицинских физиков (англ. ААРМ TG-43) [10]. Иногда этот формализм называют еще модульным методом.

В то же время существуют другие более ранние методы расчета, которые еще используются на практике, особенно для расчета доз от таких источников, как 226 Ra, 137 Cs, 198 Au. Эти методы также удобны для выполнения быстрых проверочных расчетов и оценок. Поэтому, уделяя в этом разделе основное внимание алгоритму TG-43, мы также дадим краткое описание других подходов.

4.1. Принцип суперпозиции

Расчеты дозовых распределений от источников в брахитерапии в настоящее время базируются на принципе суперпозиции, т.е. полная доза (или мощность дозы) в данной точке от группы источников равна сумме доз, создаваемых в этой точке каждым источником группы или

$$D(x, y, z) = \sum_{i=1,\dots,n} D_i(x, y, z),$$
(4.8)

где D_i – дозовый вклад от *i*-го источника.

Принцип суперпозиции предполагает, что доза в расчетной точке от конкретного источника не зависит от присутствия других источников. В реальности это допущение является только аппроксимацией. Точность «эффекта ланного допущения, или так называемого взаимного влияния источников» (англ. interseed effect), зависит от средней энергии, количества источников и расстояния между ними, а также от размеров оболочек источников. Лля гранул с низкоэнергетическими нуклидами ¹²⁵I и ¹⁰³Pd, используемых для постоянной имплантации, оказалось, что это допущение приводит к недооценке дозы на несколько процентов [11,12]. Похожий эффект был получен при внутрисосудистой брахитерапии с использованием высокоэнергетических β-источников для точек, локализованных в пределах 2 мм от центра источников [13]. Для высокоэнергетичных источников, таких как ¹³⁷Cs и ¹⁹²Ir, эффект взаимного влияния источников пренебрежимо мал.

Если принцип суперпозиции выполняется (или можно пренебречь погрешностью, вносимой таким допущением), то проблема дозовых расчетов в брахитерапии сводится к расчету пространственного распределения дозы от одиночного источника. Как только такое распределение получено, то его можно табулировать и далее использовать табличные данные для ручных или компьютерных расчетов.

268

4.2. Формализм TG-43

4.2.1. Точечный источник в TG-43

Понятие точечного источника в брахитерапии используется очень широко, хотя в большинстве случаев реальные источники являются в большей или меньшей степени протяженными, и переход к модели аппроксимацию. точечного источника представляет Эта аппроксимация удобна, в первую очередь, по причине существенного упрощения определения координат расчетной точки относительно источника. Как правило, расчеты дозы ведутся в двумерной цилиндрической системе координат, т.е. положение расчетной точки определяется значениями (r, θ) (рис. 4.3), где r – расстояние между источником и расчетной точкой, θ – угол между продольной осью источника и прямой, соединяющей источник и расчетную точку. Частным случаем точечного источника является точечный изотропный источник, который с равной вероятностью испускает излучение по всем направлениям.



Рис. 4.3. Геометрия определения мощности воздушной кермы и мощности поглощенной дозы для точечного источника

Рассмотрим вначале точечный источник фотонов, находящийся в воздухе (см. рис. 4.3) и имеющий силу воздушной кермы S_k . В соответствии с алгоритмом TG-43 мощность воздушной кермы в точке (r, θ) равна:

$$K_{air}(r,\theta) = S_k \frac{G(r,\theta)}{G(1\,\mathrm{cm},90^\circ)} = S_k / r^2, \qquad (4.9)$$

где $G(r, \theta)$ – геометрический фактор.

Геометрический фактор, в общем случае, учитывает изменение относительной дозы, обусловленное пространственным распределением активности внутри источника. Для точечного источника он упрощается до $G(r,\theta) = 1/r^2$, в общем же случае он может быть рассчитан через интегрирование закона обратных квадратов по всей активности источника внутри его капсулы.

Если теперь точечный источник будет находиться в среде (воде или ткани), то мощность поглощенной дозы на расстоянии 1 см от него равна

$$\dot{D}(1 \operatorname{cm}, \theta) = \Lambda \cdot K_{air}(r, \theta) = \Lambda \cdot S_k, \qquad (4.10)$$

где Λ – константа мощности дозы в единицах сГр·ч⁻¹·U⁻¹.

Константа мощности дозы, в общем случае, определяется как отношение мощности дозы в воде на расстоянии 1 см вдоль поперечной оси источника на единицу силы воздушной кермы источника в воде, т.е.

$$\Lambda = D(r_0, \theta_0) / S_k \,. \tag{4.11}$$

Константа мощности дозы включает эффект геометрии источника, пространственного распределения активности внутри капсулы источника, самопоглощение внутри источника и рассеяние фотонов в окружающей источник воде.

В соответствии с алгоритмом TG-43 мощность дозы от точечного источника на расстоянии *r* в воде равна:

$$\dot{D}(r,\theta) = S_k \cdot \Lambda \cdot g(r) \cdot \frac{1}{r^2}, \qquad (4.12)$$

где g(r) – радиальная дозовая функция.

Радиальная дозовая функция учитывает влияние поглощения и рассеяния излучения в воде.

4.2.2. Протяженный цилиндрически симметричный источник в TG-43

Модель протяженного цилиндрически симметричного источника особенностям соответствует большинства хорошо источников, используемых брахитерапии. Именно для В этой модели И разрабатывался формализм TG-43, когда выяснилось, что старые алгоритмы мало пригодны для расчета дозы от новых видов источников с радионуклидами 192 Ir, 125 I и 103 Pd из-за сложного спектра их излучения.

270

Частным случаем модели, когда можно пренебречь самопоглощением излучения в источнике, является понятие линейного источника.

Пусть такой линейный источник находится в «свободном пространстве» (как приближение – в воздухе) (рис. 4.4). В соответствии с формализмом TG-43 мощность воздушной кермы в точке (r, θ) для цилиндрически симметричного источника равна:

$$K_{air}(r,\theta) = S_k \frac{G(r,\theta)}{G(1\,\mathrm{cm},90^\circ)}.$$
(4.13)



Рис. 4.4. Геометрия расчета мощности воздушной кермы для линейного источника

Геометрический фактор *G*(*r*,θ) для линейного источника имеет простое аналитическое выражение:

$$G(r,\theta) = \beta/(r \cdot \sin\theta). \tag{4.14}$$

Отсюда

$$K_{air}(r,\theta) = S_k \frac{\beta}{\beta_0 \cdot r \cdot \sin \theta},$$
(4.15)

где β и β_0 – величины углов, под которыми виден линейный источник из точек (r, θ) и (1см,90°) соответственно (см. рис. 4.4).

В общем случае, когда протяженный цилиндрически симметричный источник находится в среде (рис. 4.5), то мощность дозы в среде (воде или ткани) в алгоритме TG-43 рассчитывается по формуле

$$\dot{D}(r,\theta) = S_k \cdot \Lambda \cdot g(r) \cdot \frac{G(r,\theta)}{G(1cm,90^\circ)} \cdot F(r,\theta), \qquad (4.16)$$

где $F(r, \theta)$ – функция анизотропии источника.

Функция $F(r, \theta)$ учитывает изменение величины дозы, обусловленное изменением в конструкции стенок оболочки и самопоглощением в

источнике, при перемещении расчетной точки с поперечной оси ($r,\theta = 90^{\circ}$) в положение (r,θ). Эта функция включает и влияние поглощения и рассеяния в среде.



Рис. 4.5. Геометрия расчета мощности дозы в среде от цилиндрически симметричного источника

Таким образом, для расчета мощности поглощенной дозы в соответствии с формализмом TG-43 необходимо иметь численные значения величин S_k , Λ , $G(r,\theta)$, g(r) и $F(r,\theta)$. Они зависят как от используемого радионуклида, так и ОТ конструкции источника. Значения величин получают в настоящее ЭТИХ время или экспериментально, или расчетом с помощью метода Монте-Карло.

4.3. Традиционные методы расчета мощности дозы в брахитерапии

Будем называть традиционными те методы расчета пространственных дозовых распределений, которые были разработаны до появления формализма *TG*-43. Эти методы используются в старых системах планирования и, кроме того, они более удобны для проверочных ручных расчетов.

272

Рассмотрим метод расчета мощности дозы, основанный на знании воздушной кермы в воздухе, придерживаясь изложения, данного в работе [1].

Пусть известна эффективная активность источника A_{app} и постоянная мощности воздушной кермы Γ_{AKR} , тогда мощность воздушной кермы в воздухе $(\dot{K}_{air})_{air}$ на расстоянии d от источника рассчитывается по формуле (4.6). Следующий шаг – расчет мощности воздушной кермы в воде $(\dot{K}_{air})_w$ на том же расстоянии d между источником и расчетной точкой.

Для источников, испускающих фотоны с энергиями близкими или большими средней энергии ¹⁹²Ir, отношение $(\dot{K}_{air})_w / (\dot{K}_{air})_{air}$ является медленно изменяющейся функцией расстояния d и может быть достаточно точно аппроксимировано полиномом третьего или четвертого порядка M(d). Отсюда



$$(\dot{K}_{air})_w = (\dot{K}_{air})_{air} \cdot M(d).$$
(4.17)



Полином M(d) учитывает поглощение и рассеяние излучения в воде. На рис. 4.6 показана его зависимость от расстояния для источников с ¹⁹² Ir и ¹³⁷Cs [15].

С первого взгляда может показаться, что радиальная дозовая функция g(r) в формализме TG-43 и поправка на поглощение и рассеяние в воде M(d) идентичны. Однако это не так. Функция g(r)

нормируется на расстоянии 1 см, в то время как поправка M(d) нормируется на нулевом расстоянии.

Мощность водяной кермы в воде связана с воздушной кермой в воде через отношение массовых коэффициентов передачи энергии:

$$(\dot{K}_w)_w = (\dot{K}_{air})_w \cdot \left(\frac{\mu_{tr}}{\rho}\right)_{air}^w.$$
(4.18)

Для большинства используемых в брахитерапии нуклидов с энергией выше 200 кэВ отношение массовых коэффициентов передачи энергии очень близко к 1,11. Для низкоэнергетических нуклидов таких, как ¹²⁵I и ¹⁰³Pd это отношение близко к 1,01.

Мощность поглощенной дозы в воде на расстоянии *d* от источника равна:

$$\dot{D}_{w} = (\dot{K}_{w})_{w} \times (1 - g),$$
 (4.19)

где g - доля от переданной энергии, которая уносится тормозным излучением. В брахитерапии этот эффект обычно игнорируется, так как для применяемых здесь радионуклидов величина g < 0.3 %.

Окончательно уравнение (4.18) может быть записано как:

$$\dot{D}_{w}(d) = (K_{air})_{air} \cdot M(d) \cdot (\mu_{tr} / \rho)_{air}^{w} \cdot (1 - g).$$
(4.20)

Если источник калибруют в единицах мощности воздушной кермы в воздухе на расстоянии d_{ref} , то на расстоянии d значение $(\dot{K}_{air}(d))_{air}$ будет равно

$$(\dot{K}_{air}(d))_{air} = (\dot{K}_{air}(d_{ref}))_{air} \cdot \left(\frac{d_{ref}}{d}\right)^2.$$
(4.21)

Для определения мощности дозы в воде можно использовать выражение:

$$\dot{D}_w(d) = (K_{air}(d_{ref}))_{air} \cdot M(d) \cdot (\mu_{tr} / \rho)_{air}^w \cdot (1 - g) \cdot \left(\frac{d_{ref}}{d}\right)^2. \quad (4.22)$$

В некоторых устаревших руководствах и системах планирования для расчета мощности дозы в воде (ткани) от точечного источника применяется следующая формула:

$$\dot{D}(r,\theta) = \mathbf{A}_{app} \cdot \Gamma_x \cdot f_{med} \cdot \frac{T(r)}{r^2} \cdot \overline{\phi}_{an}(\theta), \qquad (4.23)$$

где T(r) – фактор ослабления гамма-излучения нуклида в воде (ткани), учитывающий и ослабление, и рассеяние излучения; $\overline{\phi}_{an}$ – фактор

анизотропии; $f_{med} = 0,876 \cdot (\overline{\mu}_{en} / \rho)_{air}^{w}$. Усреднение величин проводится по спектру излучения радионуклида.

Для лучшего понимания различия между формализмом TG-43 и традиционным подходом полезно переписать выражение (4.23) для точечного изотропного источника в другом виде и сравнить с формулой (4.12), выделяя члены, имеющие одинаковый физический смысл:

$$\dot{D}(r,\theta) = \left[A_{app} \cdot \Gamma_x \cdot f\right] \cdot \left[\left(\frac{\mu_{en}}{\rho}\right)_{air}^w \cdot T(1 \text{ cm})\right] \cdot \left[\frac{T(r)}{T(1 \text{ cm})}\right] \cdot \frac{1}{r^2} , \quad (4.24)$$

где f = 0,876 сГр/Р.

Сравнение формул показывает, что выражение в первых квадратных скобках формулы (4.24) играет в формуле (4.12) роль S_k , во вторых квадратных скобках – роль Λ , и в третьих – g(r).

Интересно сравнить относительное изменение мощности поглощенной дозы в воде в зависимости от расстояния до точечных источников с законом обратных квадратов. Такое сравнение приведенона рис. 4.7 для точечных источников ⁶⁰Co, ²²⁶Ra, ¹³⁷Cs, ¹⁹⁸Au, ¹⁹² Ir и ¹²⁵ I. Сравнение данных показывает, что на расстояниях ≤ 6 см относительные изменения мощности дозы для ²²⁶Ra, ⁶⁰Co и ¹³⁷Cs практически совпадают между собой и идут немного ниже закона обратных квадратов. Зависимости же для ¹⁹²Ir и ¹⁹⁸Au фактически совпадают с этим законом вплоть до расстояний ≤ 6 см. И только пространственное распределение дозы для ¹²⁵І заметно отклоняется от закона обратных квадратов вследствие повышенного ослабления в воде.



Рис. 4.7. Сравнение пространственных распределений относительной дозы для точечных источников ⁶⁰Co, ²²⁶Ra, ¹³⁷Cs, ¹⁹⁸Au, ¹⁹²Ir, ¹²⁵I и закона обратных квадратов [16, 17]

4.3.2. Линейный источник

Расчет дозового распределения от линейного источника (ЛИ) можно выполнить, представляя последний как суперпозицию точечных источников (рис. 4.8). Рассмотрим ниже три варианта: а) упрощенный случай – ЛИ без капсулы (нефильтрованный источник) в воздухе; б) более сложный случай – ЛИ в капсуле (фильтрованный источник) в воздухе; в) типовой случай – ЛИ в капсуле в воде.

Нефильтрованный линейный источник в воздухе. Геометрия такой задачи представлена на рис. 4.8 Мощность воздушной кермы в воздухе рассчитывается из выражения:

$$(K_{air})_{air} = \frac{\mathbf{A} \cdot \Gamma_{AKR}}{L \cdot h} \cdot (\theta_1 - \theta_2), \qquad (4.25)$$

где А – полная активность ЛИ; L – длина ЛИ; h – расстояние по перпендикуляру от расчетной точки до линии ЛИ; θ_1 и θ_2 – углы, показанные на рис. 4.8.

P(x,y) θ_1 θ_2 θ_2 θ_2 θ_2 θ_2 θ_2 θ_2 θ_3

Рис. 4.8 Геометрия расчета воздушной кермы в воздухе для линейного источника без капсулы



Рис. 4.9. Геометрия расчета воздушной кермы в воздухе для фильтрованного линейного источника

Фильтрованный линейный источник в воздухе. Мощность воздушной кермы в воздухе от бесконечно малого элемента *dx* источника равняется:

$$d((\dot{K}_{air})_{air}) = \frac{\mathbf{A} \cdot \Gamma_{AKR} \cdot dx}{L \cdot r^2} \cdot \mathbf{e}^{-\mu' \cdot t/\cos\theta}, \qquad (4.26)$$

где µ[°] – эффективный линейный коэффициент ослабления гаммаизлучения нуклида в материале капсулы ЛИ; другие переменные показаны на рис. 4.9.

Введем следующие соотношения:

 $r = y / \cos \theta; \quad x = y \cdot \tan \theta; \quad dx = y \cdot \sec^2 \theta \cdot d\theta.$ (4.27)

Подставляя (4.27) в (4.26) и интегрируя по длине источника, получим:

$$(K_{air})_{air} = \frac{\mathbf{A} \cdot \Gamma_{AKR}}{L \cdot h} \left\{ \int_{0}^{\theta_{2}} e^{-\mu' \cdot t/\cos\theta} d\theta - \int_{0}^{\theta_{1}} e^{-\mu' \cdot t/\cos\theta} d\theta \right\}, (4.28)$$

где $\int_{0}^{0} e^{-\mu' \cdot t/\cos\theta} d\theta$ – интеграл Зиверта, учитывающий ослабление

фотонов в материале капсулы; *t* – толщина стенок капсулы.

Значения интеграла Зиверта имеются в литературе в табулированной форме. Для углов $\theta < 0.35$ радиана (20°) можно использовать следующую аппроксимацию:

$$\int_{0}^{\theta} e^{-\mu t / \cos \theta} d\theta \approx \theta \cdot e^{-\mu t}$$
(4.29)

Отметим, что в формулу (4.28) не включено самопоглощение фотонов в источнике. Учесть этот эффект можно, выделив уже не элемент длины, а элементарный объем в источнике и добавив в (4.26) еще один экспоненциальный множитель вида $\exp(-\mu_1 \cdot t_I)$, где μ_1 – эффективный линейный коэффициент ослабления для спектра фотонов радионуклида в материале источника; t_1 – толщина материала источника вдоль луча, соединяющего расчетную точку и элементарный объем. Однако такой случай уже не относится к модели линейного источника, и после такого преобразования интегрирование выражения (4.26) возможно только численное.

Следует также подчеркнуть, что аналитическая форма, даваемая интегралом Зиверта, обычно недооценивает воздушную керму или дозу в расчетных точках вблизи оси источника. Причина заключается в том, в интеграле Зиверта не учитывается многократное рассеяние фотонов в источнике и его капсуле. Такой учет возможен практически только в рамках метода Монте-Карло.

Фильтрованный линейный источник в воде. Учитывая предыдущие алгоритмы расчета мощности дозы и кермы для точечного и линейного источников, выражение для расчета мощности дозы в воде в точке *P* можно записать в виде:

$$\dot{D}(r,\theta) = \frac{\mathbf{A} \cdot \Gamma_{AKR}}{L \cdot h} \left\{ \int_{0}^{\theta_{2}} e^{-\mu t / \cos \theta} M(r,\theta) d\theta - \int_{0}^{\theta_{1}} e^{-\mu t / \cos \theta} M(r,\theta) d\theta \right\} \times \left\{ \frac{\mu_{tr}}{\rho} \right\}_{air}^{w} \cdot (1-g), \qquad (4.30)$$

где $M(r,\theta)$ – поправочный фактор на поглощение и рассеяние, изменяющийся вдоль длины источника; г – расстояние между точкой *P* и элементом источника. Интегрирование уравнения (4.29) проводится численно.

4.4. Расчет полной дозы за время облучения

Для заданных значений периода полураспада $T_{1/2}$ и первоначальной мощности дозы $\dot{D}_0(r)$ от источника в точке *r* полная доза за временной интервал [0, t_1] определяется из следующего выражения:

$$D(r) = \int_{0}^{t_{1}} \dot{D}_{0}(r) \cdot e^{-\frac{\ln(2) \cdot t}{T_{1/2}}} dt = \dot{D}_{0}(r) \cdot T_{1/2} \cdot (1 - e^{-\frac{0.693 \cdot t_{1}}{T_{1/2}}}) / \ln 2 =$$
$$= \dot{D}_{0}(r) \cdot 1,443 \cdot T_{1/2} \cdot (1 - e^{-\frac{0.693 \cdot t_{1}}{T_{1/2}}}).$$
(4.31)

При небольшом времени облучения источником с большим периодом полураспада член $\exp(-0.693 \cdot t_1/T_{1/2})$ корректно аппроксимируется выражением $(1 - \ln(2) \cdot t_1/T_{1/2})$. В результате формула (4.30) упрощается до следующего вида:

$$D(r) = \dot{D}_0(r) \cdot t_1.$$
 (4.32)

Формула (4.32) однако неприменима к радионуклидам с коротким периодом полураспада таким, как ¹⁹⁸Au, ¹²⁵I и ¹⁰³Pd. Но когда они используются для постоянной имплантации, то суммарная доза будет равна

$$D(r) = 1,443 \cdot T_{1/2} \cdot D_0(r). \tag{4.33}$$

4.5. Компьютерное планирование

4.5.1. Определение положения источников

Корректный расчет дозовых распределений возможен только при условии точного определения координат расположения каждого источника по отношению к произвольно выбранному началу системы координат. При небольших расстояниях доминирующее влияние на дозовое распределение оказывает закон обратных квадратов. Локализация источника может быть проведена одним из следующих радиографических методов:

- два ортогональных рентгеновских снимка;
- два стереосдвинутых рентгеновских снимка;
- два/три изоцентрических рентгеновских снимка;
- KT.

Ручное определение положения источников является непростой и очень трудоемкой задачей, особенно при большом количестве источников. Однако обычно в компьютерных системах дозиметрического планирования брахитерапии имеются алгоритмы автоматического определения координат источников.

4.5.2. Расчет пространственного распределения дозы

Основными алгоритмами в современных системах дозиметрического планирования являются модель точечного источника и модель линейного источника. В большинстве случаев расчет проводится с использованием двумерных таблиц, предварительно рассчитанных для стандартной длины источников, и суммированием вкладов от каждого источника. Для имплантатов в виде гранул в старых системах для каждого источника применялась одномерная аппроксимация модели точечного источника. В современных системах планирования используется формализм TG-43 для линейных источников.

4.5.3. Визуализация дозового распределения

В общем случае на дисплее выводится двумерное распределение дозы в определенном поперечном сечении. Обычно это сечение расположено в центральной плоскости, которое проходит через центр или близко к центру большинства источников. Изображение на дисплее, как правило, включает изодозовые линии, мишень и локализацию источников.

Трехмерный расчет дозы позволяет улучшить анализ дозового распределения в отношении покрытия объема мишени и дозовой нагрузки на нормальные ткани. Рассчитанные значения доз используются для построения изодозовых поверхностей и гистограмм доза-объем. Главное преимущество 3-мерных систем состоит в их способности визуализировать дозовое покрытие 3-мерного объема с любого направления наблюдения.

5. Клиническое применение и дозиметрические системы

Совершенствование физико-технического обеспечения контактной лучевой терапии, создание новых видов источников и разработка более совершенных алгоритмов расчета дозовых распределений привели в последнее время к значительному расширению области клинического применения брахитерапии. В качестве иллюстрации на рис. 4.10 приводятся примеры использования брахитерапии с высокой мощностью дозы для ЛТ разных злокачественных новообразований. Рассмотрим подробнее некоторые вопросы клинического применения брахитерапии.

5.1. Гинекология

5.1.1. Аппликаторы

Внутриполостная брахитерапия применяется, в основном, для ЛТ шейки матки, тела матки и влагалища. Фиксация источников в нужном положении проводится с помощью различных аппликаторов. Аппликатор для облучения шейки матки, как правило, состоит из центральной трубки, называемой метрастатом (англ. tandem), и боковых капсул или овоидов. Овоиды отделены друг от друга распорками. К таким аппликаторам относится аппликатор Флетчера-Сьюита (рис. 4.11), широко используемый в клиниках США. Метрастат и овоиды сделаны из нержавеющей ткани с полыми ручками, через которые вводятся источники. Этот аппликатор выпускается различных размеров и кривизны, чтобы лучше соответствовать анатомии пациента. Для уменьшения дозы на мочевой пузырь и прямую кишку внутри овоидов в переднем и заднем направлениях помещена защита из вольфрама.



Рис. 4.10. Примеры использования брахитерапии с высокой мощностью дозы для ЛТ разных локализаций злокачественных опухолей

5.1.2. Типы источников

Чаще других для ЛТ гинекологических раков применяется ¹³⁷Cs и ¹⁹²Ir. Для достижения желаемого дозового распределения используются источники различной силы.



Рис. 4.11. Аппликатор Флетчера-Сьюта [1]

5.1.3. Дозовая спецификация

Много систем было придумано для спецификации дозы при облучении шейки матки. При анализе этого вопроса следует иметь в виду те трудности в задании рекомендуемых значений дозы, которые характерны для контактного облучения [8].

• Доза максимальна вблизи одиночного источника (обычно располагающегося в центре объема мишени) и резко спадает по мере удаления от него. Поэтому не существует области с постоянной дозой, где ее можно легко задать.

• При дистанционной терапии недопустимы отклонения дозы более, чем на +7/-5 %. В брахитерапии такие понятия как максимальная, средняя, медиальная или модальная доза не имеют смысла. Единственным уместным параметром является минимальная поглощенная доза при условии, что объем мишени может быть точно определен.

• Задание дозы в точках вблизи объема мишени при используемых методиках расчета времени облучения ведет к большой разнице во времени лечения.

• Задание дозы в точках на большом удалении от источников не позволяет корректно оценить дозу, поглощенную в объеме мишени.

В настоящее время наибольшее распространение среди дозиметрических систем получили Манчестерская система и система МКРЕ.

Манчестерская система характеризуется заданием дозы в четырех точках: *А*, *B*, мочевой пузырь и прямая кишка (рис. 4.12). Точка *А* должна лежать на 2 см выше наружного конца цервикального маточного эндостата и на 2 см в сторону от цервикального канала. Точка *B* находится сбоку от точки *A* на расстоянии 3 см, если не имеет место смещение центрального канала.

Необходимо заметить, что ранее точка *А* располагалась в несколько другом положении. Некоторые исследователи вообще оспаривают анатомическую значимость этой точки, считая, что она привязана к положению источников, а не к определенной анатомической структуре. Поэтому в зависимости от размеров шейки матки и размеров опухоли точка А может лежать внутри или вне опухоли. Это, в свою очередь, может привести к риску занижения дозы в случае больших очагов и к передозировке в случае малых опухолей.

Дозиметрическая система МКРЕ [8] связана скорее с определением дозы в объеме мишени, чем с дозами в специфических точках. В системе МКРЕ рекомендуется протоколировать следующие данные:

– описание используемой техники (источник, аппликатор);

– полная ссылочная мощность воздушной кермы;

- временной режим подведения дозы;

- описание облучаемого объема (высота, ширина, толщина);

 доза в ссылочных (контрольных) точках (мочевой пузырь, прямая кишка, лимфатическая трапеция, стенка малого таза).

Основной упор этого отчета делается на идентификацию уровня поглощенной дозы в 60 Гр, как ссылочного дозового уровня, соответствующего облучению с низкой мощностью дозы. Поэтому требуется определить размеры (ширину, высоту, толщину) грушевидной области объема, охватываемой изодозной поверхностью в 60 Гр. Если ЛТ включает также дистанционное облучение, то предписываемая лоза ОТ контактного облучения определяется вычитанием дозы дистанционного облучения из полной дозы в 60 Гр.

По мнению автора монографии [17], система задания дозы по рекомендациям МКРЕ является предпочтительной. Ее слабое место – трудности в корректном описании облучаемого объема.



Рис. 4.12. Положение точек А, В согласно Манчестерской системе [8]

5.1.4. Брахитерапия, основанная на объемных изображениях

Планирование облучения с использованием аппликаторов типа Флетчера-Сьюта в настоящее время часто основывается на плоских изображениях. Такое планирование не использует преимуществ в существенно более точном определении мишени и критических объемные изображения. органов, которое лают Эта ситуация обусловлена отсутствием овоидных аппликаторов с защитой, которые не давали бы артефакты на КТ и МРТ-изображениях. Традиционные овоидные аппликаторы с их вольфрамовой защитой мочевого пузыря и прямой кишки создают на изображении такое количество артефактов, что делает невозможным сегментацию мишени и критических органов. Кроме того, объемное планирование брахитерапии в гинекологии ограничивается низкой контрастностью на КТ изображениях опухолей в области брюшины.

В работе [18], впервые, был разработан КТ-совместимый овоидный аппликатор, защита в котором вводится после загрузки. Основание аппликатора сделано из алюминия и создает немного артефактов на КТ-изображениях. КТ-изображения имплантаций при использовании этих аппликаторов получают перед введением защит и источника. Применяя такие аппликаторы, в работе [19] было проведено 3-мерное рассчитаны планирование 3-мерные И, впервые, дозовые распределения в области прямой кишки и мочевого пузыря. Результаты показали, что максимальные дозы в этих критических органах значительно выше, чем оценки в соответствии с рекомендациями MKPE № 38 [8].

В настоящее время на рынке появились совместимые с КТ и МРТ аппликаторы из углеродистого волокна и титана, дающие мало артефактов. Оказалось также, что МРТ-изображения существенно более информативны при выявлении и очерчивании опухолей в области брюшины чем КТ-изображения. Все это открывает хорошие перспективы для внедрения 3-мерного планирования в гинекологии.

5.2. Внутритканевая брахитерапия

При внутритканевом облучении источники вводятся в объем мишени для создания предписанной дозы с приемлемой гомогенностью пространственного распределения дозы. До появления компьютерных систем планирования было разработано несколько классических систем имплантации, позволяющих рассчитать полную активность, число и распределение источников для предписываемой дозы в заданном мишенном объеме. Соотношения между размерами мишени и полной активностью даются в табулированной форме для номинальной предписываемой дозы. Правила распределения источников определяют отдельно для каждой системы. Со временем вследствие внедрения компьютерного планирования практическая ценность этих систем уменьшилась. Однако они остаются фундаментом в планировании внутритканевой брахитерапии как для помоши в выборе распределения источников внутри мишени, обеспечивающих однородность дозового распределения, так и для гарантии согласованности методик облучения Дополнительно для всех пациентов. классические системы имплантации часто служат инструментом для независимой проверки гарантии качества компьютерных планов облучения.

5.2.1. Система Патерсона–Паркера (Манчестерская система)

Эта система была развита Патерсоном и Паркером в 1934 году с целью обеспечения однородной дозы на плоскости или поверхности облучаемого объема (±10 % от предписанной или установленной дозы). Источники распределяются неравномерно, следуя специальным правилам, основанным на размере объема мишени, с концентрацией источников большей силы на периферии объема мишени. Такое неоднородное распределение активности источников достигается либо используя источники разной силы, либо изменяя пространственное положение источников одинаковой силы. Дозовые таблицы Паттерсона дают величину кумулятивной активности источников, –Паркера необходимой для создания дозы в 860 сГр (используя современные коэффициентов и дозовые значения переводных единицы) в зависимости от облучаемой площади (планарная имплантация) или облучаемого объема [19].

Одинарная плоскость. Катетеры источников располагаются в плоскости на расстоянии 1 см друг от друга для облучения слоя ткани толщиной 1 см. Предписываемое значение дозы создается в мишенной плоскости параллельной плоскости источников и находящейся от нее на расстоянии 0.5 см (рис. 4.13). Доля силы источников на периферии имплантации зависит от полной облучаемой площади: для площади менее 25 см² две трети от полной активности имплантируется на периферии, для площади между 25 и 100 см² – половина активности и

для площади, большей, чем 100 см² – одна треть активности имплантируется на периферии. Если используются пересекающиеся на концах иглы (см. рис. 4.13), то длина основных игл может быть уменьшена на 10 % для каждого пересечения.

Двойная плоскость. Более толстые слои ткани (обычно до 2,5 см) облучаются источниками, расположенными по разные стороны слоя в двух параллельных плоскостях. Требуемая полная сила источников лелится поровну между плоскостями, а в кажлой плоскости располагается согласно правилам для одинарной плоскости. Если расстояние между плоскостями превышает 1 см, вводятся поправочные факторы, чтобы минимальная доза была меньше предписанной не больше, чем на 10 %. Предписанная доза назначается в каждой из внутренних плоскостей, расположенных на расстоянии 0,5 см от плоскостей источников. Отметим, что для толстых мишеней доза в средней плоскости может оказаться на 20 – 30 % ниже предписанной.



Рис. 4.13. Плоская имплантация по системе Патерсона-Паркера [13]

Другие объемы. Для некоторых видов опухоли лучше использовать трехмерные имплантаты, имеющие форму цилиндра, сферы или прямоугольного параллелепипеда. Правила распределения силы источников для каждой формы следуют концепции отношения периферия/ядро. В типовом варианте 75 % силы источников размещается на периферии и 25 % в ядре (середине) объема.
Эта система, развитая Квимби в 1932 году [20], базируется на однородном распределении силы источников, обеспечивая более высокую мощность дозы в центре облучаемого объема по сравнению с периферией. Для плоскостных имплантаций таблицы Квимби дают количество миллиграмм-часов, необходимое для получения 1000 Р в центре облучаемых плоскостей на расстоянии до 3 см от плоскости имплантации.

В типичном варианте для создания равной дозы с помощью похожих плоской или объемной имплантаций полная сила источника, требуемая при использовании системы Квимби, существенно больше, чем полная сила, требуемая системой Патерсона–Паркера.

В работе [17] указывается, что М. Stoval и R.J. Shalek сравнили системы Квимби и Паттерсона–Паркера для отдельных идеализированных случаев и обнаружили, что между системами существуют значительные различия. Авторы призывают поэтому к осторожности при использовании этих систем как взаимозаменяемых.

5.2.3. Парижская система

Парижская система [21] первоначально предназначалась для одноплоскостной и двуплоскостной имплантаций с использованием параллельных и эквидестантных игл, образующих сборки треугольной или прямоугольной формы, если смотреть на них с концов игл (рис. 4.14). Все источники, применяемые в парижской системе имплантации, должны быть одинаковой линейной силы, но при этом могут быть разной длины. Система рекомендует более широкие промежутки для более длинных источников и для больших объемов облучения.

В Парижской системе доза задается на изодозовой поверхности, которая называется ссылочной (англ. reference) изодозой. На практике, однако, величина ссылочной дозы фиксируется на уровне 85 % от «базовой дозы». Последняя определяется как средняя минимальная доза между источниками. Было показано, что ссылочная изодоза для Парижской системы окружает имплантат в пределах нескольких миллиметров и ее величина приближенно равна 85 % от базовой дозы. На рис. 4.14 демонстрируется расчет базовой дозы в Парижской системе для имплантаций различной формы.



Рис. 4.14. Определение базовой дозы (ВD) в имплантациях разной формы для Парижской системы: *А* – линейные источники имплантируются в сборки разной формы: (*a*) – одноплоскостная; (*b*) – квадратная; (*c*) – треугольная; *B* – изодозовые кривые в центральной плоскости объема имплантации. Величина изодоз нормирована на среднюю базовую дозу, определяемую как 0.25(BD₁+BD₂+BD₃+BD₄) [17]

Так как в Парижской системе используется максимум две плоскости имплантации, то типовой размер мишени в ней составляет не больше 2,2 см по толщине. Иначе локальные горячие пятна внутри объема имплантации станут неприемлемыми. Доза в горячих пятнах допускается до 200 %, а размер должен быть не больше 1 см.

5.2.4. Рекомендации МКРЕ, сформулированные в публикации 58

Публикация МКРЕ 58 посвящена спецификации И протоколированию внутритканевой брахитерапии [23]. Продолжая концептуальное направление, начатое в Публикации 50 [24]. Публикация 58 вводит понятия определяемого объема опухоли (GTV), как объем опухоли, видимого на изображении или прощупываемого пальпацией в клинике, и клинического объема мишени (CTV), как объема, куда потенциально могут распространиться опухолевые клетки или микроскопические диссеминаты. В брахитерапии планируемый мишени (*PTV*) считается идентичным *CTV*, так как объем неопределенность в позиционировании источников исключается. Публикация формулирует дозиметрические концепции, аналогичные принятым в Парижской системе, но вместо термина «точки базовой дозы» вводит термин «точки центральной дозы». В публикации, проводится расширение Парижской системы, так как фактически, позволяется использовать много центральных плоскостей в тех случаях, когда это диктуется особенностями имплантации. Кроме того рекомендуется регистрировать объем низкой дозы (LD), определяемый как объем СТУ, получающий меньше 90 % от предписанной дозы, и отмечатьобласть высокой дозы (HD), определяемую как объем ткани, получающий дозы выше 150 % от средней центральной дозы (MCD). Публикация 58 рекомендует также регистрацию индекса дозовой негомогенности (DHI) имплантации, определяемого как отношение минимальной дозы в мишени (MTD) к средней центральной дозе, что отражает концепцию Парижской системы, заключающуюся в том, что 85 % от средней базовой дозы должно покрывать мишень, и поэтому использоваться как предписываемая доза.

5.3. Системы дистанционного последовательного введения катетеров и источников

До последнего времени при временной имплантации источники вводились вручную в аппликаторы или в катетеры, размещенные в объеме мишени. После окончания сеанса источники удалялись также вручную. Эти процедуры в результате приводят к нежелательному облучению медицинского и обслуживающего персонала. Подобного недостатка лишены созданные системы дистанционного последовательного введения источников (англ. "afterloading"), управляемые компьютерами. Такие аппараты можно подразделить на три типа:

- системы с низкой мощностью дозы (LDR);
- системы с высокой мощностью дозы (HDR);
- системы с импульсной мощностью дозы (PDR).



Рис. 4.15. Селектрон-*LDR/MDR* ¹³⁷Cs – многоканальная (3 – 6 каналов) система для облучения низкой мощностью дозы с дистационным афтелодингом

Системы с дистанционным афтелодингом по сравнению с ручным способом кроме отмеченного достоинства позволяют также увеличить облучаемых число пациентов и улучшают согласованность И воспроизводимость сеансов облучения. Они используются как для внутритканевой, так и для внутриполостной имплантациии. В их комплектацию входят и компьютерные системы дозиметрического планирования. В качестве источников в аппаратах афтелодинга обычно ⁶⁰Co, ¹³⁷Cs ¹⁹²Ir, но наибольшее применяются радионуклиды И

распространение в силу своей относительно невысокой энергии (~ 400 кэВ) и высокой удельной активности получил ¹⁹²Ir. На рис. 4.15, 4.16 и 4.17 показаны три аппарата (два зарубежных и отечественный) для дистанционного введения источников.



Рис. 4.16. Микроселектрон *LDR/MDR* ¹⁹²Ir/ ¹³⁷Cs – 15-канальная система для облучения низкой и средней мощностью дозы с дистанционным афтелодингом



Рис. 4.17. Схематическое изображение внутриполостного гамма-терапевтического шлангового аппарата АГАТ-В

5.4. Постоянные имплантаты в простате

Брахитерапия с постоянными имплантатами получила твердое признание как метод лечения ранней стадии рака простаты, когда болезнь ограничена объемом самой железы. Этот метод имеет преимущество перед хирургическим удалением простаты, так как требует относительно несложной хирургической процедуры, и перед дистанционной лучевой терапиией, так как выполняется за одну процедуры вместо шести – восьми недель, как при облучении внешними пучками.

Впервые метод постоянных имплантатов с он-лайн ультразвуковой визуализацией был предложен в работе [24]. Позднее для наблюдения и управления имплантацией стали применять также КТ. Постоянное размещение источников с короткоживущими радионуклидами, испускающими низкоэнергетические фотоны, часто используется еще как первичное облучение (англ. "boost"). В 1999 году *ААРМ* опубликовала отчет [25] с подробным описанием физических и

клинических аспектов метода постоянных имплантатов с ультразвуковой визуализацией.

В настоящее время многие фирмы предлагают специальную портативную аппаратуру для лечения рака простаты с помощью этого метода. В качестве источников используются гранулы (англ. seeds) с 125 I и 103 Pd. Рекомендуемая доза на простату в случае применения 125 I составляет 144 Гр и 115 – 120 Гр для 103 Pd [108]. Это значительно больше, чем рекомендуемая доза при дистанционной фотонной терапии (~ 72 – 74 Гр). Такое повышение дозы стало возможным в силу того, что при постоянной имплантации низкоэнергетических источников близко расположенные к простате критические органы и нормальные ткани получают существенно меньшую дозу по отношению к дозе в мишени, чем в дистанционной фотонной терапии.

При планировании облучения капсула простаты, визуализируемая на ультразвуковом аппарате, сегментируется как GTV. Вокруг простаты на расстоянии 3 – 5 мм, за исключением заднего направления, выделяется дополнительная область, присоединяемая к GTV. Так образуется планируемый объем мишени (*PTV*). Целью планирования является покрытие *PTV* предписываемой дозой (например, 95 % или выше изодозой), выдерживая в то же время адекватно низкие дозы на уретру и прямую кишку. Пример гистограммы доза – объем, полученной при предварительном планировании постоянной имплантации, показан на рис. 4.18.

Распределение источников при постоянной имплантации разделяется на однородное и модифицированное однородное (рис. 4.19). В первом случае источники распологаются в узлах 3-мерной сетки с расстоянием 1см вдоль координатных осей. В этом варианте не соблюдается конформность по отношению к внешнему контуру При модификации однородного распределения простаты. периферические источники располагаются чтобы лобиться так. конформности с капсулой простаты.

295



Рис. 4.18. Кумулятивная гистограмма доза – объем для простаты, уретры и объема, окружаемого стенками прямой кишки, для постоянных имплантатов ¹⁰³Pd. Дозиметрические параметры следующие: а) простата – V100 = 98,3 %; V150 = 68,8 %; V200 = 34 % от облучаемого объема; б) уретра – V100 = 100 %; V120 = 1 %.



Рис. 4.19. Модифицированное однородное распределение источников ¹²⁵I и создаваемое ими изодозы (110 и 90 %) в разных срезах простаты при постоянной имплантации

Контрольные вопросы

1. Назовите преимущества и недостатки брахитерапии по сравнению с дистанционной фотонной терапией.

2. Опишите классификацию брахитерапии.

3. Какие источники применяются в брахитерапии?

4. Какие требования предъявляются к источникам в брахитерапии?

5. Опишите спецификацию источников в брахитерапии.

6. Что такое принцип суперпозиции при расчете доз в брахитерапии?

7. Опишите формализм TG-43 для расчета доз от точечных источников.

8. Опишите формализм TG-43 для расчета доз от цилиндрически симметричных источников.

9. Опишите традиционные методы расчета доз от точечных источников?

10. Опишите традиционные методы расчета доз от линейных источников.

11. Как производится расчет суммарной дозы за время облучения?

12. Что такое дозиметрические системы в брахитерапии?

13. Охарактеризуйте основные дозиметрические системы в брахитерапии.

14. В чем состоят рекомендации МКРЕ, сформулированные в публикации 58?

15. Какие особенности имеет постоянная имплантация источников в брахитерапии?

Список литература

1. N. Suntharalingam, E.B. Podgorsak, H. Tolli, "Brachytherapy:

physical and clinical aspects." In: in: "Review of radiation on-cology physics: a hand book for teachers and students", ed. E.D. Podgorsak, IAEA, p. 225, Vienna, Austria, 2003.

2. D.J. Brenner, E.J. Hall, G. Randers-Pehrson et al., "Quantitative comparisons of continuous and pulsed low doseregimens in a model late-effect system." Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., v. 39, p. 809 – 815, 1997.

3. C.Z. Chen, Y. Huang, E.J Hall, D.J Brenner, "Pulsed brachy-therapy as a substitute for continuous low dose rate: an in vitro study with human carcinoma cells." Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., v. 37, p. 137 – 143, 1997.

4. M.J. Rivard, B.M. Coursey, L.A. DeWerd et al., "Update of AAPM task group no. 43 report: a revised AAMP protocol for brachytherapy dose calculations." Med. Phys., v. 31, p. 633 – 674, 2004.

5. D.L. Mason, J.J. Battista, R.B. Barnet, A.T. Porter, "Ytterbium-169: calculated physical properties of a new radiation source for brachytherapy." Med. Phys., v, 19, p. 695 – 703, 1992.

6. Контактная лучевая терапия/ Перевод Лютова Ю.Г. части 15 из книги [17]/ М., 2002.

7. IAEA TECDOC-1274.

8. ICRU, "Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology." Report 38, 1985.

9. AAPM, "Specification of brachytherapy source strength." Report 21, New York: American Institute of Physics, 1987.

10. AAPM, "Dosimetry of brachytherapy sources." AAPM Task group 43 Report, Med. Phys., v. 22, p. 209 – 239, 1995

11. A.S. Meigooni, J.A.Meli, R. Nath, "Interseed effects on dose for ¹²⁵I brachytherapy implants." Med. Phys., v. 19, p. 385 – 390, 1992.

12. H. Zhang, C. Baker, McKinsey, A.S. Meigoonei, "Dose verify-cation with Monte Carlo technique for prostate brachytherapy implants." Med. Dosim., v. 30, p. 85 – 89, 2005.

13. N. S. Patel et al., "High betta and electron dose from 192 I: implications for gamma intravascular brachytherapy." Int. J. Radiat. Biol. Phys., v. 54, p. 972 – 980, 2002.

14. Z. Li, "Physics and clinical aspects of brachytherapy." In: "Technical basis of radiation therapy", ed. S.H. Levit et al., Springer, 2006.

15. L.L. Meisberger, R. Keller, R.J. Shalek, "The effective attenua-tion in waterof the gamma rays of gold-198, iridium-192, cesium-137, radium-226 and cobalt-60." Radiology, v, 90, p. 953, 1968.

16. V. Krishnaswamy, "Dose distribution around an ¹²⁵I seed in tissue." Radiology, v. 126, p. 489, 1976.

17. F.M. Khan, "The physics of radiation therapy", Second edition, Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland 21202, USA, 1994.

18. K.J. Weeks, G.S. Montana, "Three dimensional applicator system for carcinoma of uterine cervix." Int. J. Radiat. Biol. Phys., v. 37, p. 455 – 463, 1997.

19. M.K. Martel, V. Narayana, "Brachytherapy for the next century: use of image-based treatment planning," Radiat. Res., v. 150 (5 suppl), p. S178 – S188, 1998.

20. J.F. Williamson, "Clinical brachytherapy physics." *In: .A.Perez, L.W. Brady (eds) "Principle and practice of radiation oncology."*3^{*rd}</sup> <i>ed.* Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. p. 405 – 467, 1998.</sup>

21. O. Glasser, E.H. Quimby, L.S. Taylor et al., "Physical foun-dation of radiology."3rd ed. New York: Harper & Row, 1961.

22. B. Piequin, A.Dutreix, C. Paine, "The Paris system in interstitial radiation therapy." Acta Radiol. Oncol, v. 17, p. 33, 1978.

23. A.Dutreix, G. Marinello. In: "Modern brachytherapy." B. Piequin, J.F. Wilson, D. Chassagne, eds. New York: Masson, 1987.

24. H.H. Holm, "The history of interstitial brachytherapy of prostatic cancer," Semin. Surg. Oncol., v. 13, p. 431 – 437, 1997.

25. Y. Yu, "Permanent prostate seed implant brachytherapy: report of the American Association of Physicists in Medicine Task Group no. 64," Med. Phys., v. 26, p. 2054 – 2076, 1999.

Глава 5. Радионуклидная терапия

1. История развития радионуклидной терапии

Радионуклидной терапией (PHT) в настоящее время называют лечебное воздействие на организм пациента с помощью введения в внутривенно или прицельно патологический него В очаг терапевтического радиофармпрепарата (РФП). При введении в систему кровообращения РФП проникает в патологический очаг путем естественного метаболизма. Синонимами РНТ являются термины терапия", "Прицельная радиотерапия" "Системная лучевая И "Мишенная ралиотерапия".

Впервые о применении открытых радиоактивных источников для целей терапии онкологических заболеваний сообщили Stoun и Fridel в 1942 г. Они использовали ³²Р для лечения костных метастазов у больной раком молочной железы (этот факт сообщается в работе [1]). Практически одновременно о системном лечении костных метастазов с помощью инъекций ³²Р было сообщено в работе [2]. Несколько позднее начали использовать ¹³¹ I для РНТ метастазов дифференцированного рака щитовидной железы. Долгое время в РНТ применялись только эти два РФП, но в конце 90-х годов фирмы стали выпускать на рынок широкий набор новых РФП. Тщательное клиническое исследование показало, что многие из них обладают доказанным лечебным эффектом эндокринологии, ревматологии, гематологии. в онкологии. гастроэнтерологии и др. В настоящей главе основное внимание уделяется вопросам дозиметрического планирования РНТ для лечения онкологических заболеваний. При написании главы автор опирался на две обзорные публикации российских ученых [3,4].

2. Выбор радионуклида

Выбор радионуклида и его носителя для РНТ является сложной задачей, так как включает в себя целый комплекс многообразных которых, в первую очередь, следует выделить факторов, из медицинские и ядерно-физические критерии. Медицинские критерии определяют метаболизм ΡФП терапевтическую выбора И эффективность РНТ. К числу наиболее значимых ядерно-физических свойств относят наличие в схеме распада радионуклида частиц с высокой линейной передачей энергии при ограниченной длине пробега.

Радионуклидами выбора для РНТ являются:

• α-излучатели с высокой линейной передачей энергии

(~ 80 кэВ/мкм) и коротким пробегом (50 – 90 мкм), например, ²¹¹At, 212 Bi;

• β -излучатели с относительно коротким пробегом частиц (~500мкм), например, ³³P, ²¹²Sn;

• β -излучатели со средним пробегом частиц (в среднем ~1мм), например, ⁴⁷Se, ⁶⁷Cu;

• β -излучатели с относительно большим пробегом частиц (в сренем >1мм), например, ³²P, ⁹⁰Y;

• радионуклиды, распадающиеся с электронным захватом или с внутренней электронной конверсией, например, ⁷⁷Ge, ¹⁰³Pd.

Особенно перспективными для радионуклидной терапии рака при лечении микрометастазов опухолей считаются α -излучатели, как обладающие существенно более высокой линейной передачей энергии по сравнению с β -излучателями. Поэтому количество α -распадов на единицу массы ткани, необходимое для достижения одинакового терапевтического эффекта, примерно на три порядка меньше, чем число β -распадов. Например, доза, создаваемая α -излучением ²¹¹At (E_{α} =5,87 МэВ) в 300 – 400 раз выше, чем от ¹²⁵I (E_{β} =27,2; 35,5 кэВ).

Энергия α- и β-частиц в РНТ, как правило, некритична. Период полураспада не должен быть слишком большим, чтобы не вызвать чрезмерное хроническое облучение нормальных органов и тканей, куда радионуклид может попасть за длительное время вследствие метаболических процессов. Однако и слишком короткий период полураспада нежелателен, так как создает крайне неравномерный режим облучения. Такой режим может привести к уменьшению эффективности РНТ. Оптимальным значением периода полураспада считают время от нескольких часов до нескольких суток [3]. Вместе с тем, радиобиологическое значение выбора типа и энергии излучения, а также периода полураспада радионуклида при РНТ того или иного заболевания еще недостаточно изучено [3].

Кроме того, желательно, чтобы радионуклид имел низко интенсивное у-излучение. Хотя это и приводит к сравнительно небольшому дополнительному облучению нормальных тканей пациента, но в тоже время позволяет методами планарной ОФЭКТ контролировать корректировать сцинтиграфии или И распределение РФП в теле пациента, а также определять дозы облучения в патологических очагах.

Характеристики некоторых	радионуклидов, п	рименяемых для РНТ
apartephermin neroropbix	раднону кандов, н	

-		_	~	
Радио-	Период	Тип	Средняя и	Область применения
нуклид	полу-	распада	максимальная	
	распада	(%)	энергия, кэВ	
Фосфор-32	14,3	β (100)	694; 1710	Костные опухоли
1 1	сут.	1 ()		
Скандий-47	3,4 сут.	β (100)	160; 601	Опухоли внутренних
		• • • •		органов
Медь-67	61,7 ч.	β (100)	146; 577	Опухоли с МКАТ
Иттрий-90	64,1 ч.	β (100)	934; 2281	Опухоли разных
1	,	1 🔍 🦯	,	локализаций
Паллалий-	17.0	ЭЗ (100)		Опухоли простаты
103	CVT.	× ,		5 1
Cepeбpo-111	7 47	B (91 9)	360. 1050	Лимфосистемы
	CVT.	P (,-)	,	
Кадмий-115	53,5 ч.	β (100)	γ: 171; 245	Артриты
Иод-131	3,0 сут.	β (100)	γ: 364; 637	Опухоли щитовидной
		• • • •	β: 180; 810	железы, почек, печени
Самарий-	46.7ч.	β (100)	β:255: 810 γ: 364	Костные опухоли и
153	- ,	FC	p ,	метастазы
Гадолиний-	18,5 ч.	β (100)	306;975	Опухоли различных
159	-		,	локализаций
Гольмий-	26.8 ч.	β (100)	610: 1850	Ревматоилные
166		P ()	,	артриты
Европий-169	9.4 CVT	B (100)	96.340	Ревматоилные
Ebpoinin 109	, i cy i.	p (100)	50, 510	артриты
Туллий_170	128.6	ß	315:1000	Пейкемия
1 yJJJHH-1 / 0	120,0	(99.85)	515, 1000	леикемия
Иттербий	4.2 ovr	(77,03)	126: 160	
175	4,2 Cy1.	p (100)	120, 409	опухоли разных
П. а. так	1(0.0	0 (100)		локализации
лютеции-	160,0	p (100)	γ: 208; 228; 527; 419	Опухоли с МКАТ
1//m	CYT.		p: 40; 152	
Рений-186	90,62 ч.	β (93,1)	γ: 137; β: 150	Костные опухоли
		ЭЗ(6,9)		
Рений-188	17,0 ч.	β (100)	γ: 155; β: 764; 2120	Карцинома мозга,
				костные метастазы
Золото-198	2,7 сут.	β (100)	γ: 97; 180; 204; 215;	Опухоли разных
			412 β: 312; 961	локализаций
Астат-211	7,2 ч.	α (100)	γ: 137; α: 5870	Асцитные опухоли

Как утверждается в работе [5], учеными за последние 20 – 30 лет предложено для использования в РНТ около 350 изотопов. Однако на практике сейчас применяется не больше 30 радионуклидов (табл. 5.1).

В России в настоящее время практически используются лишь ⁸⁹Sr, ⁹⁰Y, ¹³¹I, ¹⁵³Sm, и то в весьма немногочисленных клиниках. Однако существуют вполне реальные потенциальные возможности для расширения перечня используемых радионуклидов [4].

3. Выбор носителя радионуклида

РФП Терапевтическое применение основано на том же механизме радиологическом повреждения опухолевых клеток с преимущественным воздействием на ядерную ДНК, что и в целом лучевая терапия. Однако, в отличии от других форм лучевого лечения, РНТ заключается в избирательном накоплении РФП, имеющего так называемую радиоактивную "метку", в опухолевых очагах путем естественного метаболизма. Другими словами, наличие радионуклида с зрения терапии, свойствами оптимальными. с точки является необходимым, но недостаточным условием успешного проведения лечения. Требуется еще разработать метод доставки выбранного радионуклида и обеспечить его избирательное и быстрое накопление в опухолевых очагах с целью облучения диссеминированных И. наоборот, предотвратить чрезмерное облучение нормальных тканей во время включения терапевтических РФП в опухоль.

Возможность селективного воздействия большинства терапевтических РФП достигается за счет использования различных носителей и способов введения (внутриартериальное, внутриполостное, эндолимфатическое). Для внутриопухолевое, опухолевых очагов повышенный метаболизм. Поэтому характерен при разработке носителей радионуклидов используют возможность включения РФП в опухоль за счет повышенного обмена глюкозы, аминокислот, фолиевой кислоты, трансферриновых рецепторов, цитокератинов и др. Большая величина соотношения уровней накопления РФП "очаг/нормальные ткани" при РНТ дает возможность формирования в патологических очагах очень больших поглощенных доз (до нескольких сотен Гр), результатом чего является высокий лечебный эффект при несущественных побочных реакциях [4].

За последние годы ученые создали принципиально новые методы радионуклидной терапии онкологических заболеваний. Они разработали «почтовые» материалы (моноклональные антитела. пептиды, нановещества), которые присоединяются к различного типа клеткам. Такие соединения обладают специфической раковым особенностью связываться с определенной антигенной детерминантой, в результате чего происходит процесс направленной доставки терапевтического радионуклида к определенной злокачественной клетке [6].

Особенно перспективной, в частности, для терапии острой и хронической лейкемии, меланомы, рака молочной железы, рака легких. также микрометастазов простаты. рака а считается радиоиммунотерапия с использованием клеточно-направленной α-излучающих радионуклидов с помощью специфических лоставки молекул-носителей. В биологически активные соединения (например, моноклональные антитела, синтетические пептиды) вводят αизлучающий радионуклид. Образовавшееся меченое соединение вводят пациенту. Так как моноклональные антитела обладают специфической способностью связываться только с определенной антигенной детерминантой, происходит процесс направленной доставки αизлучающего радионуклида к злокачественной клетке. Радионуклид при распаде создает за счет высокой энергии и короткого пробега αчастиц очень высокую дозу в пределах локализации злокачественной происходит клетки. В результате поражение, в OCHOBHOM, злокачественных Схематически клеток. сущность альфарадиоиммуноторапии представлена на рис. 5.1

4. Сферы клинического применения РФП

Главным преимуществом использования РНТ в онкологии по сравнению с другими методами лечения является системный характер воздействия как на одиночную, так и на генерализованную опухоли. Сферы терапевтического применения радионуклидов и РФП в онкологии и гематологии довольно разнообразны [3 - 7]. Их далеко не полный перечень приведен в табл. 5.2. Вместе с тем, в мировой практике по-прежнему наиболее широко используется ¹³¹I для лечении заболеваний щитовидной железы (составляя до 70 % от всех процедур [8]) и для системной лучевой терапии метастазов в кости.



Рис. 5.1. Схема альфа-радиоиммунотерапии висмутом-213

Таблица 5.2

Клиническое использование радионуклидов и РФП в онкологии и гематологии

Радио-	РФП	Мишень					
нуклид							
³² P	Фосфат натрия	Множественная миелома. Эритремия.					
		Тромбоциметия. Полициметия					
⁶⁷ Cu	Моноклональные	Злокачественные опухоли различных локализаций					
	антитела						
⁸⁹ Sr	Хлорид						
	Цитрат	Костные метастазы опухолей различных					
	EDTMP	локализаций					
	Моноклональные	Злокачественные опухоли различных локализаций					
	антитела	(по антигенному строению). Неходжинские					
⁹⁰ v		лимфомы. Острый лейкоз					
1	Микросферы	Первичный рак печени. Метастазы в печень.					
	альбумина						
	Октероид						
	Лантероид						
	DOTATOC	Диссеминированные нейроэндокринные опухоли.					
¹¹¹ In	Октреотид						
	Пентреотид						
¹¹⁷ Sn	DTPA	Костные метастазы опухолей различных					
		локализаций					
¹²⁵ I	MIBG	Феохромоцитома. Нейробластома.					
	Иодид натрия	Дифференцированный рак щитовидной железы (в					
		том числе метастатический).					

Радио-	РФП	Мишень					
нуклид							
¹³¹ I	Моноклональные	Злокачественные опухоли различных локализаций					
	антитела	(по антигенному строению). Неходжинские					
		лимфомы. Острый лейкоз					
¹²⁵ I							
¹³¹ I	Иодомикс	Дифференцированный рак щитовидной железы (в					
132 I		том числе метастатический).					
¹⁵³ Sm	Оксабифор	Костные метастазы опухолей различных					
	EDTMP	локализаций					
¹⁶⁵ Dy	Микросферы	Первичный рак печени. Метастазы в печень.					
¹⁶⁶ Ho	альбумина						
¹⁷⁷ Lu	Октреотат	Диссеминированные нейроэндокринные опухоли					
¹⁸⁶ Re	Оксабифор						
	HEDP. OEDF	Костные метастазы опухолей различных					
¹⁸⁸ Re	Оксабифор.HEDP.	локализаций					
	OEDF. DMSA						
	Микросферы	Первичный рак печени. Метастазы в печень.					
	альбумида						
²¹¹ At	Метиленовый	Меланома кожи, в т. ч. метастатическая.					
	синий						
²¹² Bi	Моноклональные	Злокачественные опухоли различных локализаций					
²¹³ Bi	антитела	(по антигенному строению).					

5. Дозиметрическое обеспечение РНТ

Проблема дозиметрического обеспечения РНТ распадается на две связанные задачи – дозиметрического планирования предполагаемого облучения и контроля очаговых, органных и общих доз, создаваемых в организме пациента после введения терапевтической активности. Дозиметрическое планирование РНТ проводится на основе так называемого *MIRD*-формализма, который был разработан еще в 1965-1969 гг. Рассмотрим этот подход подробнее, следуя описанию метода, данному в работе [3].

Усредненная по объему органа-мишени (М) поглощенная доза $D_{\rm M}$ равна сумме вкладов $D({\rm M} \leftarrow {\rm M})$, которые создаются излучением, приходящим от всех органов-источников (И):

$$D_{\rm M} = \sum_{\rm H} D({\rm M} \leftarrow {\rm H}) \,. \tag{5.1}$$

Каждое из слагаемых формулы (5.1) можно представить в виде произведения:

$$D(\mathbf{M} \leftarrow \mathbf{M}) = A_{\mathbf{M}} \cdot S(\mathbf{M} \leftarrow \mathbf{M}), \tag{5.2}$$

где $A_{\rm H}$ – накопленная в органе источнике активность РФП, равная полному числу радиоактивных распадов в этом органе за все время нахождения в нем РФП; $S({\rm M} \leftarrow {\rm H})$ – так называемый S-фактор, равный поглощенной дозе в органе-мишени (M) на единицу активности, накопленной в органе-источнике (И).

Накопленная активность $A_{\rm H}$ включает все физиологические данные о применяемом РФП и служит обобщенной характеристикой транспорта РФП в организме. Она является функцией от начальной активности в органе-источнике, периода полураспада радионуклида-метки и количественных параметров накопления, удержания и выведения РФП для этого органа-источника. В общем случае величина $A_{\rm H}$ равна:

$$A_{\rm H} = \int_{0}^{\infty} a_{\rm H}(t) \cdot dt , \qquad (5.3)$$

где $a_{\rm H}(t)$ – функция удержания РФП (или текущее значение активности в органе-источнике в момент времени t).

Величина S-фактора связана только с физической информацией о радионуклиде-метке конкретного РФП. Она зависит от типа излучения, энергии испускаемого излучения на один распад, массы органо-мишени и геометрии облучения, т.е. от размеров, расположения и формы этих органов. В общем случае величина S-фактора определяется из следующего выражения:

$$S(\mathbf{M} \leftarrow \mathbf{M}) = \frac{k}{m_{\mathbf{M}}} \sum_{i} n_{i} E_{i} \Phi_{i} (\mathbf{M} \leftarrow \mathbf{M}), \qquad (5.4)$$

где k – коэффициент пропорциональности; $m_{\rm M}$ – масса органа-мишени; n_i – выход излучения i – линии на один распад; E_i – энергия излучения i – линии; Φ_i – так называемая, поглощенная фракция, или доля испущенной энергии i-линии в органе-источнике, которая поглощается в органе-мишени.

Для короткопробежного излучения (α - и β -частицы, электроны Оже и внутренней конверсии) орган-мишень одновременно является и органом источником. Для β -частиц при расчетах в качестве E_i берется средняя энергия бета-излучения. Константа пропорциональности k = 1, если масса выражена в килограммах, энергия – в Дж, а значение *S* тогда вычисляется в Гр. Для реализации описанного выше *MIRD*-формализма в работе [3] предлагается следующая схема дозиметрического планирования РНТ при введении РФП, меченных "смешанными" бета-гамма излучателями типа ¹³¹I, ¹⁵³Sm, ¹⁸⁶Re и т.п. (см. рис. 5.2):

1. Сначала пациенту вводится диагностическая активность используемого РФП, которая в 100 – 500 раз ниже терапевтической активности.

2. В течение нескольких дней неоднократно в динамике проводится in vivo радиометрия всего тела и (или) отдельных органов, или планарная сцинтиграфия, или ОФЭКТ (однофотонная эмиссионная компьютерная томография). Гамма-камера или радиометр должны быть при этом откалиброваны в фантомных экспериментах. Желательно, чтобы фантом обладал высокой степенью антропоморфности. In vivo измерения могут дополняться in vitro радиометрией биопроб, отбираемых у пациента за тот же интервал времени.

3. По результатам радиометрии формируются функции удержания РФП в патологических очагах и в других органах-источниках, накапливающих РФП, а также при необходимости во всем теле.

4. Пациенту проводят рентгенографию, КТ, УЗИ или какое-либо другое исследование для определения массы органов-мишеней и облучаемых патологических очагов.

5. Для органов-источников патологических очагов И (они одновременно являются и органами-мишенями) поглощенные фракции Для принимаются единице. органов-мишеней, равными не РФП, поглощенные накапливающих фракции определяются по табулированным данным, рассчитанным методом Монте-Карло для математических антропоморфных фантомов. Эти данные приводятся в официальных публикациях МКРЗ, например [9].

6. Используя результаты, полученные на этапах (3 – 5), по формулам ((5.1) – (5.4)) рассчитываются значения удельной дозы для органамишени (дозы на единицу введенной диагностической активности РФП).

7. По полученному значению удельной дозы и рекомендуемому значению суммарной очаговой дозы рассчитывается величина терапевтической активности РФП, которая должна быть введена пациенту.

8. Анализируется выбранной лучевая нагрузка при величине терапевтической активности РΦП критические на ПО радиочувствительности органы-мишени, не накапливающие или частично накапливающие РФП. Если лучевая нагрузка превышает толерантную дозу для какого-либо органа, то ищется приемлемый компромисс, на основе которого корректируется величина терапевтической активности.

лостаточно обеспечивает Такая сложная схема не всегла необходимую дозиметрического планирования [3,4]. точность Причиной этого могут быть: недостаточность соответствующего аппаратурно-технического оснащения; необеспечение систематических измерений для определения функций удержания, особенно при амбулаторном режиме РНТ; отклонение от линейной зависимости между активностью и дозой при переходе от диагностической к терапевтической активности. Последнее, например, наблюдается при ¹³¹І-РНТ гипертериозе: в литературе сообщается об эффекте так называемого "ошеломления" щитовидной железы [3].

Приводимая методика планирования РНТ не является, к сожалению, Если, например, в качестве радионуклида-метки универсальной. "чистые" α- или β-излучатели, то данная схема используются оказывается непригодной из-за невозможности проведения in vivo измерения функций удержания РФП. Чтобы обойти эту трудность. пациенту (если это возможно) вводят диагностическую активность того же РФП, но меченную не "чистым" β-излучателям, а "смешанным" бета-гамма-излучающим изотопом того же основного бетаизлучающего радионуклида. Например, при РНТ с ⁸⁹Sr-хлоридом в качестве диагностического используют ⁸⁵Sr-хлорид. В некоторых случаях применяется измерение помощью специальной с высокочувствительной аппаратуры интенсивности мягкого тормозного излучения, образующегося при движении электронов В тканях организма и выходящего за границы тела пациента

Другой задачей дозиметрического обеспечения при применении РНТ является определение реальных очаговых и органных доз уже после введения пациенту терапевтической активности. Трудность решения этой задачи заключается в практической невозможности прямых измерений поглощенных доз с помощью миниатюрных дозиметров, внедряемых внутрь облучаемого органа. Проблема решается косвенно с помощью измерения потоков гамма-, бета- или тормозного излучения, выходящих через наружную поверхность тела





или внутрь доступной полости. Для перехода от результатов этих измерений к поглощаемым дозам используются данные, полученные в результате предварительного планирования РНТ, и рекомендации из соответствующих публикаций МКРЗ, например [9].

6. Преимущества и недостатки радионуклидной терапии

В заключение главы, используя материалы работ [3, 5, 6], сформулируем основные положительные стороны и недостатки в современном состоянии РНТ:

• Радионуклидная терапия является одной из наиболее интенсивно развивающихся областей ядерной медицины в радиационной онкологии.

• Постоянно расширяется круг заболеваний, для лечения которых может быть использована РНТ. Она не имеет альтернативы при неоперабельных и запущенных формах заболеваний, например, при тяжелых формах тиреотоксикоза у больных с большим риском оперативного лечения и непереносимости медикаментов, паллиативной терапии костных метастазов с выраженным болевым синдромом и др.

• РНТ имеет преимущества перед другими видами лучевой терапии за счет незначительных побочных эффектов и минимального повреждения нормальных тканей, возможности формирования в патологических очагах поглощенных доз, позволяющих добиться излечения отдаленных метастазов и диссеминированных опухолей.

• Простота технологии введения РФП, отсутствие необходимости использования дорогостоящего оборудования, существенное (в несколько раз) сокращение сроков госпитализации делают стоимость РНТ значительно ниже, чем стоимость традиционных технологий лучевого лечения. При амбулаторном лечении эта стоимость фактически определяется ценой приобретаемого радиофармпрепарата.

Вместе с тем, в сегодняшнем РНТ существует много нерешенных проблем.

• В отличие от радионуклидной диагностики и от традиционной лучевой терапии физико-математическое обеспечение РНТ значительно отстало от современных клинических требований и от разработки новых терапевтических радиофармпрепаратов.

• Известные схемы дозиметрического планирования РНТ и контроля поглощенных доз отличаются избыточной сложностью и пока не

обеспечивают необходимую точность определения терапевтической активности РФП.

• Эффективность РНТ сильно зависит от индивидуальной вариабельности радиочувствительности не только у разных больных, но и между различными патологическими очагами в организме одного и того же пациента. Поэтому особенно актуальна разработка простых технологий индивидуального дозиметрического планирования РНТ.

• Серьезного внимания требуют также вопросы улучшения радиационной безопасности персонала, так как пока имеет место высокая лучевая нагрузка на персонал стационарных подразделений РНТ с "активными" палатами, особенно при РНТ с ¹³¹І-йодидом [3, 4].

Контрольные вопросы

1. Назовите принципиальные отличия радионуклидной терапии от других видов лучевой терапии.

2. Какие критерии берутся в основу при выборе радионуклида для радионуклидной терапии?

3. Какие ядерно-физические свойства учитываются при выборе радионуклида для радионуклидной терапии?

4. Какой период полураспада нуклида считается оптимальным для радионуклидной терапии?

5.Как выбирается носитель радионуклида?

6. Обрисуйте сферы клинического применения радионуклидной терапии.

7. Как осуществляется дозиметрическое обеспечение радионуклидной терапии?

8. Что такое *MIRD*-формализм в применении к радионуклидной терапии?

9. Как определяется *S*-фактор?

10. Опишите схему дозиметрического планирования радионуклидной терапии.

11. Для каких заболеваний применяется радионуклидная терапия?

12. Для чего применяется введение пациенту диагностической актовности?

1. Модников О.П., Новиков Г.А., Родионов В.В., /Костные метастазы рака молочной железы. М., 2001, С. 107 – 126,.

2. C. Pecher, Univ. Caliform. Publ. Pharmacol., v. 11, p.117-119 1942.

3. Наркевич Б.Я., Костылев В.А. Радионуклидная терапия и ее физико-техническое обеспечение.// Мед. Физ., 2004. Т. 22(2). С. 64 – 71.

4. Ваганов Н.В., Важенин А.В., Смирнов В.Б. Радионуклидная терапия в онкологии:клинические и ядерно-физические аспекты применения, тенденции развития.// Мед. Физ., 2005. Т. 27. С. 41 – 57.

5. Цыб А.Ф., Дроздовский Б.Я. Радионуклидная терапия: опыт, проблемы, песпективы.// Атомная стратегия, № 8, 2003.

6. Рабочая группа Совета по науке, технологиям и образованию при президенте Российской Федерации, "Концепция развития ядерной медицины и лучевой терапии на 2008 – 2015 г. (Аналитическая справка). Часть 4. Радионуклидная терапия. М.: 2007. С. 4,.

7. J. Carlsson at al., "Tumor therapy with radionuclides: assessment of progress and problems." Radiotherapy and Oncology, v. 66(2), p. 107 - 118, 2002.

8. Цыб А.Ф. Большое будущее и трудное сегодня. Ядерная медицина и радиофармацевтика. http:/intergamma.ru.

9. ICRP Publication 53, "Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals." Oxford: Pergamon Press, 1988.

Приложение

Таблица П.1

Массовая тормозная способность столкновений (S/ρ)_{col} электронов, МэВ·см²/г [4]

_				Веш	ество			
Энергия, МэВ	Жир	Кость (корти-	Мыш- ца	Вода	Воз- дух	A-150	Поли- этилен	Поли- стирол
0,10	4,238	3,678	4,080	4,115	3,633	4,150	4,384	4,034
0,15	3,330	2,901	3,210	3,238	2,861	3,262	3,443	3,172
0,20	2,871	2,507	2,769	2,793	2,470	2,812	2,967	2,735
0,30	2,418	2,119	2,335	2,355	2,084	2,369	2,497	2,305
0,40	2,204	1,931	2,129	2,148	1,902	2,156	2,272	2,101
0,50	2,081	1,825	2,016	2,034	1,802	2,033	2,142	1,984
0,60	2,005	1,760	1,945	1,963	1,743	1,957	2,061	1,911
0,80	1,921	1,690	1,866	1,886	1,683	1,874	1,972	1,832
1,00	1,880	1,658	1,830	1,849	1,661	1,834	1,930	1,794
1,50	1,849	1,637	1,802	1,823	1,661	1,803	1,895	1,766
2,00	1,850	1,643	1,804	1,824	1,684	1,804	1,895	1,768
3,00	1,872	1,670	1,826	1,846	1,740	1,827	1,917	1,791
4,00	1,897	1,697	1,851	1,870	1,790	1,852	1,942	1,816
5,00	1,920	1,720	1,873	1,872	1,833	1,874	1,965	1,839
6,00	1,939	1,740	1,892	1,911	1,870	1,894	1,984	1,859
8,00	1,972	1,773	1,924	1,943	1,931	1,926	2,017	1,891
10,00	1,997	1,799	1,949	1,968	1,979	1,951	2,042	1,916
15,00	2,042	1,844	1,995	2,014	2,062	1,995	2,087	1,960
20,00	2,073	1,874	2,026	2,046	2,134	2,024	2,117	1,989
30,00	2,113	1,915	2,068	2,089	2,226	2,063	2,157	2,027
40,00	2,141	1,942	2,097	2,118	2,282	2,089	2,184	2,053

Энергия	Вещество							
МэВ	Жир	Кость (корти- ковая)	Мышца	Вода	Воздух	Поли- стирол		
0,10	3,452-3	6,356-3	4,150-3	4,228-3	4,222-3	3,244-3		
0,15	3,681-3	6,719-3	4,412-3	4,494-3	4,485-3	3,463-3		
0,20	3,943-3	7,140-3	4714-3	4,801-3	4,789-3	3,711-3		
0,30	4,547-3	8,129-3	5,415-3	5,514-3	5,495-3	4,284-3		
0,40	5,244-3	9,276-3	6,626-3	6,339-3	6,311-3	4,945-3		
0,50	6,020-3	1,055-2	7,129-3	7,257-3	7,223-3	5,680-3		
0,60	6,860-3	1,194-2	8,108-3	8,254-3	8,210-3	6,475-3		
0,80	8,692-3	1,495-2	1,024-2	1,043-2	1,036-2	8,212-3		
1,00	1,070-2	1,824-2	1,257-2	1,280-2	1,271-2	1,011-2		
1,50	1,629-2	2,740-2	1,908-2	1,942-2	1,927-2	1,541-2		
2,00	2,522-2	3,755-2	2,362-2	2,678-2	2,656-2	2,132-2		
3,00	3,626-2	5,981-2	4,225-2	4,299-2	4,260-2	3,435-2		
4,00	5,120-2	8,386-2	5,954-2	6,058-2	5,999-2	4,452-2		
5,00	6,701-2	1,092-1	7,782-2	7,917-2	7,838-2	6,353-2		
6,00	8,350-2	1,355-1	9,686-2	9,854-2	9,754-2	7,919-2		
8,00	1,181-1	1,904-1	1,367-1	1,391-1	1,376-1	1,120-1		
10,00	1,542-1	2,476-1	1,784-1	1,814-1	1,795-1	1,464-1		
15,00	2,492-1	3,971-1	2,877-1	2,926-1	2,895-1	2,367-1		
20,00	3,485-1	5,525-1	4,018-1	4,086-1	4,042-1	3,311-1		
30,00	5,544-1	8,735-1	6,381-1	6,489-1	6,417-1	5,270-1		
40,00	7,661-1	1,202-0	8,807-1	8,955-1	8.555-1	7,284-1		
X ₀	4,176+1	2,657+1	3,671+1	3,608+1	3,661+1	4,379+1		

Массовая радиационная тормозная способность $(S/\rho)_{rad}$ электронов, МэВ·см²/г, и радиационная длина X_0 , г·см⁻² [4]

Энергия, МэВ		Вода			Воздух	
MOD	10 ³	104	10 ⁵	10^{3}	10^{4}	10 ⁵
0,10	0,7549	0,9075	1,0000	0,7501	0,9058	1,0000
0,15	0,7396	0,8866	1,0000	0,7349	0,8845	1,0000
0,20	0,7293	0,8721	1,0000	0,7246	0,8698	1,0000
0,30	0,7156	0,8522	0,9773	0,7108	0,8497	0,9769
0,40	0,7064	0,8366	0,9627	0,7016	0,8360	0,9620
0,50	0,6995	0,8284	0,9512	0,6949	0,8258	0,9504
0,60	0,6938	0,8201	0,9417	0,6898	0,8178	0,9409
0,80	0,6851	0,8074	0,9267	0,6825	0,8058	0,9261
1,00	0,6785	0,7979	0,9152	0,6774	0,7972	0,9149
1,50	0,6672	0,7816	0,8950	0,6698	0,7834	0,8958
2,00	0,6596	0,7708	0,8814	0,6657	0,7749	0,8836
3,00	0,6493	0,7566	0,8635	0,6613	0,7649	0,8682
4,00	0,6422	0,7470	0,8517	0,6591	0,7589	0,8587
5,00	0,6367	0,7398	0,8428	0,6578	0,7549	0,8519
6,00	0,6323	0,7341	0,8359	0,6570	0,7519	0,8469
8,00	0,6254	0,7253	0,8252	0,6560	0,7478	0,8395
10,00	0,6199	0,7186	0,8172	0,6555	0,7449	0,8343
15,00	0,6100	0,7066	0,8031	0,6550	0,7404	0,8258
20,00	0,6030	0,6982	0,7934	0,6549	0,7376	0,8204
30,00	0,5931	0,6866	0,7801	0,6549	0,7342	0,8135
40,00	0,5862	0,6786	0,7709	0,6534	0,7307	0,8081

Отношение ограниченной тормозной способности столкновений к тормозной способности столкновений ($L_{col,\Delta}/L_{col}$) для электронов при значениях Δ равных 10^3 , 10^4 и 10^5 эВ [4]

Quantur	Вещество						
Энергия, МэВ	Жир	Кость (корти- ковая)	Мышца	Вода	Воздух	Поли- стирол	
0,10	9,15+1	1,51+2	1,07+2	1,09+2	1,10+2	8,72+1	
0,15	4,66+1	7,33+1	5,48+1	5,57+1	5,60+1	4,44+1	
0,20	2,92+1	4,86+1	3,44+1	3,50+1	3,51+1	2,78+1	
0,30	1,54+1	2,57+1	1,81+1	1,84+1	1,85+1	1,47+1	
0,40	9,88+0	1,66+1	1,16+1	1,18+1	1,19+1	9,40+0	
0,50	7,04+0	1,18+1	8,30+0	8,45+0	8,48+0	6,70+0	
0,60	5,35+0	8,99+0	6,31+0	6,42+0	6,45+0	5,09+0	
0,80	3,48+0	5,86+0	4,10+0	4,17+0	4,19+0	3,30+0	
1,00	2,49+0	4,20+0	2,93+0	2,99+0	3,00+0	2,36+0	
1,50	1,34+0	2,27+0	1,58+0	1,61+0	1,62+0	1,27+0	
2,00	8,57–1	1,45+0	1,01+0	1,03+0	1,04+0	8,15–1	
3,00	4,48–1	7,63–1	5,30–1	5,40–1	5,42–1	4,26–1	
4,00	2,79–1	4,76–1	3,30–1	3,36–1	3,37–1	2,65–1	
5,00	1,92–1	3,27–1	2,27–1	2,31–1	2,32–1	1,82–1	
6,00	1,41–1	2,40–1	1,66–1	1,69–1	1,70–1	1,33–1	
8,00	8,532	1,46–1	1,01–1	1,03–1	1,03–1	8,10–2	
10,00	5,76–2	9,88–2	6,83–2	6,95–2	6,98–2	5,47–2	
15,00	2,79–2	4,80–2	3,31–2	3,37–2	3,38–2	2,65–2	
20,00	1,66–2	2,85–2	1,97–2	2,00–2	2,01–2	1,57–2	
30,00	7,89–3	1,36–2	9,37–3	9,54–3	9,57–3	7,49–3	
40,00	4,64–3	8,00–3	5,51–3	5,61–3	5,63–3	4,40–3	

Массовая рассеивающая способность электронов (*T*/ρ) для различных веществ, радиан²·см²·г⁻¹ [4]

Энергия, МэВ	A-150	Воз- дух	Кость	Люсит	Мыш- ца	Поли- стирол	Вода
1.00	268.1	222.9	233.9	253.2	258.5	257.7	260.8
1.50	200.9	168.3	176.4	190.5	194.0	193.7	195.7
2.00	162.7	137.1	143.6	154.6	157.3	157.2	158.6
2.50	137.7	116.5	122.0	131.1	133.3	133.2	134.4
3.00	120.0	101.8	106.5	114.3	116.2	116.1	117.2
4.00	96.10	81.97	85.76	91.79	93.29	93.06	94.04
4.50	87.66	74.92	78.38	83.79	85.17	84.92	85.86
5.00	80.70	69.09	72.28	77.19	78.47	78.20	79.11
5.50	74.85	64.17	67.15	71.64	72.84	72.54	73.43
6.00	69.86	59.97	62.76	66.90	68.02	67.72	68.58
7.00	61.78	53.15	55.63	59.21	60.22	59.91	60.71
8.00	55.51	47.83	50.08	53.24	54.15	53.84	54.60
9.00	50.49	43.57	45.62	48.45	49.28	48.99	49.69
10.0	46.37	40.06	41.96	44.52	45.29	45.00	45.67
12.5	38.70	33.51	35.11	37.19	37.84	37.56	38.15
15.0	33.36	28.94	30.33	32.08	32.64	32.39	32.92
17.5	29.42	25.55	26.79	28.31	28.81	28.57	29.05
20.0	26.38	22.94	24.06	25.39	25.85	25.62	26.07
22.5	23.96	20.85	21.88	23.08	23.49	23.28	23.69
25.0	21.99	19.15	20.10	21.18	21.56	21.36	21.75
27.5	20.34	17.73	18.61	19.61	19.96	19.77	20.13
30	18.95	16.53	17.36	18.27	18.60	18.42	18.76
35	16.73	14.60	15.34	16.13	16.42	16.26	16.56
40	15.02	13.12	13.78	14.49	14.75	14.60	14.88
45	13.66	11.94	12.55	13.18	13.42	13.28	13.54
50	12.56	10.99	11.55	12.12	12.34	12.21	12.45
55	11.64	10.19	10.71	11.24	11.45	11.32	11.54
60	10.87	9.517	10.01	10.50	10.69	10.57	10.78
65	10.21	8.942	9.401	9.858	10.04	9.926	10.13
70	9.634	8.443	8.878	9.306	9.477	9.369	9.559
75	9.133	8.006	8.420	8.823	8.986	8.882	9.063
80	8.691	7.620	8.015	8.397	8.552	8.452	8.625
85	8.297	7.277	7.655	8.018	8.166	8.070	8.236
90	7.945	6.970	7.332	7.678	7.820	7.728	7.888
95	7.628	6.693	7.042	7.372	7.509	7.420	7.573
100	7.341	6.443	6.778	7.095	7.227	7.140	7.289
125	6.233	5.475	5.762	6.027	6.139	6.064	6.192
150	5.479	4.816	5.070	5.300	5.398	5.331	5.445
175	4.932	4.338	4.567	4.772	4.861	4.800	4.903
200	4.518	3.976	4.186	4.372	4.453	4.397	4.492
225	4.193	3.691	3.887	4.058	4.134	4.081	4.170
250	3.932	3.462	3.646	3.806	3.877	3.827	3.911
275	3.717	3.275	3.449	3.599	3.666	3.618	3.698
300	3.538	3.118	3.284	3.426	3.490	3.444	3.520

Массовая тормозная электронная способность протонов (S/p), МэВ·см²·г⁻¹[26]

Энергия (МэВ)	А-150 пластик	Воздух	Кость (компактная)	Мышца	Вода
1.10-5	1.52-3	2.89-2	1.28-3	1.48-3	1.46-4
2.00-5	1.26-3	2.15-2	1.07-3	1.22-3	2.41-4
3.60-5	1.16-3	1.59-2	9.71-4	1.13-3	4.16-4
6.30-5	1.25-3	1.21-2	1.01-3	1.22-3	7.15-4
1.10-4	1.60-3	9.16-3	1.20-3	1.56-3	1.23-3
2.00-4	2.42-3	6.91-3	1.71-3	2.37-3	2.24-3
3.60-4	3.99-3	5.28-3	2.69-3	3.93-3	4.02-3
6.30-4	6.73-3	4.23-3	4.41-3	6.63-3	7.03-3
1.10-3	1.15-2	3.62-3	7.43-3	1.14-2	1.22-2
2.00-3	2.06-2	3.47-3	1.32-2	2.04-2	2.21-2
3.60-3	3.66-2	3.92-3	2.33-2	3.62-2	3.93-2
6.30-3	6.30-2	5.10-3	3.99-2	6.22-2	6.77-2
1.10-2	1.06-1	7.25-3	6.73-2	1.05-1	1.14-1
2.00-2	1.84-1	1.10-2	1.16-1	1.82-1	1.98-1
3.60-2	3.06-1	1.68-2	1.93-1	3.02-1	3.28-1
6.30-2	4.74-1	2.47-2	2.99-1	4.67-1	5.08-1
8.20-2	5.77-1	2.99-2	3.64-1	5.67-1	6.17-1
8.60-2	5.96-1	3.09-2	3.76-1	5.86-1	6.37-1
9.00-2	6.15-1	3.18-2	3.88-1	6.04-1	6.57-1
9.40-2	6.35-1	3.28-2	4.00-1	6.24-1	6.78-1
9.80-2	6.52-1	3.39-2	4.12-1	6.41-1	6.97-1
1.05-1	6.83-1	3.56-2	4.31-1	6.70-1	7.29-1
1.15-1	7.25-1	3.80-2	4.57-1	7.11-1	7.74-1
1.25-1	7.65-1	4.03-2	4.83-1	7.51-1	8.16-1
1.35-1	8.03-1	4.27-2	5.07-1	7.87-1	8.55-1
1.45-1	8.39-1	4.48-2	5.30-1	8.22-1	8.93-1
1.55-1	8.76-1	4.70-2	5.53-1	8.57-1	9.31-1
1.65-1	9.07-1	4.93-2	5.73-1	8.89-1	9.66-1
1.75-1	9.39-1	5.15-2	5.94-1	9.20-1	1.00-0
1.85-1	9.70-1	5.35-2	6.13-1	9.51-1	1.03-0

Значения полной кермы нейтронов для разных энергий нейтронов в различных веществах в единицах [фГр·м²] (ф = 10⁻¹⁵) [19]

Энергия (МэВ)	А-150 пластик	Воздух	Кость (компактная)	Мышца	Вода
2.10-1	1.04-0	5.87-2	6.60-1	1.02-0	1.11-0
2.30-1	1.10-0	6.27-2	6.95-1	1.08-0	1.17-0
2.50-1	1.15-0	6.68-2	7.29-1	1.12-0	1.22-0
2.70-1	1.19-0	7.06-2	7.58-1	1.17-0	1.27-0
2.90-1	1.25-0	7.47-2	7.95-1	1.23-0	1.34-0
3.10-1	1.29-0	7.89-2	8.18-1	1.27-0	1.38-0
3.30-1	1.33-0	8.36-2	8.52-1	1.32-0	1.43-0
3.50-1	1.38-0	8.90-2	8.85-1	1.37-0	1.49-0
3.70-1	1.42-0	9.64-2	9.16-1	1.42-0	1.54-0
3.90-1	1.45-0	1.08-1	9.54-1	1.48-0	1.61-0
4.20-1	1.52-0	1.67-1	1.04-0	1.63-0	1.79-0
4.60-1	1.58-0	1.21-1	1.03-0	1.60-0	1.74-0
5.00-1	1.65-0	1.52-1	1.04-0	1.60-0	1.73-0
5.40-1	1.71-0	9.52-2	1.08-0	1.65-0	1.79-0
5.80-1	1.77-0	9.58-2	1.11-0	1.71-0	1.85-0
6.20-1	1.83-0	1.82-1	1.15-0	1.77-0	1.91-0
6.60-1	1.89-0	2.28-1	1.19-0	1.83-0	1.98-0
7.00-1	1.95-0	1.59-1	1.23-0	1.88-0	2.04-0
7.40-1	1.99-0	1.40-1	1.26-0	1.93-0	2.09-0
7.80-1	2.05-0	1.33-1	1.29-0	1.99-0	2.15-0
8.20-1	2.10-0	1.29-1	1.33-0	2.04-0	2.21-0
8.60-1	2.14-0	1.28-1	1.36-0	2.09-0	2.27-0
9.00-1	2.19-0	1.30-1	1.41-0	2.16-0	2.35-0
9.40-1	2.24-0	1.42-1	1.47-0	2.27-0	2.47-0
9.80-1	2.29-0	2.09-1	1.57-0	2.45-0	2.68-0
1.05-0	2.37-0	2.47-1	1.59-0	2.46-0	2.69-0
1.15-0	2.46-0	2.09-1	1.59-0	2.44-0	2.65-0

Энергия	A-150	P	Кость		D
(МэВ)	пластик	Воздух	(компактная)	Мышца	Вода
1.25-0	2.56-0	2.03-1	1.66-0	2.55-0	2.77-0
1.35-0	2.66-0	4.04-1	1.71-0	2.63-0	2.84-0
1.45-0	2.74-0	3.73-1	1.74-0	2.67-0	2.88-0
1.55-0	2.82-0	2.66-1	1.79-0	2.74-0	2.97-0
1.65-0	2.90-0	2.92-1	1.86-0	2.86-0	3.09-0
1.75-0	2.98-0	4.11-1	1.89-0	2.90-0	3.13-0
1.85-0	3.06-0	3.68-1	1.97-0	3.03-0	3.28-0
1.95-0	3.12-0	2.94-1	1.98-0	3.03-0	3.28-0
2.10-0	3.28-0	3.26-1	2.06-0	3.13-0	3.37-0
2.30-0	3.37-0	4.08-1	2.09-0	3.17-0	3.41-0
2.50-0	3.51-0	4.12-1	2.20-0	3.32-0	3.57-0
2.70-0	3.70-0	5.37-1	2.32-0	3.46-0	3.71-0
2.90-0	3.98-0	6.43-1	2.46-0	3.59-0	3.82-0
3.10-0	3.91-0	8.22-1	2.50-0	3.72-0	3.98-0
3.30-0	4.26-0	9.80-1	2.77-0	4.05-0	4.32-0
3.50-0	4.46-0	1.20-0	2.87-0	4.14-0	4.39-0
3.70-0	4.51-0	1.16-0	2.94-0	4.25-0	4.52-0
3.90-0	4.49-0	1.32-0	2.90-0	4.18-0	4.43-0
4.20-0	4.45-0	1.43-0	2.95-0	4.30-0	4.59-0
4.60-0	4.40-0	1.16-0	2.93-0	4.30-0	4.62-0
5.00-0	4.48-0	1.08-0	3.10-0	4.58-0	4.95-0
5.40-0	4.55-0	8.40-1	3.03-0	4.43-0	4.78-0
5.80-0	4.67-0	9.28-1	3.17-0	4.64-0	5.02-0
6.20-0	4.92-0	1.06-0	3.31-0	4.77-0	5.12-0
6.60-0	4.74-0	9.58-0	3.37-0	4.97-0	5.41-0
7.00-0	4.80-0	1.05-0	3.45-0	5.10-0	5.56-0
7.40-0	5.14-0	1.23-0	3.66-0	5.31-0	5.75-0
7.80-0	5.56-0	1.18-0	3.76-0	5.30-0	5.66-0
8.20-0	5.26-0	1.14-0	3.67-0	5.28-0	5.70-0
8.60-0	5.23-0	1.11-0	3.75-0	5.45-0	5.92-0
9.00-0	5.61-0	1.16-0	3.88-0	5.51-0	5.91-0
9.40-0	5.82-0	1.33-0	4.02-0	5.66-0	6.05-0
9.80-0	5.71-0	1.52-0	4.08-0	5.84-0	6.29-0
1.05+1	5.74-0	1.72-0	4.11-0	5.89-0	6.34-0
1.15+1	6.02-0	1.84-0	4.39-0	6.27-0	6.75-0
1.25+1	6.35-0	1.95-0	4.46-0	6.21-0	6.61-0
1.35+1	6.49-0	2.09-0	4.60-0	6.38-0	6.78-0
1.45+1	6.68-0	2.26-0	4.69-0	6.43-0	6.80-0
1.60+1	6.97-0	2.33-0	4.86-0	6.57-0	6.92-0
1.80+1	7.27-0	2.41-0	5.06-0	6.73-0	7.05-0

Энергия (МэВ)	А-150 пластик	Воздух	Кость (компактная)	Мышца	Вода
2.00+1	7.32-0	2.49-0	5.17-0	6.83-0	7.16-0
2.20+1	7.45-0	2.69-0	5.30-0	6.96-0	7.29-0
2.40+1	7.58-0	2.83-0	5.42-0	7.04-0	7.36-0
2.60+1	7.69-0	2.91-0	5.51-0	7.09-0	7.38-0
2.80+1	7.79-0	3.04-0	5.59-0	7.13-0	7.41-0
3.00+1	7.90-0	3.19-0	5.70-0	7.20-0	7.46-0
3.50+1	8.13-0	3.68-0	5.95-0	7.39-0	7.62-0
4.00+1	8.30-0	4.10-0	6.18-0	7.58-0	7.80-0
4.50+1	8.39-0	4.39-0	6.35-0	7.70-0	7.91-0
5.00+1	8.47-0	4.68-0	6.51-0	7.82-0	8.02-0
5.50+1	8.54-0	4.95-0	6.69-0	8.01-0	8.22-0
6.00+1	8.61-0	5.22-0	6.87-0	8.20-0	8.43-0
6.50+1	8.87-0	5.46-0	7.08-0	8.38-0	8.58-0
7.00+1	9.13-0	5.70-0	7.30-0	8.56-0	8.75-0
7.50+1	9.23-0	5.95-0	7.45-0	8.69-0	8.86-0

Таблица П.6 (продолжение)

Таблица П.7

Длины свободных нейтронов, взвешенные на значения кермы, в разных средах для различных терапевтических пучков нейтронов

Среда		Реакции, используемые для генерации пучков нейтронов								
_	Плот-									
	ность	<i>p</i> (66)Be	<i>p</i> (41)Be	<i>d</i> (22)Be	<i>d</i> (16)Be	d+T	d(8,3)D			
	(Γ/cM^3)									
Моторное	0,88	10,79	8,23	7,66	5,39	6,97	7,69			
масло										
Вода	1,00	10,57	8,24	7,71	5,31	6,91	7,91			
Раствор ТЕ	1,07	10,24	7,99	7,51	5,24	6,74	7,70			
Глицерин	1,25	9,23	7,22	6,83	4,88	6,15	7,02			
Раствор, эк-										
вивалентный	1,40	9,26	7,39	6,99	5,03	6,33	7,19			
скелету										
Мышца	1,04	10,54	8,24	7,74	5,41	6,95	7,93			
Кость	1,85	8,08	6,79	6,54	4,92	6,01	6,77			
Жир	0,92	10,98	8,45	7,90	5,57	7,16	7,99			
Мозг	1,03	10,36	8,08	7,57	5,26	6,80	7,75			
Легкие	0,26	42,72	33,4	31,5	22,0	28,2	32,3			
A-150	1,12	9,56	7,38	6,93	4,98	6,31	7,01			
Полиэтилен	0,96	9,44	7,18	6,65	4,65	6,06	6,67			
Полистирол	1,06	11,13	8,65	8,23	6,09	7,49	8,40			
Люсит	1,20	9,84	7,68	7,30	5,30	6,60	7,49			
Нейлон	1,14	9,54	7,39	6,93	5,01	6,31	7,04			

Дозовое ядро тонкого луча нейтронов спектра деления для первичного (нерассеянного) излучения в воде, усредненная в интервале r = 0 – 0,005 см,

<i>z</i> , см	1,0	2,0	4,0	5,0	7,5
$2\pi \cdot r \cdot K_{p,n}(z)$	7,675+1	6,948+1	5,694+1	5,155+1	4,021+1
<i>z</i> , см	10,0	15,0	20,0	30,0	40,0
$2\pi \cdot r \cdot K_{p,n}(z)$	3,135+1	1,907+1	1,160+1	4,288+0	1,586+0

 $2\pi \cdot r \cdot K_{_p}(z)$, см·МэВ·г⁻¹/нейтрон [26]

Таблица П.9

Дозовое ядро тонкого луча нейтронов спектра деления для рассеянных нейтронов в воде $2\pi rK_s(z,r),$

см-МэВ•г⁻¹/нейтрон [26]

40.0	8,642-4	1,597-3	1,627-3	1,650-3	1,672-3	1,712-3	1,810-3	1,964-3	2,167-3	2,449-3	2,672-3	2,450-3	1,352-3	2,747-4
30.0	2,347-3	4,33-=3	4,380-3	4,449-3	4,499-3	4,599-3	4,798-3	5,117-3	5,553-3	5,991-3	6,036-3	4,802-3	2,107-3	3,440-4
20.0	6,347-3	1,167-2	1,179-2	1,191-2	1,202-2	1,226-2	1,268-2	1,322-2	1,379-2	1,388-2	1,225-2	7,746-3	2,579-3	3,693-4
15.0	1,044-2	1,925-2	1,939-2	1,957-2	1,971-2	2,000-2	2,046-2	2,101-2	2,117-2	2,008-2	1,579-2	8,487-3	2,498-3	3,591-4
10.0	1,710-2	3,152-2	3,164-2	3,188-2	3,206-2	3,236-2	3,261-2	3,249-2	3,104-2	2,643-2	1,728-2	7,717-3	2,170-3	3,218-4
7,5	2,196-2	4,037-2	4,061-2	4,073-2	4,084-2	4,088-2	4,070-2	3,942-2	3,585-2	2,775-2	1,592-2	6,648-3	1,925-3	2,938-4
5.0	2,821-2	5,174-2	5,178-2	5,162-2	5,155-2	5,117-2	4,973-2	4,580-2	3,788-2	2,503-2	1,258-2	5,241-3	1,618-3	2,566-4
4.0	3,109-2	5,692-2	5,670-2	5,654-2	5,640-2	5,563-2	5,310-2	4,719-2	3,650-2	2,212-2	1,076-2	4,621-3	1,486-3	2,406-4
2.0	3,794-2	6,905-2	6,822-2	6,698-2	6,579-2	6,272-2	5,496-2	4,082-2	2,473-2	1,314-2	6,757-3	3,368-3	1,192-3	2,018-4
1.0	4,183-2	7,525-2	7,251-2	6,936-2	6,656-2	5,916-2	4,365-2	2,552-2	1,393-2	7,974-3	4,857-3	2,743-3	1,028-3	1,796-4
z, cm r, cm	0,0025	0,0150	0,0375	0,0625	0,0875	0,15	0,30	0,60	1,15	2,25	4,50	9,00	18,5	37,5
Таблица П.10

Дозовое ядро тонкого луча нейтронов спектра деления для вторичного гамма-излучения в воде $2\pi rK_{n o \gamma}(z,r),$

см-МэВ•г⁻¹/нейтрон [26]

		1	1	1	1	1	1			1			1	1
40,0	5,469-5	5,606-5	5,809-5	6,121-5	6,423-5	7,087-5	8,669-5	1,130-4	1,600-4	2,450-4	3,888-4	5,717-4	6,321-4	3,780-4
30,0	1,475-4	1,511-4	1,568-4	1,633-4	1,690-4	1,830-4	2,111-4	2,656-4	3,528-4	5,035-4	7,427-4	9,935-4	9,537-4	4,841-4
20,0	3,964-4	4,054-4	4,177-4	4,311-4	4,422-4	4,674-4	5,210-4	6,194-4	7,699-4	1,005-3	1,322-3	1,534-3	1,257-3	5,477-4
15,0	6,546-4	6,687-4	6,836-4	7,033-4	7,163-4	7,505-4	8,231-4	9,446-4	1,121-3	1,377-3	1,668-3	1,779-3	1,328-3	5,454-4
10,0	1,070-3	1,090-3	1,115-3	1,134-3	1,151-3	1,198-3	1,285-3	1,415-3	1,586-3	1,793-3	1,941-3	1,856-3	1,285-3	1,429-3
7,5	1,382-3	1,398-3	1,426-3	1,453-3	1,477-3	1,518-3	1,607-3	1,725-3	1,866-3	1,984-3	1,992-3	1,795-3	1,210-3	4,858-4
5,0	1,785-3	1,798-3	1,819-3	1,845-3	1,859-3	1,907-3	1,982-3	2,064-3	2,122-3	2,085-3	1,921-3	1,646-3	1,094-3	4,502-4
4,0	1,960-3	1,975-3	2,005-3	2,024-3	2,047-3	2,089-3	2,139-3	2,198-3	2,198-3	2,076-3	1,848-3	1,554-3	1,037-3	4,331-4
2,0	2,404-3	2,413-3	2,432-3	2,444-3	2,448-3	2,456-3	2,451-3	2,366-3	2,173-3	1,883-3	1,593-3	1,329-3	9,081-4	3,926-4
1,0	2,647-3	2,648-3	2,642-3	2,647-3	2,634-3	2,612-3	2,500-3	2,264-3	1,948-3	1,634-3	1,403-3	1,196-3	8,388-4	3,747-4
z, cm r, cm	0,0025	0,0150	0,0375	0,0625	0,0875	0,15	0,30	0,60	1,15	2,25	4,50	6,00	18,5	37,5

Вид основного окна библиотеки дозовых ядер тонкого луча нейтронов в воде [26]

от Фетонал кантония 2рг ниото и элучения 2рг 15 1 15 1. 0002+1 2007€-1 2651 ото излучения 2рг** 15 1 1.5 1356 2.2015€ 2.556 1366 2. 2015€ 2.566 1542€ 2.356€ 2.364	Группа ме дозы Навтронная То, ст"МеУ, 2 12-1 2.4746-1 0, ст"МеV/g: 2 2 66-2 1.8976-2 06-2 2.4536-2	990 x co-moneterna /g: 2,5 2,300E+1 2,5 1,810E-2	4 2.847E+1	ыность) Ф 5 2.577E+1	спект отонная кон 7,5 2,010E+1	понента (ста реход к р графия 1,567E+1	. погрешност вдактору юв 9,536E+0	b) Graph 1	30 2,144E+0	40 7.500E-1	ОК. Реактор графика Энергия нейтронов, МаВ: ПОСС=1:5551 (1)55:4-1:45;4-1 (555:4-0-105:4) 4015:4-0:55:40
№ Фетоная канованта, енного излучения 2рг 15 1 15 00026+1 28075+1 2651 ото излучения 2рг?т? 15 1 15 15 1 15 15 1 15 15 2 1 15 15062 2 2015+2 1508 00022 2 2015+2 2015 15062 2 2015+2 2015		2,5 2,5 2,006-1	4 2.847E+1	ацность) Ф 5 2.577E+1	7,5 2,010E+1	понента (ста реход к р графия 1,567E+1	. погрешност едактору юв 9,536E+0	6) Graph 1	30 2,144E+0	40 7.500E-1	ОК Реажтор графиков Энергия нейтронов, МэВ: 1.05541-1.45541 1.5554-0-1.55641 4.015-0-55640
Репоннал каноления. ниого излучения 2рї 15 1 15 10202-1 2.0272-1 2.651 ого излучения 2рї*11 15 1 15 1805-2 2.0516-2 1.566 1806-2 2.0562-2 3.654 1542-2 3.6562-2 3.654	.acoul Heiltporear i***D, cm**MeV, 2 . 1E-1 2.474E+1 2D, cm**MeV/g: 2 . 6E-2 1.897E-2 0E-2 2.453E-2	2,5 2,306E+1 2,5 1,810E-2	4 2.047E+1	5 2577E+1	7,5 2,010E+1	понента (ста реход к р графия 1.567E+1	спогрешност едактору юв 9,536£+0	5.000E+0	30 2.144E+0	40 7.900E-1	UK → Редактор графиков Энергия нейтронов, МэВ: 1,055-1-1,45551 1,055-1-1,405-1 6,505-40-1,055-1 4,005-0-505-0
нного излучених 2рі 15 1 15 10.0006-1 2.0076-1 2.651 ото излучених 2рі*** 15 1 15 15 1 15 155 2.0066-2 2.0566-2 1.989 10.0566-2 2.07666-2 3.594 10.0566-2 2.07666-2 3.594 10.0566-2 3.7666-2 3.594 10.0566-2 3.6866-2 3.544	2 10-10, cm*MeV, 12-11 2.474E+1 10, cm*MeV/g: 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2	/g: 2,5 2,306E+1 2,5 2,5 1,810E-2	4 2.047E+1	5 2.577E+1	7,5 2,010E+1	реход к р графия 1,567E+1	едактору юв 9,536E+0	5.000E+0	30 2,144E+0	40 7.930E-1	Энергия нейтронов, МаВ: 1.400+1=-1.450+1 1.000+1=-1.400+1 6.000-0-1.000+1 4.000-0-5.500+0
15 1 15 10.000с-1 3.007С-1 3.657 ого налучения 2рі*т'і 15 1 15 10.006с-2 2.0516-2 1.598 1.006с-2 3.7636-2 3.543 1.2156-2 3.6436-2 3.544	2 1E+1 2,474E+1 1D, cm*MeV/g: 2 86-2 1,897E-2 0E-2 2,453E-2	2,5 2,306E+1 2,5 1,810E-2	4 2.047E+1	5 2.577E+1	7,5 2,010E+1	графия 1,567Е+1	9,536E+0	9 5,000E+0	30 2,144E+0	40 7,930E-1	
1000E+1 2,037E+1 2,651 ого налучения 2рі**1 15 1 1.5 1199E+2 2,091E+2 1,998 1000E+2 2,750E+2 3,574 1295E+2 3,463E+2 3,574	1E+1 2,474E+1 1D, cm*MeV/g: 2 8E-2 1,897E-2 0E-2 2,453E-2	2.306E+1 2.5 1.810E-2	2.847E+1	2,577E+1	2,010E+1	1,567£+1	9,536E+0	5,000E+0	2,144E+0	7,930E-1	6.50E+0-1.05E+1 4.00E+0-6.50E+0
ого налучения 2рі*ті 15 1 1.5 1996-2 2.0916-2 1.988 18966-2 3.7636-2 3.610 15466-2 3.6266-2 3.534 12196-2 3.4808-2 3.444	D, cm*MeV/g: 2 66-2 1.8976-2 06-2 2.4536-2	2.5 1,810E-2	4								1 1 4 0 E +0 -6 5 E +0
ого излучения 2рі**1 15 1 1.5 1.1996-2 2.0916-2 1.998 1.8966-2 3.7636-2 3.610 1.5426-2 3.6286-2 3.534 1.2156-2 3.4426-2 3.443	2 86-2 1,8976-2 06-2 2,4536-2	2.5 1,810E-2	4								2.50E+0-4.00E+0
ого излучения 2рі**1 15 1 1.5 1806-2 2.0916-2 1.996 18066-2 2.7636-2 2.610 15425-2 3.6265-2 3.534 32156-2 3.4826-2 3.443	D, cm*MeV/g: 2 86-2 1,8976-2 06-2 2,4536-2	2.5 1,810E-2	4								1,40E+0-2,50E+0
15 1 1.5 21936-2 2.0916-2 1.998 30366-2 2.7636-2 2.610 15426-2 3.6266-2 3.534 32156-2 3.4826-2 3.443	2 8E-2 1,897E-2 0E-2 3,453E-2	2.5 1,810E-2	4								4.00E-18.00E-1
1.5 1 1.5 2.1936-2 2.0916-2 1.998 0.0366-2 2.7636-2 2.610 0.5426-2 3.6296-2 3.534 3.2156-2 3.4826-2 3.447	2 8E-2 1,897E-2 0E-2 2,453E-2	2.5 1,810E-2	4								2,00E-1-4,00E-1
21996-2 2,091E-2 1,996 0,000E-2 3,763E-2 3,610 0,542E-2 3,628E-2 3,534 0,219E-2 3,482E-2 3,442	8E-2 1,897E-2 0E-2 3,453E-2	1,810E-2		5	7,5	10	15	20	30	40	4.65E-2-1.00E-1
3,636E-2 3,763E-2 3,610 3,542E-2 3,626E-2 3,534 3,215E-2 3,482E-2 3,447	0E-2 3,453E-2		1,554E-2	1,410E-2	1,098E-2	8,549E-3	5,220E-3	3,173E-3	1,173E-3	4,321E-4	2.15E-2-4.65E-2 1.00F-22.15E-2
3,542E-2 3,625E-2 3,534 3,215E-2 3,482E-2 3,447		3,296E-2	2,846E-2	2,507E-2	2,019E-2	1,576E-2	9,626E-3	5,837E-3	2,165E-3	7,905E-4	4,65E-3-1,00E-2
3,215E-2 3,482E-2 3,447	4E-2 3,411E-2	3,250E-2	2,835E-2	2,589E-2	2,031E-2	1,582E-2	9,694E-3	5,897E-3	2,190E-3	8,135E-4	2,15E-3-4,85E-3 1,00E-3-2,15E-3
	7E-2 3,349E-2	3,223E-2	2,827E-2	2,581E-2	2,037E-2	1,594E-2	9,785E-3	5,954E-3	2,225E-3	8,250E-4	4,65E-4-1,00E-3
2,902E-2 3,329E-2 3,358	8E-2 3,290EOD	NaCTL 1,603E-2 9,857E-3 6,010E-3 2,249E-3 8,358E-4								8,358E-4	1,00E-4-2,19E-4
2,240E-2 2,950E-2 3,126	96-2 2,1368	np	просмотра 1,610E-2 9,999E-3 6,120E-3 2,299E-3						2,299E-3	0,550E-4	4,65E-5-1,00E-4
315E-2 2,183E-2 2,581	1E-2 2,740E					1,630E-2	1,023E-2	6.338E-3	2.399E-3	9,051E-4	1,00E-5-2,15E-5
7,054E-3 1,276E-2 1,737	7E-2 2,0416		1	данных		1,625E-2	1,050E-2	6,610E-3	2,559E-3	9,821E-4	4,65E-6-1,00E-5 2,19E-6-4,69E-6
1,199E-3 6,997E-3 9,785	SE-3 1,2368				- 1	1,552E-2	1,059E-2	6.896E-3	2,776E-3	1,084E-3	1,00E-6-2,15E-6
2,860E-3 3,987E-3 5,267	7E-3 6.568E-3	7,828E-3	1,106E-2	1,252E-2	1.388E-2	1,321E-2	1,004E-2	6.942E-3	2.996E-3	1,224E-3	4,65E-71,00E-6 2,15E-74,65E-7
2,018E-3 2,429E-3 2,888	8E-3 3,378E-3	3.882E-3	5.379E-3	6,288E-3	7,958E-3	8,639E-3	7,897E-3	6,123E-3	3,018E-3	1,336E-3	0,00E+02,15E-7
,210E-3 1,371E-3 1,525	5E-3 1,684E-3	1,837E-3	2,310E-3	2,620E-3	3,324E-3	3,858E-3	4,244E-3	3,873E-3	2,401E-3	1,225E-3	Spectr/cttlc
1,665E-4 5,139E-4 5,565	SE-4 5,962E-4	6,332E-4	7,430E-4	8,090E-4	9,626E-4	1,085E-3	1,2496-3	1,289E-3	1,053E-3	6,759E-4	
3355-5 8,9825-5 9,585	9E-5 1,009E-4	1.071E-4	1,203E-4	1,283E-4	1,469E-4	1,609E-4	1,796E-4	1.847E-4	1,720E-4	1.374E-4	- 1
477E-6 7,023E-6 7,498	8E-6 7,868E-6	8,015E-6	9,092E-6	9,565E-6	1,074E-5	1,164E-5	1,283E-5	1,339E-5	1,285E-5	1,095E-5	
2,060E-3 2,018E-3 1,210E-3 1,665E-4 3,335E-5 3,477E-6	3.907E-3 5.26 2.429E-3 2.88 1.371E-3 1.52 5.139E-4 5.56 0.982E-5 9.58 7.023E-6 7.49	0.307E-3 526E-3 1280 307E-3 527E-3 6.566E-3 1,27E-3 1,527E-3 1,58E-3 1,37E-3 1,527E-3 1,58E-3 5138E-4 555E-4 5,58E-4 0,502E-5 9,592E-5 1,005E-4 7,022E-6 7,489E-6 7,860E-6	Janes Janes Janes Janes Janes Janes Janes Janes	13076 3 5206 3 1306 3 1106 2 2426 3 2806 3 3376 3 1306 3 5376 3 13076 3 536 3 3376 3 3576 3 536 3 13076 3 536 3 3376 3 3576 3 5376 3 13076 3 1586 4 586 4 586 4 586 4 600 4 1536 4 586 4 586 4 500 4 1071 4 1202 4 0502 5 5596 5 1006 4 1071 6 1202 4 7003 6 7003 6 7,868 6 7,868 6 8,0196 6 9,032 6	Laine a Janes a Janes a Janes a Janes a Janes a Janes a Janes a Janes a Janes a Janes a Janes a Janes a Janes a Janes a Janes a Janes a Janes a Janes a	JUNC 5 JUNC 5<	1.376 3.586-5 4.586-5 1.006-2 1.256-2 1.306-6 2.426-3 2.806-3 3.378-3 3.806-3 5.378-3 6.306-3 7.806-3 8.596-3 1.376-3 1.586-3 5.378-3 5.378-3 5.378-3 5.306-3 7.896-3 8.596-3 1.376-3 1.586-3 5.379-3 5.206-3 5.379-3 3.206-3 3.896-3 1.376-3 1.586-4 5.5279-3 5.206-3 5.379-3 3.206-3 3.896-3 8.599-3 1.376-3 1.586-4 5.5279-3 5.206-3 5.206-3 3.206-3 3.896-3 8.599-3 1.376-3 1.586-4 5.5274-4 5.5274-4 5.5274-4 5.5274-4 5.5274-4 3.206-4 3.896-5 3.896-5 3.896-5 3.896-5 3.896-5 3.996-5 3.996-5 3.996-5 1.002-4 1.202-4 1.459-4 1.502-4 7.0236-6 7.4986-6 7.8986-6 8.0192-6 9.5982-6 1.074-5 1.144-5	Lance Lance <th< td=""><td>Lowice Josef <t< td=""><td>Janes J. Janes J.</td><td>Johne S Johne S <t< td=""></t<></td></t<></td></th<>	Lowice Josef Josef <t< td=""><td>Janes J. Janes J.</td><td>Johne S Johne S <t< td=""></t<></td></t<>	Janes J. Janes J.	Johne S Johne S <t< td=""></t<>

Дозиметрическое планирование лучевой терапии

Часть 2. Дистанционная лучевая терапия пучками заряженных частиц и нейтронов. Брахитерапия и радионукдидная терапия

Учебное пособие

Редактор Н.В. Шумакова

Подписано в печать 15.07.2008. Формат 60х84 1/16 Печ. л. 20,5. Уч.-изд. 20,5. Тираж 150 экз. Изд. № 1/16. Заказ №

Московский инженерно-физический институт (государственный университет). 115409, Москва, Каширское и., 31

Типография издательства «Тровант» г. Троицк Московской области