

ФОРМИРОВАНИЕ ВЫСОКОИНТЕНСИВНОГО ПУЧКА ПРОТОНОВ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ФЛЭШ-ЭФФЕКТА В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

А.В. Агапов, Е.А. Грицкова, С.А. Густов, Г.В. Мицын, А.Г. Молоканов,
И. Хасенова, С.В. Швидкий, К.Н. Шипулин
Объединенный институт ядерных исследований, Дубна

Флэш-терапия – это быстро развивающаяся область медицинской радиологии, которая потенциально может революционизировать будущие методики лечения рака. Метод предполагает подведение терапевтической дозы облучения к опухолевому объему при сверхвысокой мощности дозы в пучке, на несколько порядков превышающей обычно используемую при стандартной радиотерапии. В таком режиме облучения уменьшается степень повреждения нормальных тканей, окружающих опухоль и попадающих под действие излучения, в то же время воздействие на раковые клетки сохраняется на прежнем уровне, что улучшает перспективу локального контроля опухоли при меньшей частоте возникновения побочных эффектов.

В работе приведены результаты по формированию высокоинтенсивного пучка протонов с энергией 660 МэВ от ускорителя фазотрон Объединенного института ядерных исследований, г. Дубна, предназначенного для проведения радиобиологических исследований при облучении методом флэш-терапии клеточных культур и малых лабораторных животных (мыши, крысы). Кроме того, представлены основные конструкционные особенности и параметры созданных детекторов для измерения характеристик этого пучка.

Ключевые слова: *протонная терапия, флэш-эффект, ионизационная камера*

DOI: 10.52775/1810-200X-2023-100-4-29-39

Введение

Одной из главных задач лучевой терапии в онкологии является доставка лечебной дозы ионизирующего излучения в опухоль с минимальным нанесением вреда окружающим ее здоровым тканям и органам. На сегодняшний день возможности в улучшении пространственного распределения дозы как на современных установках для проведения фотонной конформной терапии, так и на установках для протонной и ионной терапии, практически исчерпаны. Поэтому в последние годы все большее внимание уделяется различным методи-

кам, обещающим в перспективе повысить эффективность радиотерапии: введению в опухолевые ткани наночастиц тяжелых металлов для локального увеличения энерговыделения, применению специальных препаратов для снижения способности клеток к репарации после облучения и др.

С этой точки зрения представляет особый интерес так называемый флэш-эффект, возникающий при облучении тканей излучением с очень высокой мощностью дозы. Первые сообщения об этом явлении начали появляться в научной литературе еще в 70-х годах прошлого

века [1–3], однако по-настоящему массово исследования по этой тематике стали проводиться в различных центрах после опубликования в 2014 г. статьи Винсента Фаводона с соавторами из Института Кюри [4], которые предложили использовать этот эффект в дистанционной лучевой терапии, получившей название флэш-терапии.

Метод предполагает подведение терапевтической дозы облучения к опухолевому объему при сверхвысокой мощности дозы в пучке, на несколько порядков превышающей обычно используемую при стандартной радиотерапии. В таком режиме облучения уменьшается степень повреждения нормальных тканей, окружающих опухоль и попадающих под действие излучения, в то же время воздействие на раковые клетки сохраняется практически на прежнем уровне, что улучшает перспективу локального контроля опухоли при меньшей частоте возникновения побочных эффектов, тем самым расширяя терапевтический диапазон.

Следует сказать, что мнения о перспективах использования этого эффекта в клинической практике, как и о реальности существования самого эффекта, сильно различаются среди авторитетных в области радиобиологии ученых. Некоторые из них утверждают, что такого эффекта быть не может, т.к. никаких радиобиологических оснований к нему нет, другие же, наоборот, считают, что он в будущем позволит заменить фракционированные курсы дистанционной лучевой терапии на одно-, двукратные облучения при сохранении или даже увеличении эффективности лечения. Действительно, к настоящему времени не существует однозначной теории механизма возникновения флэш-эффекта, но то, что он реально существует, доказывают многочисленные исследования, проводимые во множестве научно-исследовательских центров на различных радиобиологических моделях [5, 6].

Более того, ведущие мировые фирмы, производящие оборудование для центров протонной терапии “под ключ”, такие как Varian и IBA, с недавнего времени приступили к модернизации выпускаемого ими оборудования для возможности проведения протонной флэш-терапии. Уже начаты первые клинические исследования по эффективности ее использования [7, 8].

Не так давно было создано международное сообщество [9], объединившее ученых из разных стран, занимающихся исследованиями

в области флэш-терапии с применением различных ионизирующих излучений.

Объединенный институт ядерных исследований (ОИЯИ, Дубна) является одним из пионеров в области исследования эффективности применения протонных пучков для радиотерапии [10]. Здесь накоплен богатый опыт проведения 3-мерной конформной протонной терапии онкологических больных. С 2000 по 2019 г. на пучках фазотрона прошли курс облучения около 1300 пациентов с различными заболеваниями.

ОИЯИ совместно с НИИЭФА им. Д.В. Ефремова (Санкт-Петербург) уже приступили к реализации проекта создания сверхпроводящего изохронного циклотрона MSC230, на котором планируется проведение научных исследований в области радиобиологии, а также работ по развитию методик протонной флэш-терапии [11]. Для этого в конструкцию будущего ускорителя закладывается возможность работы в импульсном режиме со средней силой выходного тока пучка до 10 мкА и длительностью импульса до 100–200 мс. Это позволит формировать протонные пучки с энергией 100–230 МэВ, однородные по дозе, диаметром до 13–15 см и со средней за фракцию мощностью дозы в модифицированном пике Брэгга до 100 Гр/с в изоцентре облучения. Такие параметры пучка дадут возможность в будущем использовать этот ускоритель для проведения клинических исследований по применению методик протонной флэш-терапии для лечения широкого круга локализаций.

Не дожидаясь создания нового ускорителя, было решено начать эксперименты по исследованию флэш-эффекта на протонном пучке действующего ускорителя ОИЯИ фазотрона с энергией выведенного пучка 660 МэВ и максимальным током 1 мкА. Задачей было сформировать однородный в сечении пучок с диаметром, достаточным для облучения как клеточных культур, так и малых лабораторных животных (мышей, крыс), и с необходимой для изучения флэш-эффекта мощностью дозы (не менее 40–50 Гр/с). Кроме того, такой пучок полезен для тестирования различных создаваемых детекторов для дозиметрии в условиях сверхвысоких мощностей дозы, что является крайне актуальным для реализации будущего проекта.

Поставленная задача была с успехом выполнена: был сформирован протонный пучок с энергией 660 МэВ, однородный в сечении, в

диаметре около 45 мм (по 90 %-й изодозе) и с мощностью дозы 70 Гр/с. Были также спроектированы, изготовлены и успешно испытаны две ионизационные камеры для мониторинга интенсивности пучка и измерения его горизонтального и вертикального профилей, разработано программное обеспечение для экспресс-обработки отсканированных изображений с радиохромных пленок.

Материал и методы

Формирование пучка

Схема части помещения с существующим оборудованием, с помощью которого формировался пучок с необходимыми характеристиками, представлена на рис. 1. В качестве места облучения биологических образцов была выбрана так называемая лаборатория № 4, которая отделена от соседнего зала ускорителя толстой 4-метровой стеной из тяжелого бетона. За счет этого значительно снижается процент примеси вторичных частиц в пучке, способных исказить получаемые результаты экспериментов.

Следует сказать, что в конвенциональной протонной терапии использование пика Брэгга пучка протонов является практически обязательным условием. Но в нашем случае пучок предполагалось использовать только для изучения возникновения флэш-эффекта в радио-

биологических экспериментах, для которых нет особой разницы, в какой точке глубинно-дозовой кривой проводить облучение. Кроме того, формирование замедленного пучка протонов со сколь-нибудь выраженным пиком Брэгга и с необходимой мощностью дозы не представляется возможным чисто технически из-за неизбежной потери большей части частиц вследствие кулоновского рассеяния и ядерных взаимодействий, учитывая высокую энергию выводимых из ускорителя протонов (660 МэВ). Поэтому все эксперименты и измерения проводились с не замедленным пучком.

Для формирования пучка с необходимыми характеристиками использовался начальный участок тракта транспортировки пучка от фазотрона к процедурным кабинам и к экспериментальным физическим установкам [12]. Он состоит из (по ходу пучка): монитора тока выведенного из ускорителя пучка, вертикального и горизонтального отклоняющих магнитов ОМ-2 и ОМ-1, двух дублетов квадрупольных линз МЛ-3, горизонтального корректирующего магнита ОМ-2, замедлителя переменной толщины с системой коллиматоров (не используется в нашем случае), дублета квадрупольных линз МЛ-3 и поворотного магнита СП-37.

Нетрудно подсчитать, что для формирования пучка с требуемой мощностью дозы и геометрическими характеристиками необходимо, чтобы в полезную, т.е. однородную в сечении, область пучка попадало не менее 30–50 % от общего числа частиц. Иными словами, нужно получить однородный в сечении пучок диаметром несколько сантиметров, с достаточно резкими боковыми градиентами спада интенсивности к периферии. Этому требованию хорошо удовлетворяет известный метод двойного рассеяния, в котором изначально узкий пучок сначала рассеивается фольгой соответствующей толщины до получения в месте облучения распределения Гаусса с полной шириной на половине высоты (ПШПВ), близкой к размеру однородной области, которую надо получить. Далее, с некоторым промежутком на пучке устанавливается второй фигурный рассеиватель с максимальной толщиной на оси пучка и спадающей к его периферии (рис. 2). При этом происходит перераспределение частиц из центральной части пучка к его краям и при определенном образе подобранных характеристиках рассеивателей в результате в месте облучения формируется пучок с необходимыми геометрическими характеристиками.

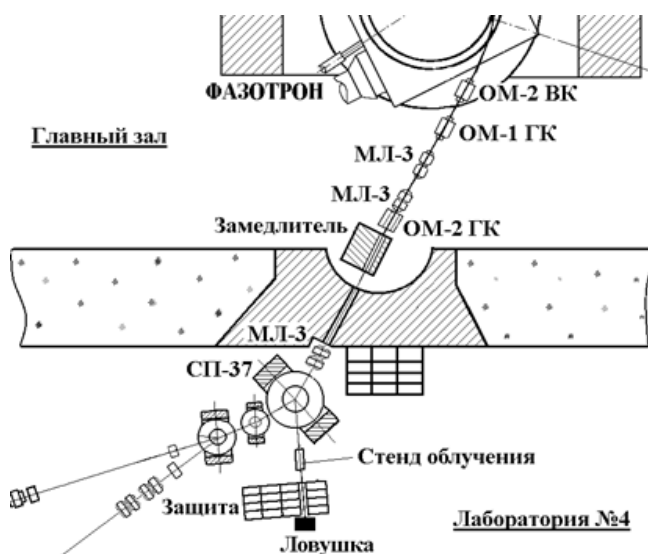


Рис. 1. Канал вывода протонного пучка ускорителя фазотрон ОИЯИ для исследования флэш-эффекта



Рис. 2. Принцип метода двойного рассеяния

Некоторой модификацией этого метода можно считать способ, в котором первый рассеиватель исключается, а необходимое предварительное расширение пучка достигается за счет параметров электромагнитного тракта транспортировки. Такая схема формирования пучка была применена авторами в процедурной кабине для протонной терапии и хорошо зарекомендовала себя в течение многих лет работы. Именно ее было решено применить при формировании пучка для исследования флэш-эффекта, учитывая, что апертуры имеющихся элементов тракта транспортировки (80–100 мм в диаметре) позволяют это сделать. Кроме того, этот способ оказался предпочтителен, так как для его реализации требуется меньшая пролетная база, которая в нашем случае составляла всего около 2 м.

В соответствии с этими требованиями были рассчитаны необходимые величины магнитных полей и соответствующих токов магнито-оптических элементов тракта. После незначительной их корректировки в эксперименте в предполагаемом месте облучения образцов удалось сформировать почти круглый в сечении пучок с формой, близкой к двумерному распределению Гаусса со значениями ПШПВ, равными 32,1 мм по горизонтали и 34,1 мм по вертикали (рис. 3). Для получения информации о поперечном распределении пучка использовалась радиохромная пленка ЕВТ-3 [13] и специально разработанное программное обеспечение для экспресс-обработки информации со сканов облученной пленки, о котором более подробно будет рассказано ниже. Следует также отметить, что все измерения проводились при токе выведенного из ускорителя пучка почти на 3 порядка ниже максимального ее значения, т.е. около 1–2 нА.

Фигурный рассеиватель устанавливался на выходном окне вакуумной камеры последнего поворотного магнита СП-37 (рис. 1) на расстоянии около двух метров от места облучения образцов. Рассеиватель представляет собой ос-

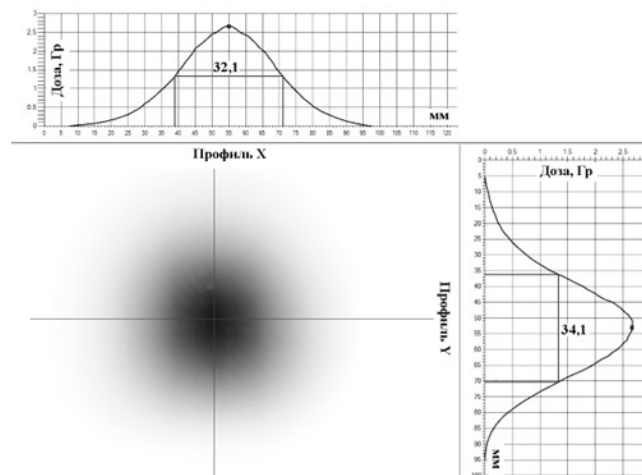


Рис. 3. Восстановленные с радиохромной пленки горизонтальный и вертикальный профили протонного пучка, выведенного в место облучения образцов

нование из текстолита толщиной 0,8 мм, на котором в центральной его части наклеивалась различная комбинация овальных кусочков свинцовой фольги толщиной 100 мкм, образующих форму пирамиды. Имелась также возможность смещения основания по горизонтали и вертикали поперек пучка для точного совмещения центра пирамиды с его осью. Овальная форма кусочков фольги объясняется соответствующей полученной формой пучка в месте установки рассеивателя.

С учетом имеющегося у авторов опыта изготовления подобного фигурного рассеивателя для одной из процедурных кабин Медико-технического комплекса ОИЯИ [14], в данном случае также решено было не заниматься сложными и, как правило, не очень точными расчетами необходимой формы фигурного рассеивателя, а подобрать ее экспериментальным путем. Эта задача была выполнена в течение одного сеанса работы ускорителя продолжительностью в несколько часов. На рис. 4 представлен скан с радиохромной пленки, а также горизонтальное и вертикальное распределения пучка, полученные с этого скана. На рис. 5 представлена окончательная форма созданного фигурного рассеивателя, отвечающая поставленным задачам.

Как можно видеть из рис. 4, оба профиля практически симметричны, область однородной дозы (по 90 % от максимума) представляет собой круг диаметром около 45–47 мм, при этом доза достаточно быстро падает к периферии пучка. Мощность дозы в центре круга

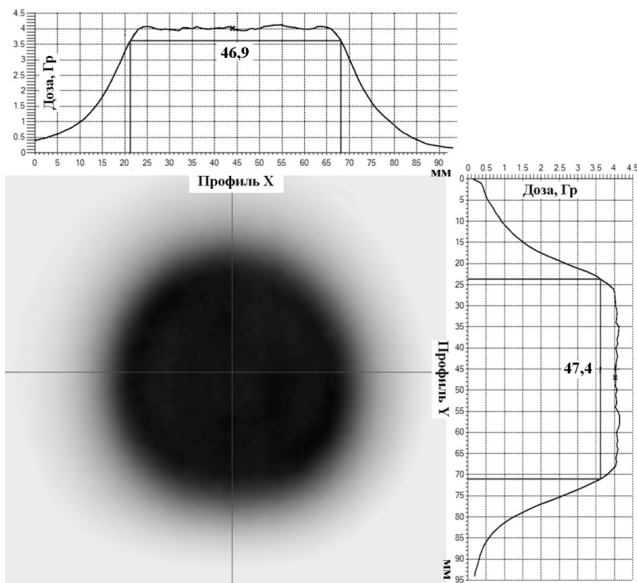


Рис. 4. Восстановленные с радиохромной пленки горизонтальный и вертикальный профили сформированного широкого протонного пучка в месте облучения образцов

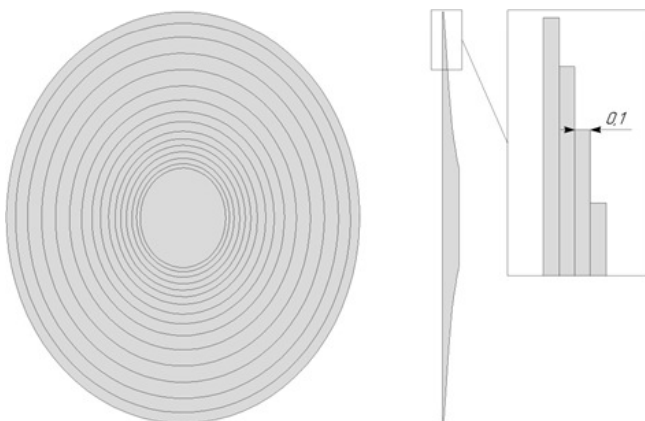


Рис. 5. Форма выбранного фигурного рассеивателя протонного пучка из свинцовой фольги толщиной 0,1 мм

составляет около 70 Гр/с на 1 мкА выведенного из ускорителя пучка. Доля полезного для облучения образцов пучка (внутри круга) составляет 40–50 % от исходного, что практически близко к предельным значениям, достижимым при использовании метода двойного рассеяния.

Разработка детекторов пучка со сверхвысокой мощностью дозы

Одной из основных проблем, возникающих при работе с пучками высокой мощности дозы, является то, что большинство стандартных детекторов, обычно используемых для клинической дозиметрии (ионизационных камер, полупроводниковых детекторов и т.д.) оказываются нелинейными в данном диапазоне мощностей дозы. Исключение составляют лишь радиохромные пленки, достаточно экзотические гелиевые детекторы, термолюминесцентные детекторы и некоторые другие. Однако все они не предназначены для работы в режиме реального времени, что крайне затрудняет процесс вывода и контроля параметров пучка.

Поэтому было специально разработано программное обеспечение, позволяющее в экспресс-режиме (за время около 2 мин) проводить анализ данных со сканов радиохромных пленок, облученных как пучком со стандартной мощностью дозы, так и пучком в режиме флэш-облучения (см. рис. 3, 4). Радиохромная пленка ЕВТ-3 сразу после облучения сканируется методом “на просвет” на сканере Expression 11000XL фирмы Epson. Затем полученный файл загружается в разработанную программу, где он автоматически преобразуется в двумерную матрицу доз на основе калибровочной кривой, измеренной заблаговременно отдельно для каждой новой упаковки радиохромной пленки. Оператор с помощью компьютерной мыши устанавливает имеющееся на экране перекрестье в центр пучка, после чего программа рассчитывает горизонтальный и вертикальный профили пучка вдоль линий перекрестья, а также показывает значение дозы в центре креста. Кроме того, автоматически для каждого профиля рассчитывается ширина распределения по заранее заданному уровню, вычисляемому в процентах от значения дозы в перекрестьи.

Следует отметить, что измеренные таким образом значения доз не являются истинными, так как процесс потемнения радиохромной пленки после облучения длится от 1 до 2-х суток, поэтому ее показания оказываются на 15–20 % ниже реальных. Однако в процессе вывода пучка информация о его профилях представляет наибольший интерес, а мощность дозы можно определить, просканировав пленку повторно на следующий день.

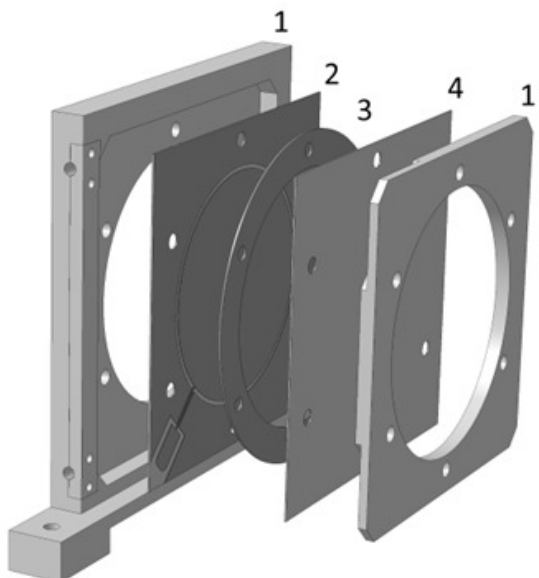


Рис. 6. Конструкция ИК № 1: 1 – корпус; 2 – анодный электрод; 3 – изоляционное кольцо; 4 – катодный высоковольтный электрод

Оперативное определение мощности дозы в пучке проводилось с помощью клинического дозиметра PTW UNIDOS-E [15] и миниатюрной ионизационной камеры Markus в режиме стандартной мощности дозы пучка в соответствии с рекомендациями Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) [16]. А чтобы контролировать дозу облучения при проведении флэш-облучения, необходимо было разработать и сконструировать плоскопараллельную ионизационную камеру со сверхмалым межэлектродным зазором для предотвращения рекомбинации образующегося внутри рабочей области заряда.

Было создано два варианта таких камер. Конструкция ионизационной камеры (ИК) № 1, предназначенной для контроля отпускаемой дозы, представлена на рис. 6. Камера собрана в корпусе, изготовленном по технологии FDM печати из ABS пластика, обладающего достаточно высокой радиационной стойкостью, и состоит из двух электродов – высоковольтного катода и принимающего анода. Материал электродов – односторонний фольгированный стеклотекстолит толщиной 0,5 мм со слоем меди 35 мкм. Форма анодной плоскости представляет собой круг диаметром 85 мм. Воздушный зазор ~0,5 мм между катодом и анодом задается кольцом из стеклотекстолита, при этом чувствительный объем камеры составил 3,2 см³.

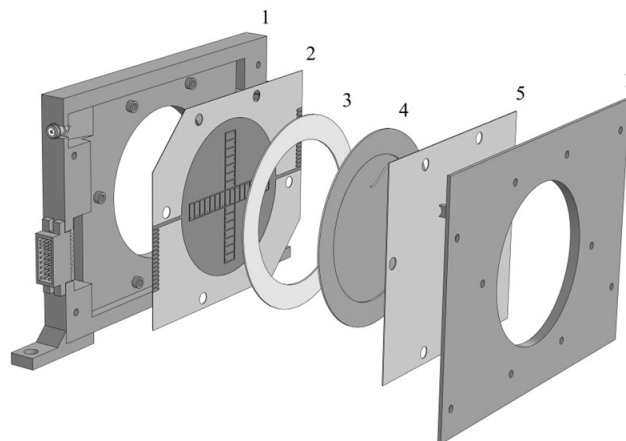


Рис. 7. Конструкция ИК № 2: 1 – корпус; 2 – пиксельный электрод; 3 – изоляционное кольцо; 4 – общий высоковольтный электрод; 5 – анод мониторинговой камеры

Электроды на катодной и анодной плоскостях изготовлены методом травления.

Для уменьшения токов утечки на анодной плоскости сформировано заземленное охранное кольцо из меди. Катодная плоскость выполнена по аналогии с анодной, только без охранного кольца. Центральные жилы высоковольтного и сигнального коаксиальных кабелей припаяны к специальным контактным площадкам, имеющимся на обоих электродах. Итоговая эффективная толщина камеры по пучку составила 1,6 мм водного эквивалента, что не является критичным, если учитывать полный пробег протонов с энергией 660 МэВ.

Конструкция ИК № 2 представлена на рис. 7. Ее особенность заключается в том, что в одном корпусе собраны две камеры с одним общим катодом. Ионизационный ток, собираемый на первом плоскопараллельном аноде, выступает в качестве мониторингового сигнала для контроля отпускаемой дозы, а второй анод используется для мониторингования пространственного распределения пучка в реальном времени. Первый анод изготовлен из фольгированного текстолита толщиной 0,5 мм с медным покрытием 35 мкм. Воздушный зазор между катодом и анодом равен 1 мм, при этом чувствительный объем камеры составил 5,4 см³. Так же, как и ИК № 1, анод имеет охранное кольцо, соединенное с заземляющим проводом.

Для изготовления второго анода использовался двусторонний фольгированный стеклотекстолит толщиной 0,35 мм с медным

покрытием 18 мкм. В центральной области анода в форме перекрестия сформированы медные площадки (пиксели), каждый пиксел является независимым каналом сбора заряда. Пиксел имеет размер 4,5×9,5 мм, расстояние между соседними пикселями 0,5 мм. Для уменьшения токов утечки и для создания однородного электрического поля в межэлектродном пространстве камеры вокруг пикселей с зазором 0,5 мм сформирован охранный электрод, находящийся под нулевым потенциалом. В каждом пикселе имеется фольгированное медью отверстие диаметром 0,3 мм, посредством которого пиксел соединен с печатным проводником, проходящим с обратной стороны стеклотекстолита. К этим проводникам с помощью коротких перемычек припаивается многоконтактный выходной разъем. Воздушный зазор камеры составляет 1 мм, чувствительный объем – 1,28 см³. Высоковольтный электрод был изготовлен из алюминиевой фольги толщиной 11 мкм, натянутой на кольцо из стеклотекстолита толщиной 1 мм и приклеенной к нему с помощью эпоксидной смолы.

Для подачи на камеры стабилизированного высоковольтного напряжения использовался источник питания с рабочим выходным напряжением до 2 кВ.

Обработка сигналов с анодов обеих ИК и отпуск дозы осуществлялись с помощью существующего блока преобразователя “ток–частота”, выполненного в стандарте КАМАК, промышленного частотомера Yokogawa TC110 и блока отпуска дозы [17]. Ионизационный ток с анодной плоскости одной из камер поступал на вход блока “ток–частота”, в котором преобразовывался в последовательность импульсов, каждый импульс которой соответствовал около 0,77 нКл входного заряда. Далее импульсная последовательность подавалась на счетчик-частотомер для визуального контроля и передачи данных в компьютер, а также на вход блока отпуска дозы для автоматического контроля момента отключения ускорителя.

Сигналы с пикселей ИК № 2 обрабатывались аналоговым блоком, созданным на основе 64-канального Tera06-чипа (INFN, Италия) [18], каждый канал которого состоит из преобразователя “ток–частота” с максимальной частотой дискретизации 5 МГц и 16-разрядного синхронного счетчика. Коэффициент преобразования тока составляет около 200 фКл на один отсчет. Для опроса выходного регистра Tera06-

чипа использовался стандартный промышленный программируемый логический контроллер WP-8128 фирмы ICPDAS (Тайвань), подключенный к ПК оператора по сетевому проводу. Управление аналоговым блоком и сбором данных осуществлялись посредством 16-канального параллельного модуля дискретного ввода-вывода I-8042W ICPDAS. Более подробно с конструкцией и работой камер можно ознакомиться в работе [19].

Обе камеры калибровались в начале каждого сеанса работы с помощью клинического дозиметра в режиме стандартной мощности дозы пучка, а доза при проведении флэш-облучения уже отпускалась с помощью одной из двух созданных ионизационных камер. Как в одном, так и в другом случае измерения дублировались одновременно с помощью радиохромной пленки.

Следует также сказать о временной структуре выходного пучка ускорителя. Она представляет собой импульсы тока длительностью 40 мкс с паузами между ними в 4 мс. В ускорителе предусмотрена возможность быстро включать и отключать пучок внешним сигналом с градацией в один такой импульс. Для проведения флэш-облучения был разработан и изготовлен электронный блок, позволяющий по нажатию кнопки включать пучок на серию, длительностью от 1 до 63 импульсов ускорения, что соответствует временному интервалу от 40 мкс до 248 мс. Число необходимых импульсов пучка задается заранее перед облучением с помощью кнопочного переключателя на лицевой панели блока.

При таком способе облучения возникают некоторые сложности, связанные с дискретностью отпуска дозы. Действительно, нетрудно посчитать, что при мощности дозы 75 Гр/с за один импульс ускорителя отпускается около 0,3 Гр. Хотя это значение можно менять в некоторых пределах настройками различных систем ускорителя, значение результирующей дозы все равно может меняться от включения к включению, и при малых значениях отпускаемой дозы (0,5–1,5 Гр) этот разброс достигает 10–15 %. Поскольку почти все эксперименты, проводимые на этой установке, являются сравнительными, то исследуемые образцы облучаются сначала во флэш-режиме, а затем облучение проводится уже в стандартном режиме именно той дозой, которая реально получилась при облучении на флэш-пучке. Следует также отметить, что изменение интенсивности

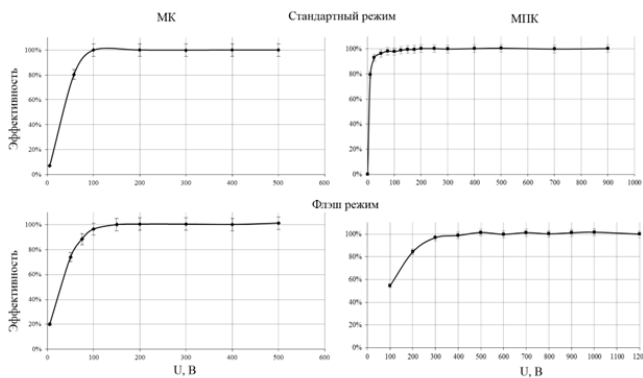


Рис. 8. Счетные характеристики разработанных ионизационных камер при двух режимах работы: стандартном и флэш. За 100 % приняты усредненные значения на плато

пучка проводится с помощью перестройки режима работы ускорителя и на другие его характеристики никак не влияет.

Результаты и обсуждение

При первой подаче напряжения на созданные камеры (около 500–1000 В) с их анодов наблюдался довольно значительный темновой ток, однако по прошествии двух рабочих дней (суммарно около 15 часов) во включенном состоянии этот ток снизился практически до нуля во всем диапазоне рабочих напряжений и больше уже не возникал в течение нескольких месяцев их эксплуатации.

Были измерены счетные характеристики обеих изготовленных ионизационных камер как в стандартном режиме, так и на пучке с мощностью дозы около 70 Гр/с (рис. 8). Для контроля зависимости счета камер от поданного на них напряжения в качестве мониторингового детектора интенсивности пучка использовался клинический дозиметр PTW UNIDOS-E с миниатюрной ионизационной камерой Markus. Следует сказать, что функция отклика данной камере уже не линейна при мощности дозы в пучке порядка 70 Гр/с и занижает значение измеряемой дозы на 25–30 %, что видно по показаниям дозиметра в сравнении с измеренными с помощью созданных ионизационных камер значениями, а также с показаниями радио-хромной пленки.

Также на этом пучке был испытан миниатюрный полупроводниковый алмазный детектор ПДПС-1К [20], который также показал

занижение измерений дозы на 15–20 %. Однако, учитывая, что интенсивность пучка на выходе из ускорителя достаточно стабильна во времени ($\pm 10\%$), в качестве относительного монитора использовать эти детекторы все же допустимо. Именно этим фактом можно объяснить гораздо больший разброс значений на плато счетной характеристики во флэш-режиме, чем в стандартном.

Для проверки конструкций камер на электрическую изоляцию на ИК № 1 с зазором 0,5 мм подавалось напряжение 1 кВ, а на ИК № 2 с зазором 1 мм – 2 кВ. Обе камеры выдержали эти испытания в течение часа работы. Из рис. 8 видно, что плато на счетной характеристике как для первой, так и для второй камеры начинаются при напряжениях, существенно ниже этих значений даже в режиме флэш-облучения. Само наличие плато говорит о том, что камеры работают в линейном режиме, что было также неоднократно подтверждено с помощью радио-хромных пленок для обоих режимов работы при различных величинах отпускаемой за фракцию дозы.

На рис. 9 представлено рабочее окно программы визуализации информации, получаемой с пиксельного электрода ИК № 2. При работе с пучком стандартной мощности дозы наиболее удобно задавать частоту обновления информации 0,5–1 Гц, тогда как при замерах профилей пучка при флэш-облучении изображение формируется только один раз, так как само облучение происходит за время, не превышающее 100 мс. При этом показания камеры остаются линейными вплоть до значения суммарной дозы 10 Гр.

При сравнении профилей пучка от пиксельной ионизационной камеры (рис. 9) с про-

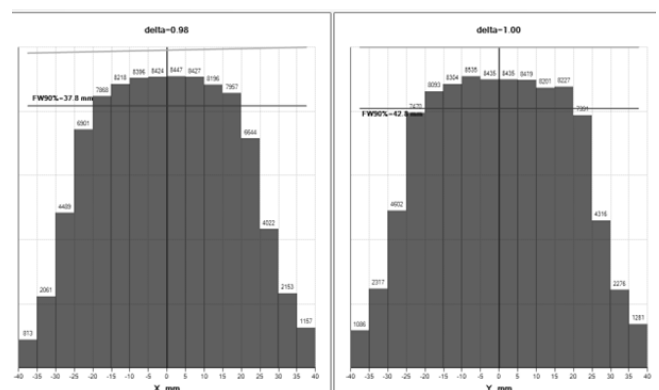


Рис. 9. Рабочее окно программы ИК № 2 в режиме контроля профилей пучка

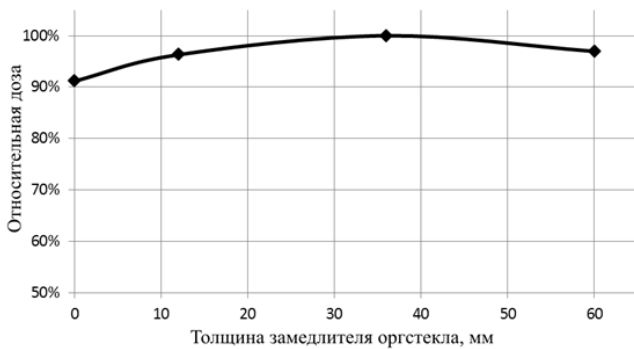


Рис. 10. Глубинное дозовое распределение протонного пучка 660 МэВ при стандартной мощности дозы

филями, полученными с помощью радиохромной пленки (рис. 4), можно видеть, что детектируемая ширина области однородной дозы на первых несколько меньше, чем на вторых. Это можно объяснить конечными размерами пикселей камеры. Однако этот факт несколько не снижает ценность получаемых от камеры данных, так как она дает оперативную информацию об однородности и симметричности поперечного распределения пучка.

Было также измерено глубинное дозовое распределение пучка по его оси с помощью ионизационной камеры Markus в стандартном режиме мощности дозы (рис. 10). Для этого перед камерой располагались плоскопараллельные замедлители из оргстекла разной толщины. Как и следовало ожидать, учитывая энергию пучка (660 МэВ), в начале кривой наблюдается незначительный подъем мощности дозы, обусловленный достижением электронного равновесия, после чего доза практически не меняется в широком диапазоне толщин. Поэтому при облучении биологических образцов непосредственно перед ними устанавливался плоскопараллельный замедлитель из оргстекла толщиной около 10 мм.

Заключение

Основной целью работы было формирование протонного пучка, однородного в сечении, с диаметром плоской части, достаточным для облучения как клеточных культур, так и малых лабораторных животных, и с мощностью дозы, необходимой для изучения флэш-эффекта (не менее 40–50 Гр/с). Эта задача была полностью реализована: область однородной (в пределах $\pm 5\%$) дозы составила 45–47 мм в диа-

метре, при этом мощность дозы достигает 75 Гр/с, что с запасом достаточно для проведения экспериментов по изучению механизмов возникновения флэш-эффекта.

Были также разработаны новые детекторы с соответствующей электроникой и программным обеспечением, позволяющие в режиме реального времени контролировать как профили протонного пучка, так и отпускаемую на исследуемый объект дозу излучения. Подтверждена линейность работы детекторов в обоих режимах облучения: со стандартной мощностью дозы и со сверхвысокой. Также было создано программное обеспечение, позволяющее в экспресс-режиме проводить анализ отсканированного изображения с радиохромной пленки, получая необходимую информацию о двумерном распределении дозы в поперечной пучку плоскости.

К сожалению, высокая энергия пучка (660 МэВ) не позволяет проводить облучение объектов в области пика Брэгга, это станет возможным осуществить только на новом строящемся ускорителе MSC230. Однако надо отметить, что первые проведенные в мире клинические испытания по флэш-терапии пациентов на протонном пучке также не использовали пик Брэгга, облучение осуществлялось методом “напролет”.

На сформированном пучке за почти 2 последних года было проведено уже около 20 полноценных сеансов работы как по отладке создаваемого оборудования, так и по облучению биологических образцов, в том числе и совместно со специалистами из других научно-исследовательских организаций. В настоящее время полученные результаты обрабатываются, систематизируются и, мы надеемся, будут опубликованы в течение этого года.

В заключение авторы выражают благодарность всему обслуживающему фазотрон персоналу за квалифицированную работу, позволившую в кратчайшие сроки (несколько минут) перестраивать выходной ток пучка почти на 3 порядка, что для ускорителей такого класса является совсем не простой задачей.

Список литературы

1. Berry RJ, Hall EJ, Forster DW, et al. Survival of mammalian cells exposed to x-rays at ultra-high dose-rates. Br J Radiol. 1969 Feb; 42

- (494): 102-7. DOI: 10.1259/0007-1285-42-494-102. PMID: 4975207.
2. Berry RJ, Stedeford JBH. Reproductive survival of mammalian cells after irradiation at ultra-high dose-rates: Further observations and their importance for radiotherapy. *Br J Radiol.* 1972; 45 (531): 171-7. DOI: 10.1259/0007-1285-45-531-171.
 3. Weiss H, Epp ER, Heslin JM, et al. Oxygen depletion in cells irradiated at Ultra-high dose-rates and at conventional dose-rates. *Int J Radiat Biol Related Stud Phys Chem Med.* 1974; 26 (1): 17-29. DOI: 10.1080/09553007414550901.
 4. Favaudon V, Caplier L, Monceau V, et al. Ultra-high dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci Trans Med.* 2014 Jul 16; 6 (245): 245ra93. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008973.
 5. Hughes JR, Parsons JL. FLASH Radiotherapy: Current Knowledge and Future Insights Using Proton-Beam Therapy. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 5; 21 (18): 6492. DOI: 10.3390/ijms21186492. PMID: 32899466.
 6. Вайнсон АА, Соловьева ЕВ. Флэш-эффект в лучевой терапии злокачественных новообразований и поиски его радиобиологического объяснения. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2022; 5 (4): 9-17. DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-4-9-17.
 7. Bourhis J, Sozzi WJ, Jorge PG, et al. Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2019; 139: 18-22. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.06.019.
 8. Mascia AE, Daugherty EC, Zhang Y, et al. Proton FLASH Radiotherapy for the Treatment of Symptomatic Bone Metastases: The FAST-01 Nonrandomized Trial. *JAMA Oncol.* 2023; 9 (1): 62-9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.5843.
 9. Официальный сайт Flash Radiotherapy and Particle Therapy Community. URL: <https://frpt-conference.org/about-frpt/>.
 10. Агапов АВ, Гаевский ВН, Лучин ЕИ, и др. 50 лет со дня облучения первого пациента протонным пучком в Объединенном институте ядерных исследований (Дубна). *Медицинская физика.* 2017; (4): 121-5.
 11. Карамышев ОВ, Бунятов КС, Гибинский АЛ, и др. Исследования и разработка сверхпроводящего циклотрона SC230 для протонной терапии. *Письма в ЭЧАЯ.* 2021; 18 (1): 73-85.
 12. Андреев ЕМ, Густов СА, Демьянов АВ, Дребушко АЕ, и др. Модернизация мезонных каналов фазотрона ЛЯП ОИЯИ. Препринт ОИЯИ Р9-2005-9, 2005.
 13. Официальный сайт GafChromic. URL: <http://www.gafchromic.com/>.
 14. Агапов АВ и др. Методика трехмерной протонной лучевой терапии. *Письма в ЭЧАЯ.* 2005; 2 (6): 80-6.
 15. Официальный сайт PTW The Dosimetry Company. URL: <https://www.ptwdosimetry.com/>.
 16. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy, Technical Reports Series No. 398, IAEA, Vienna, 2000.
 17. Будяшов ЮГ, Карпунин ВО, Колонато ПЕ, и др. Система контроля параметров протонного пучка при радиотерапии. *Письма в ЭЧАЯ.* 2006; 3 (1): 101-10.
 18. La Rosa A, Donetti M, Borri M, et al. Characterization of a front-end electronics for the monitoring and control of hadrontherapy beams. *Nuclear Instr Meth.* 2008; 586 (2): 270-5. DOI: 10.1016/j.nima.2007.12.012.
 19. Агапов А.В. и др. Разработка ионизационных камер для мониторингования высокоинтенсивных пучков излучения. *Сообщение ОИЯИ. P13-2023-34,* 2023.
 20. Официальный сайт Института физико-технических проблем. URL: <https://iftp.ru/>.

**DELIVERY OF HIGH-INTENSITY PROTON BEAM FOR THE STUDY OF FLASH-EFFECT
IN RADIOTHERAPY**

*A.V. Agapov, E.A. Gritskova, S.A. Gustov, G.V. Mytsin, A.G. Molokanov,
I. Khassenova, S.V. Shvidkij, K.N. Shipulin
Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia*

Flash-therapy is a rapidly developing field of radiology that has the potential to revolutionize future cancer treatment techniques. The method involves delivery the therapeutic radiation dose to the tumor volume at an ultra-high dose rate in the beam, several orders of magnitude higher than that usually used in conventional radiotherapy. In this mode of irradiation, the degree of damage to normal tissues surrounding the tumor and falling under the influence of radiation decreases, at the same time, the effect on cancer cells remains at the same level, which preserves the prospect of local control of the tumor with a lower frequency of side effects.

The paper presents the results on the delivery of a high-intensity proton beam with an energy of 660 MeV from the Phasotron of the Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, designed for radiobiological studies under flash-therapy irradiation of cell cultures and small laboratory animals (mice, rats). In addition, the main design features and parameters of the created detectors for measuring the characteristics of this beam are presented.

Key words: *proton therapy, flash-effect, ionization chamber*

E-mail: agapov@jinr.ru