

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ СТЕРЕОТАКТИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ

Костюченко В.В.
Центр "Гамма-нож, Москва

Продолжение. Начало в № 2(66) 2015 г.

4. Развитие стереотаксической радиохирургии

Завершив изложение независимой части истории лучевой терапии и стереотаксиса, перейдем к рассмотрению истории техники СО, объединившей эти два подхода, используя в основном обзор [2], лекции Джереми Ганца (Jeremy Ganz) [3] и работу Дж. Слэйтера (John M. Slater) по истории протонной ЛТ [84]. Данные о современных разработках почерпнуты из материалов, предоставленных производителями оборудования.

СО используется для лечения функциональных патологий, практически всех опухолевых заболеваний головного мозга и некоторых сосудистых патологий, в первую очередь артериовенозных мальформаций (АВМ) и кавернозных ангиом, а в последние годы и в области внечерепной радиационной онкологии.

В качестве предыстории возникновения СО отметим следующее. Рентгеновская трубка Кулиджа стала основой для линейного ускорителя, спроектированного Видероа (Wideroe) в 1927 и описанного в немецком журнале в 1928 г. [84]. Однако линейные ускорители для получения тяжёлых заряженных частиц получались слишком сложными и громоздкими, что подвигло Эрнеста Лоуренса (Ernest O. Lawrence), старшего брата Джона Лоуренса, к разработке на основе чертежей и уравнений Видероа системы циклического ускорения частиц [85], которая была изготовлена под его руководством Милтоном Ливингстоном (Milton S.

Livingston) в 1930 г. [86]. В тот момент 29-летний Эрнест был уже профессором Калифорнийского университета и директором Лаборатории излучений в Беркли (Калифорния, США). В 1939 г. за данное изобретение Э. Лоуренс получил Нобелевскую премию.

Другой лауреат Нобелевской премии, один из участников американского атомного проекта, Роберт Уилсон (Robert R. Wilson) в 1946 г. показал, что протоны имеют значительные преимущества при лечении патологий у людей [87]. Он же стал одним из основателей Гарвардской циклотронной лаборатории (HCL – Harvard Cyclotron Laboratory) в Гарвардском университете в городке Кембридж (Cambridge), пригороде Бостона, штат Массачусетс, США.

Большинство мнений специалистов сходится в том, что использование узких пересекающихся пучков тяжёлых заряженных частиц, т.е. заряженных частиц, исключая электроны, для разрушения (абляции) или изменения функционирования структур внутри черепа восходит к работам Дж. Лоуренса и Корнелиуса Тобиаса (Cornelius Tobias) в конце 40-х годов XX века [88–90].

Дж. Лоуренс, после выпуска из Гарвардской медицинской школы, работал в Йельском университете (Yale University), изучая воздействие радиации на гипофиз, где и стал взаимодействовать ни с кем иным, как с Харви Кушингом (Harvey Cushing), знаменитым американским нейрохирургом, с которым вместе открыл эстроген. Мало известно, что именно Кушинг, будучи

впечатлѐн влиянием излучения (“Это открытие столь же, если не более важно, чем Пастер и его бактериология”) подвиг Дж. Лоуренса в 1935 г. перебраться к брату в Беркли, а после знакомства с Эрнестом, в значительной степени способствовал успеху последнего [3].

В 1939 г. ещё до получения степени, начал работу с Дж. Лоуренсом и К. Тобиас, приехавший из Венгрии в Беркли для изучения ядерной физики. В комиссию, принимающую защиту его докторской диссертации, входили Эрнест Лоуренс, Эмилио Сегре (Emilio Segre) и Луис Альварес (Luis Alvarez), все уже состоявшие или будущие лауреаты Нобелевской премии. Сотрудничество Дж. Лоуренса и К. Тобиаса продолжалось в течение нескольких десятилетий [2]. Одним из основных достижений Тобиаса было определение геометрии пучков заряженных частиц и доказательство того, что градиенты на их границах достаточно круты, и тем самым пригодны для использования в клинике. С тех пор и до сегодняшнего дня градиенты пучков тяжѐлых заряженных частиц являются золотым стандартом, с которым сравниваются дозовые поля, получаемые с помощью других технологий [3].

4.1 Первые опыты по СРХ Л.Лекселла

Осведомлѐнный о работах, ведущихся в Беркли, Л. Лекселл предложил применить технологию стереотаксиса для точного наведения пересекающихся пучков излучения [88]. В статье 1951 г., послужившей зарождению данного направления, Лекселл использовал термин “стереотактическая радиохирургия” пучками излучения “...направленными точно в центр полукруглой арки стереотактического инструмента...” с мишенью, последовательно “...облучаемой через большое число малых отверстий, расположенных на полукольце рамы под различными углами и перемещаемым вдоль рамы устройством наведения пучка. Таким образом, вся поверхность головы может быть использована для входа пучков, которые будут пересекаться в рассматриваемой структуре” [60]. Есть несколько интересных замечаний к этому короткому трёхстраничному манускрипту. Во-первых, слово “радиохирургия” появилось только в заголовке манускрипта, и не использовалось в самом тексте. Во-вторых, Лекселл допускал, что ультразвук будет исследован раньше “рентгеновского излучения”. И в-третьих, уже в этот начальный момент Лекселл осознавал, что очень желательно использовать

“излучение более высокой энергии”, чем доступные тогда 200 кэВ.

Существуют некоторые разногласия в том, когда произошло первое клиническое применение РХ. Хотя в оригинальной работе Лекселла приведена иллюстрация пациента в стереотактической раме с прикреплѐнной к ней рентгеновской трубкой, никакой другой информации о лечении приведено не было. Б. Ларссон (Borje Larsson) вспоминал, что первый пациент был пролечен в 1955 г. [88]. В том случае рентгеновский пучок был неподвижен, а поворачивался пациент. Пациентом была женщина с шизофренией. Она не была излечена, но улучшения были таковы, что она смогла покинуть психиатрическую клинику, вернуться домой и работать вне дома. В более поздних работах Лекселл описал лечение двух пациентов с невралгией тройничного нерва [91]. Этим пациентам доза подводилась пучками диаметром 6 и 10 мм с энергией 280 кВ с 21 и 20 направлений. Оба пациента получили значительное и стойкое (на 18 и 17 лет) снижение боли. Облучение проводили в Лунде, где Лекселл занимал должность профессора. Использовалась промышленная рентгеновская трубка, монтируемая на кольцо стереотактического аппарата Лекселла, излучение которой направлялось последовательно с нескольких направлений, при этом пациент оставался неподвижным.

4.2. Радиохирургия с использованием тяжѐлых заряженных частиц

Вскоре, в 1957 г., Ларссон и Лекселл отказались от использования киловольтового излучения в пользу протонов энергией 185 МэВ, которые они смогли использовать в Швеции в институте Густава Вернера (Gustaf Werner Institute, Uppsala) [92–94]. При этом использовались участки плато пересекающихся пучков, а не пик Брэгга.

Группа из Беркли выступила в роли пионеров направления, пролечив первого пациента на протоном пучке в 1954 г. Они стали систематически облучать гипофиз больных раком в поздних стадиях, используя протоны 340 МэВ, генерируемые 184-дюймовым синхротроном [95]. Пик Брэгга при этом не использовался, оборудование было громоздким, пациент поворачивался в горизонтальном фиксированном пучке – техника, типичная для протонной ЛТ на старых ускорителях и по сей день. Следует отметить, что облучение проводилось фракциями за 9 (позже 6) сеансов. Под

управлением Дж. Лоуренса и Дж. Фабриканта (Jacob Fabrikant) эта программа в Беркли процветала до начала 1990-х. Синхроциклотрон был выведен из эксплуатации в 1987, а Бевалак (Bevalac) – в 1993 [3].

В 1961 г., после поездки в Швецию, нейрохирург Массачусетского общего госпиталя (Massachusetts General Hospital – MGH) Раймонд Чельберг (Raymond Kjellberg) начал радиохирургическую программу в Кембридже, используя пик Брэгга протонного пучка 165 МэВ [96]. Гарвардская программа специализировалась на лечении АВМ и опухолей основания черепа таких, как хордомы и хондросаркомы; тысячи пациентов с этими и другими опухолями были пролечены до того момента, как циклотрон был списан в 2002 г.

Отметим и тот факт, что следующими в ряду постепенно открывавшихся центров протонной лучевой терапии (ПЛТ), стали три центра в СССР: в 1967 г. заработал центр в Дубне, а в 1969 г. – в Москве. В 1975 г. открылся центр в Гатчине. К концу XX столетия до появления специализированных клинических центров, ПЛТ на базе Института теоретической и экспериментальной физики (ИТЭФ) в Москве занимал второе место в мире по количеству пролеченных пациентов (около 3000 больных), уступая только Гарварду (около 9000) [97, 98]. На данный момент в России фактически функционирует только центр в Дубне.

Следует отметить, что оборудование, используемое для ПЛТ как в США и Швеции, так и в СССР (а вслед за ними в Японии и Швейцарии) разрабатывалось для научных исследований в области физики, а не для клинического использования. Замечательным является уже сам факт, что большое количество пациентов было успешно пролечено с применением однократного облучения, и это является свидетельством огромной работы, проделанной в этот период.

Несмотря на клинические успехи в 1960-х, оказалось, что облучение тяжёлыми частицами имеет значительные ограничения. Физические исследования имели приоритет на используемом оборудовании, и доступность его для биологических исследований и лечения пациентов была ограничена. То, что все эти устройства располагались не в больницах, создавало сложности для персонала и тревожило пациентов. Этот недостаток был впервые преодолен только в 1991 г. с открытием первого специализированного клинического центра ПЛТ – Медицинского центра университета Лома Линды, в Калифорнии, США

(LLUMC – Loma Linda University Center), носящий сейчас имя его основателя Джеймса Слейтера (James M. Slater).

4.3. Аппарат “Гамма-Нож” (ГН)

В поисках решения данной проблемы Л.Лекселл призвал отдел физической биологии Института Густава Вернера, возглавляемый Ларссоном, кафедру радиационной физики физического факультета Университета Лунда, возглавляемую Куртом Лиденом (Kurt Liden) и кафедру клинической радиационной физики в Национальном институте радиационной защиты в Стокгольме, возглавляемую Руне Валстамом (Rune Walstam), объединить усилия для разработки устройства, “подходящего для использования в больнице” [88]. Отметим также, что Валстам занимал должность главы медицинской радиационной физики в Каролинском институте (Medical Radiation Physics at the Karolinska Institute), должность, которую он унаследовал от Рольфа Зиверта (Rolf Sievert), и которую, в свою очередь, передал Андерсу Брамме (Anders Brahme). Несколько ранее Лиден представил предварительный анализ, в котором рекомендовал использовать излучение высокой энергии (10–20 МВ) и предлагал разместить коллиматор насколько возможно ближе к пациенту, чтобы минимизировать область геометрической полутени [99–101]. Хансу Сундквисту (Hans Sundquist) принадлежала идея того, что в установке не должно быть подвижных частей – идея, которой в целом производитель ГН фирма Elekta следует по сей день, и которая обеспечивает непревзойдённую точность позиционирования и надёжность работы. Шведская бюрократическая система требовала точнейшей спецификации, но не давала денег. Лекселлу пришлось лично знакомиться с людьми, которые могли оказать помощь, и финансирование осуществлялось частным образом [3].

Результатом работы этого объединения стал аппарат “Gamma Knife I”, установленный в госпитале Sofiahemmet в Стокгольме в 1967 г. Исходный аппарат имел 179 источников ^{60}Co , распределённых по сферическому сектору в 70° широты и 160° долготы [88, 99]. Коллиматоры имели форму, позволяющую создавать пучки с поперечным сечением $2,5 \times 7,5$ мм и полутенью 0,5 мм в фокусе пучка [101]. Интересно, что большая часть работы по конструированию коллиматора и его оптимизации была выполнена на ЛУЭ Varian 6 MB [99]. В дополнение к конструкции коллиматора Берт Сарби

(Bert Sarby), работавший в национальном институте радиационной защиты, также разработал оригинальные дозиметрические тесты [101], и вместе с Хансом Дахилном (Hans Dahlin) разработал методологию расчёта дозовых распределений, создаваемых многими пересекающимися пучками [102–104].

Первые два пациента были пролечены в декабре 1967 г. в экспериментальном зале Корпорации атомной энергии в Студсвике (Швеция), до того как устройство было перемещено в госпиталь Софияхеммет. Хотя аппарат был сконструирован для лечения функциональных патологий, с самого начала он был использован для лечения доброкачественных и злокачественных опухолей и АВМ [88]. Первым пациентом стал больной с краниофарингиомой. Всем, включая пациента, физиков и медицинских сестёр пришлось совершить путешествие к месту лечения. Дольше всех пришлось ждать Лексела, у которого сломался автомобиль [3].

К середине 70-х источники в ГН-I в значительной степени потеряли свою активность. На основе полученного клинического опыта в 1975 г. был сконструирован и установлен в Каролинском госпитале усовершенствованный аппарат [88]. “Гамма-Нож II” имел много общего с последующими коммерческими моделями. В частности, применялись круглые, а не прямоугольные коллиматоры. Причиной тому явилось то, что аппарат использовался преимущественно для лечения опухолевых заболеваний, а не для функциональных, как задумывалось вначале. Кольцеобразное дозовое распределение, создаваемое прямоугольными коллиматорами подходило для последних, но для опухолей предпочтительнее было распределение, близкое к сферическому [105]. Предполагалось также, что новый аппарат будет использоваться для фракционированного лечения – стереотактической лучевой терапии – СЛТ (Stereotactic radiotherapy-SRT) [88, 106].

Благодаря личным отношениям между Лекселлом, Недом Лангдоном (Ned Langdon) и Робертом Рэндом (Robert Rand), профессора радиационной онкологии и нейрохирургии в UCLA, “Гамма-Нож I” был передан в UCLA в качестве подарка от Каролинского института и правительства Швеции. Аппарат прибыл на корабле в Калифорнию, в Сан-Педро 20 июля 1980 г. Позже его погрузили на грузовик и перевезли в сопровождении полиции на 29 миль в UCLA [2]. Однако его использование было ограниченным, а в начале 1990-х он был возвращен

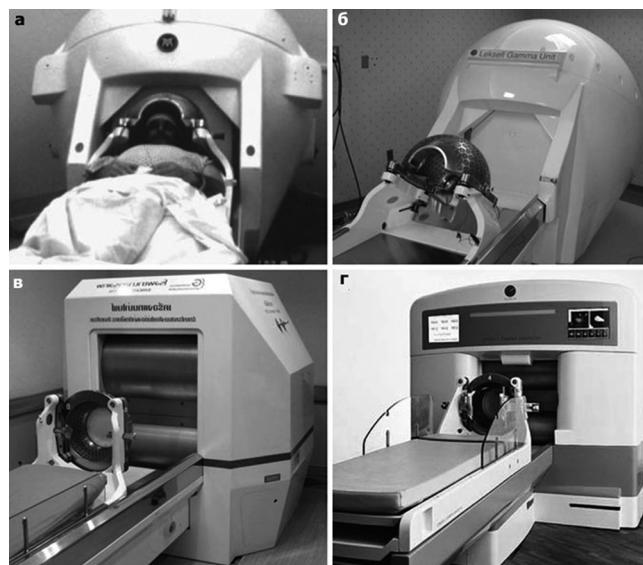


Рис. 12. Эволюция Гамма-Ножа (Gamma-Knife): а) первая установка Gamma-Knife I, после переезда из Швеции в США; б) Gamma Knife U, первая коммерческая версия установки; в) Gamma Knife B, изменена геометрия шлема, укладка пациента горизонтальная; г) Gamma Knife 4C, автоматическое позиционирование пациента (внешне отличается от Gamma Knife C только наличием двух мониторов в верхней части корпуса)

на фирму. На рис. 12а показан оригинальный аппарат во время использования в UCLA.

Первый коммерческий аппарат модели U (“Ю”) (рис. 12б), был установлен в университете Питтсбурга в мае 1987 г. [107]. Позже Питтсбург последовательно получил все модификации ГН, включая модели В (“Би”) (рис. 12в), С (“Си”) и 4С (рис. 12г), в которых было изменено расположение и направление источников относительно анатомии пациента и упрощен процесс замены источников, и, в конце концов, модель Perfexion, выпущенную в 2007 г. (рис. 13). Конструкция и использование аппарата Perfexion сильно отличаются от других моделей ГН. В этой модели 192 кобальтовых источника расположены в конической, а не сферической конфигурации [108]. Дополнительно 192 источника разбиты на 8 независимых секторов, каждый из которых может динамически менять размер коллиматоров между круглыми отверстиями 4, 8 и 16 мм, а также находиться в полностью заблокированном положении.

На конец 2014 г. во всем мире было пролечено более 7,5 млн. пациентов с использованием различных моделей аппаратов ГН.

Следует отметить важное направление, предложенное специалистами из университета

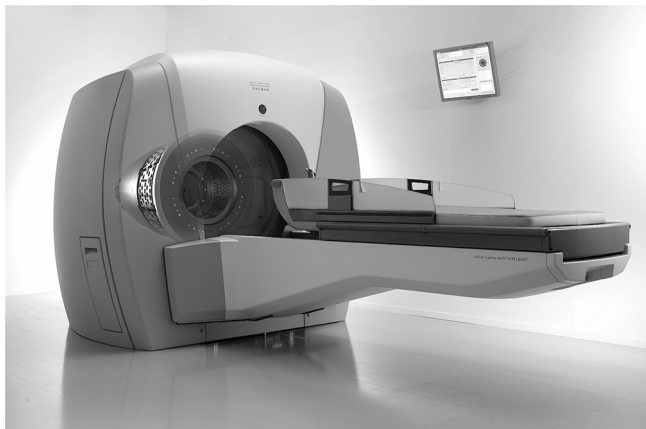


Рис. 13. Современная версия: Leksell Gamma Knife Perfexion. Коническое расположение источников, полностью автоматизированное лечение, сложные формы “шотов”

Валенсии в Испании. Начиная с 1975, нейрохирург Хуан Луис Барсия-Салорио (Juan Luis Barcia-Salorio), и физик Грегорио Хернандес (Gregorio Hernandez) разработали стереотактическую раму, а затем специализированный коллиматор для фиксации на устройстве с источниками ^{60}Co , которое вращалось вокруг головы пациента. Первое лечение было проведено по поводу каротидно-кавернозной фистулы [109]. Барсия-Салорио стал пионером в использовании радиохирургии при эпилепсии и сосудистых патологиях.

Предпринимались и другие попытки повторить успех ГН. Наиболее заметной является ротационная система (Rotating Gamma System), спроектированная в Китае (New Medical Technology Development, Shenzhen, China) [110]. Установки использовались в основном в Китае. Тем не менее, в 2002 г. [111] в Университете Дэвиса в Сакраменто (Davis Cancer Center in Sacramento, California) была осуществлена первая инсталляция данного оборудования в США. Одновременно с этим группа ГаммаСтар (GammaStar Medical Group), возглавляемая Шипенг Сонгом (Shipeng Song), создала гамма-аппарат для облучения одновременно внутри- и внечерепных патологий, который имел оглушительный успех в Китае. Вторая китайская компания, MASEP Infini Medical Science Technology Development Co., Ltd. разрабатывает следующее поколение гамма-аппарата, аналогичное ГН-Perfexion.

4.4. Радиохирургия на линейных ускорителях

Применение линейных ускорителей электронов (ЛУЭ) в терапевтической радиологии было впервые предложено председателем отделения радиологии Станфордского университета Генри Капланом (Henry Kaplan). Спустя немного времени Каплан начал работать с Эдвардом Гинзтоном (Edward Ginzton), профессором физики и инженерии в Стэнфорде, что привело к разработке первого медицинского ЛУЭ 4 МВ – устройства, которое было использовано для лечения ретинобластомы у ребёнка в 1956 г. [112, 113]. После того, как было разработано изоцентрическое устройство, которое могло вращаться на 360° (первое такое устройство было установлено фирмой Varian в UCLA в 1960 г.), ЛУЭ быстро стали важнейшим инструментом в ЛТ [114]. В 1960–70 годах, когда РХ на гамма-аппаратах становилась рутинной процедурой, ЛУЭ имели недостаточную для данной методики точность. Это отлично понимали Ларссон и его коллеги: “Выбор между тормозным и гамма-излучением проводится на основе не столько физических параметров, сколько технических, клинических и экономических. Если радиационная хирургия станет стандартной процедурой, более совершенные ускорители электронов, адаптированные для её целей, будут, вероятно, наиболее подходящей альтернативой” [99].

4.4.1. Первые шаги радиохирургии на линейных ускорителях

Работая в Аргентине, в Буэнос-Айресе, нейрохирург Освальдо Бетти (Osvaldo Betti) и инженер Виктор Деречинский (Victor Derechinsky) модифицировали аппарат Varian Clinac 18 для целей РХ, и первый пациент был пролечен в 1982 г. [63, 115]. Определив, что самым слабым в отношении точности местом является стол аппарата, Деречинский сконструировал специальное кресло, к которому крепилась стереотактическая рама Талайраха. В первой итерации “кресла Бетти” (“Betti chair”) пациенты физически поворачивались вокруг одной горизонтальной оси, а гантри вращалось вокруг другой, перпендикулярной горизонтальной оси, чтобы обеспечить подведение множества пересекающихся пучков (рис. 14 и 15). Впоследствии первый вариант кресла был заменён креслом, вращающимся вокруг вертикальной оси. Всего использовалось три экземпляра системы Бетти-Деречинского: в Буэнос-

Айресе, в Париже и Лилле (Франция). Кроме того, Солберг с соавт. [2] со ссылкой на информацию, полученную лично от М. Деречинского и В. Буреля (Victor Bourel) сообщили, что система была сконструирована и использовалась во Франции в Бордо. Вскоре после создания “кресла Бетти” группа из Италии под руководством нейрохирурга Федерико Коломбо (Federico Colombo) разработала стереотактическую раму и систему для СРХ на базе ЛУЭ. В шутку эта группа часто называла кресло Бетти “Цикло-Троном” (Cyclothrone).

Системы для проведения РХ на основе ЛУЭ вышли на первый план в конце 80-х благодаря усилиям академических центров в Гейдельберге, Монреале, Бостоне и Гэйнсвилле. В табл. 1 приводится список первых пользователей СРХ на ЛУЭ и отличительные черты использованных ими технологий [2]. Шире всего использовались специальные коллиматоры (circular collimators), через которые подводилось излучение одной или несколькими арками при дискретных положениях стола. Группа из Немецкого центра рака в Гейдельберге (Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, далее DKFZ) использовала коммерческую раму Рихерта-Мундингера, модифицированную для установки на стол ускорителя [116]. В то же время большой группой в Объединенном центре лучевой терапии и Гарвардской медицинской школы в Бостоне (Joint Center for Radiation Therapy and Harvard Medical School on Boston) под руководством Уильяма Сандерса (William Saunders), а позже Джея Лоффлера (Jay Loeffler) была разработана система, сильнейшим образом повлиявшая на внедрение РХ на ЛУЭ в широкую практику [117, 118].

В то время механические характеристики многих подвижных составляющих продолжали быть основным ограничением для широкого внедрения РХ с использованием ЛУЭ в рутинную практику. Больше всего проблем доставлял стол. Для решения этой проблемы Уэнделл Лутц (Wendell Lutz) сконструировал напольную опору (floor stand) (рис. 16), позволяющую обезвредить и точно позиционировать голову пациента, не привязываясь к столу, без ориентировки на комнатные лазеры или световые поля [119–121]. Важным элементом системы был индивидуальный для каждого пациента процесс гарантии качества (ГК), при котором непрозрачные для рентгена шарики монтировались на кольцо BRW, крепящееся к напольной опоре. После определения координат мишени относи-

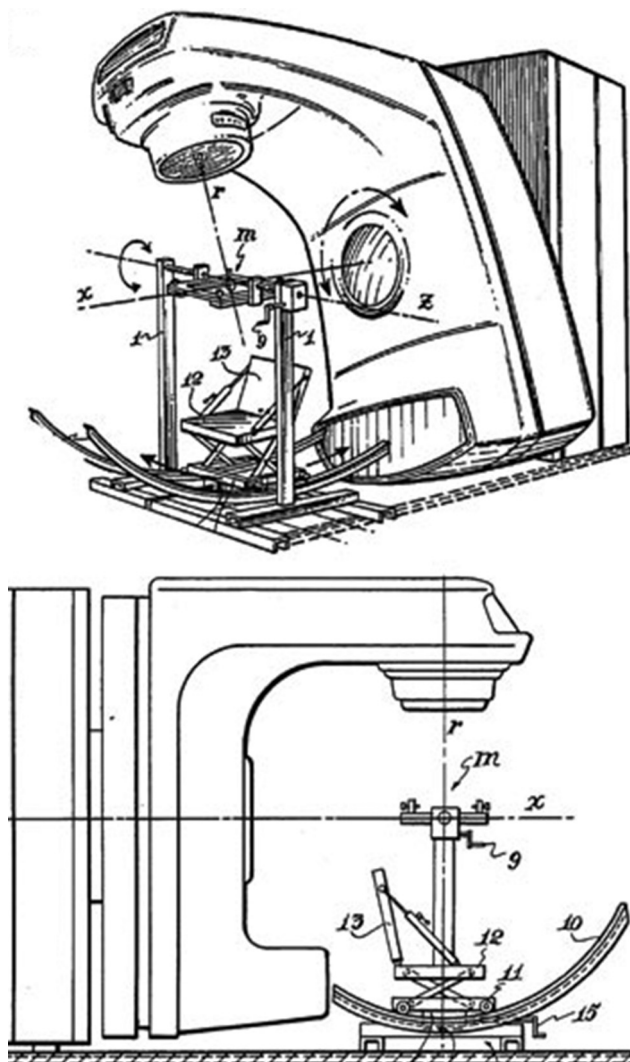


Рис. 14. Схема “кресла Бетти” (“Betti chair”) для ЛУЭ из патента, полученного Деречинским и Бетти в 1986 [2]

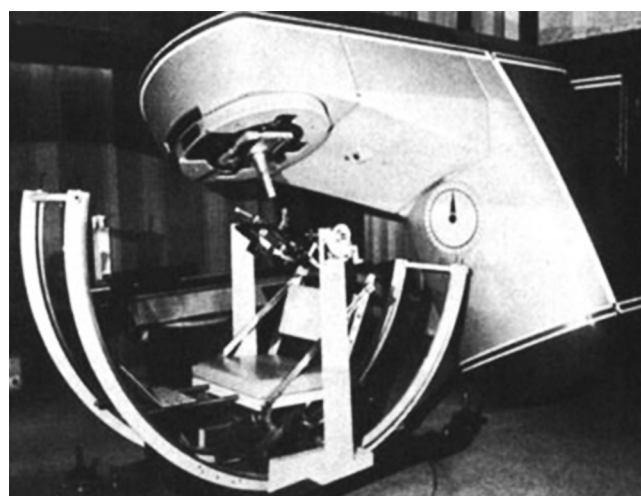


Рис. 15. Фотография системы ЛУЭ с оригинальным “креслом Бетти”, установленным в Буэнос-Айресе в Аргентине [2]

Таблица 1

Первые эксперименты по радиохирургии с использованием ЛУЭ [2]

Авторы, ссылка	Год первого лечения	Энергия фотонов, МВ	Фиксация пациента	Тип рамы
Betti and Derechinsky, 1982, 1984 [63, 115]	1982	10	Кресло собственного изготовления	Талайрах
Colombo et al., 1985 [217]	1982	4	Стол ЛУЭ	Собственного изготовления
Hartmann et al., 1985 [116]	1985	15	Стол ЛУЭ	Рихерт-Мундингер
Lutz et al., 1984, 1986, 1988 [119–121]	1986	6	Напольная опора	BRW
Podgorsak et al., 1987, 1988 [240, 241]	1986	6 и 10	Стол ЛУЭ	Собственного изготовления
Friedman and Bova, 1989 [127]	1988	6	Напольная опора	BRW

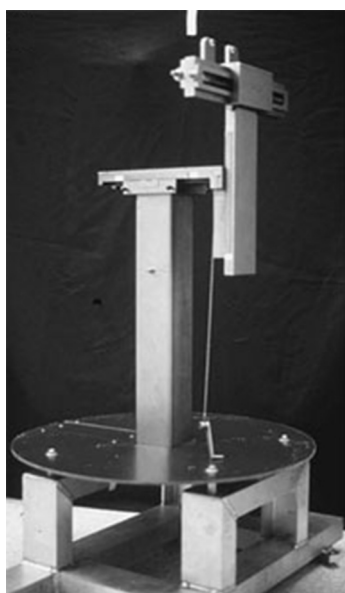


Рис. 16. Одна из первых напольных опор для головы пациента (Brigham and Women's Hospital/Joint Center for Radiation Therapy)

тельно опоры делалась серия снимков в восьми положениях гантри и кушетки [117, 121]. Таким образом, положение пациента могло быть точно определено без использования внешних меток и комнатных лазеров.

Процедура получения снимков шариков, расположенных в изоцентре (isocenter ball shots), сегодня известна всем под названием теста Уинстона–Лутца (Winston–Lutz test), хотя чаще она используется не для ГК пациента, для которой исходно была придумана, а для ГК аппарата. Лутц до 1985 г. оставался в университете Аризо-

ны, где продолжал изготавливать напольные опоры и коллиматоры, которые продавал по цене примерно в 140 тыс. долларов.

Разработки напольной опоры были дополнены усилиями ряда учёных из Гарварда в области дозиметрии и планирования лечения. Метод определения положения внутричерепных мишеней по паре рентгеновских снимков разработали Боб Сиддон (Bob Siddon) и Норман Барт (Norman Barth) [122]. Этот метод, имеющий субмиллиметровую точность, по сей день остаётся золотым стандартом для локализации АВМ (ангиография). Многие в области дозиметрии малых круглых пучков выполнил Роджер Райс (Roger Rice) [123]. Сиддон создал оригинальную систему планирования на Мак II (Mac II), позднее она была переписана для специализированного графического компьютера [124]. Свенсон (Svensson) [125] и Цай (Tsai) с коллегами [126] внесли значительный вклад в дальнейшие исследования по ГК. В конференции по РХ с использованием ЛУЭ, проведенной в Бостоне в 1987 г., участвовали многие замечательные учёные и клиницисты со всего мира. Использование напольной опоры было направлено на исключение основного источника погрешностей, а именно стола ускорителя. Однако характеристики вращения гантри существующих в то время ускорителей были весьма плохи, поэтому группа в Гайнесвилле (University of Florida in Gainesville), руководимая Фрэнком Бова (Frank Bova) и Биллом Фридманом (Bill Friedman), продолжила работу гарвардской группы, спроектировав изоцентрический контакт, соединявший источник и коллиматор высокоточным шарниром с напольной опорой, что уменьшило по-

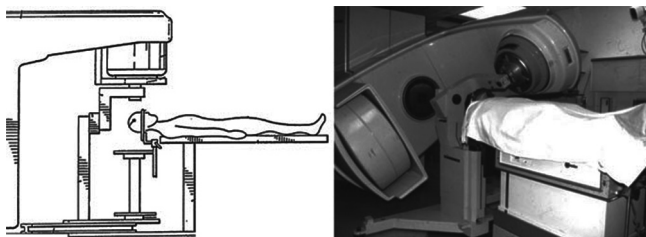


Рис. 17. Схема из патента Фрэнка Бова и Билла Фридмана 1993 г. и фото 1992 года коммерческой версии системы Бова-Фридмана (Philips SRS200) в клинике UCLA с ускорителем Clinac-18 [2]

грешности, связанные с вращением гантри (рис. 17) [127]. Во избежание искажений в головке ускорителя был разработан универсальный подвес (gimble-type bearing) для третичных (tertiary) коллиматоров. В результате была выпущена первая коммерческая система, позволяющая полностью приспособить ЛУЭ для проведения РХ – Филипс SRS 200 (Philips Medical Systems). Система SRS 200 включала напольную опору из Гейнсвиля и СП на основе КТ, стереотактическую раму BRW и кольцевые коллиматоры диаметром от 10 до 32 мм с шагом 2 мм. В то время производители также распространяли исходный код СП, обогащая её возможностями использования МР-изображений для планирования (группа из университета Вандербилта), разрабатываемыми несколькими пользователями SRS 200. В медицинском центре UCLA система SRS-200 была установлена на ускоритель Clinac-18 в 1989 г. (рис. 17). Примерно 450 пациентов были пролечены в 1990–96 гг. Благодаря работе групп из Гарварда и Гейнсвиля, системы с напольной опорой приобрели широкое распространение. Гейнсвилльский “Линак-скальпель” (Linac Scalpel) несколько раз менял владельца, а в 2003 г. был приобретен фирмой Varian Medical Systems.

Другой значительный вклад в этот период развития внесла группа из университета МакГилла в Монреале под руководством Луиса Сухами (Luis Souhami) и Эрвина Подгорчака (Ervin Podgorsak), которая модифицировала два ускорителя для РХ. Для 6 МВ ЛУЭ ЭМИ (EMI Medical, Sunnyvale, CA) была разработана техника ротации в одной плоскости, а для ЛУЭ 10 МВ Varian Clinac-18 применялась техника, позволявшая проводить одновременное вращение гантри и поворот стола. Метод динамической радиохирургии использовался для мишеней, расположенных вблизи важных структур, где необходим высокий дозовый градиент. Использовалась ра-

ма собственной конструкции [128], крепящаяся на каждый стол ускорителя. Брюс Пайк (Bruce Pike) с коллегами разработали СП, позволяющую использовать как КТ, так и МРТ [129, 130].

4.4.2. Изобретение микроМЛК

До середины 1990-х РХ, осуществляемая с помощью кобальтовых установок, ЛУЭ или пучков тяжёлых частиц проводилась с использованием кольцевых коллиматоров. Т.к. опухоли часто имеют несферическую форму, использование кольцевых коллиматоров часто требовало компромисса между качеством плана, временем лечения и гетерогенностью дозы. Левитт (Leavitt) с коллегами [131] в 1991 г. стали первыми, кто занялся задачей формирования поля посредством добавления к вспомогательным кольцевым коллиматорам двух наборов вышеразположенных независимых триммеров (“ползунков”) (trimmers – vanes). Триммеры управлялись двигателями и могли поворачиваться вокруг оси пучка, а также перемещаться внутрь и наружу. Авторы продемонстрировали для одного изоцентра значительно лучшую конформность по сравнению с использованием одного коллиматора. Похожий, но не динамический, подход был позже внедрён Хакером (Hacker) с коллегами [132]. Этот метод стал доступен коммерчески в СП XKnife, поставляемой фирмой Radionics Inc., Boston.

Модельные эксперименты Левитта [131] и Недзи (Nedzi) [133, 134] породили растущий интерес к аппаратам для более изощрённого формирования поля. В результате группа из DKFZ, разработала первый микроМЛК (мМЛК – mMLC) для использования в краниальной РХ [135]. Были сконструированы две модели с лепестками шириной 3 мм – в одной положении лепестков выставлялось вручную, а в другой было моторизовано и управлялось компьютером. Обе монтировались на держатель вспомогательных устройств. Технология ModuLeaf MLC (рис. 18) была осуществлена компанией, отпочковавшейся от DKFZ, (MRC Systems, Heidelberg, Germany), и затем продана Siemens Medical Solutions.

Шиу (Shiu) с коллегами [136] описали характеристики миниатюрного МЛК, разработанного специально для краниальной РХ малыми полями. Этот МЛК состоял из 15 пар лепестков, имевших ширину проекции в изоцентре 4 мм при максимальном размере поля 6×6 см. Планирование осуществлялось в СП XKnife. Впоследствии версия с 27 лепестками и максимальным размером поля 13,4×10,8 см

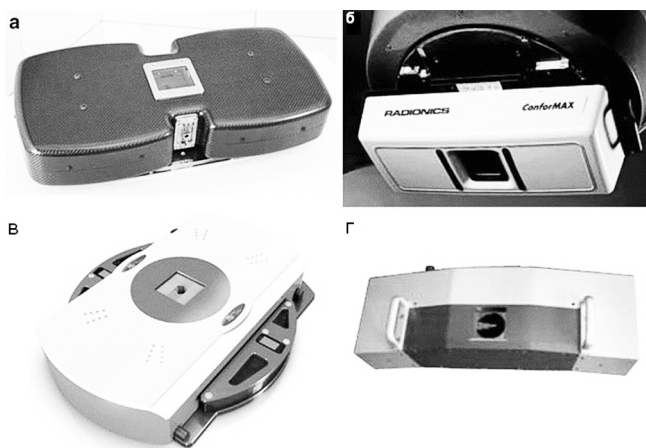


Рис. 18. Микро-многолепестковые коллиматоры: а) Система MRC (позже Siemens); б) Radionics; в) BrainLAB; г) 3D Line

была создана фирмой Radonix (рис. 18б). Одновременно фирмы BrainLAB и Varian разработали 52-лепестковый мМЛК m^3 (m^3) (рис. 18в). МЗ имел 14 пар лепестков шириной 3 мм, расположенных в центре поля и 6 пар лепестков по 4,5 мм на периферии поля, имеющего максимальный размер $10,2 \times 10,0$ см. Физические и дозиметрические характеристики мМЛК m^3 описаны в 1999 г. в работах Косгрова (Cosgrove) [138] и Ксиа (Xia) с коллегами [137]. В последующие годы мМЛК Радионикс и Брэйн-Лаб были установлены на многих ЛУЭ и продолжают использоваться для лечения пациентов. Микс (Meeks) с коллегами описали двухфокусный миниатюрный МЛК [139].

По всей видимости, одной из наиболее совершенных конструкций является МЛК Agility фирмы Электра, имеющий лепестки 5 мм на всём поле 40×40 мм,двигающиеся со скоростью 6,5 см/с, снабжённые системой оптического позиционирования на основе рубиновых кристаллов и обеспечивающие утечку менее 0,5 %. Полностью потенциал данного коллиматора раскрывается при СЛТТ, о которой речь пойдёт в дальнейшем.

4.4.3. Специализированные системы на базе ЛУЭ

До 1990-х возможность использования ЛУЭ для РХ оставалась спорной, так как некоторые практикующие специалисты полагали, что системы, в которых используются ЛУЭ с большим количеством подвижных частей, не могут

достичь точности гамма-аппаратов. Хотя работа Фридмана и Бова [127] продемонстрировала, что этот тезис не совсем верен, он, тем не менее, оставался общепринятым. Чтобы опровергнуть это представление, было начато несколько работ по разработке ЛУЭ специально для РХ. Результатом этих усилий стали аппараты:

- ✓ “Кибер-Нож” фирмы Аккьюрей (CyberKnife, Accuray, Santa Clara, CA) – ЛУЭ, смонтированный на роботизированном штативе,
- ✓ “С-арм” – ЛУЭ с многоосевой ротацией (Мицубиси Электрик Лимитед, Япония),
- ✓ “Вариан 600SR” – ЛУЭ с одной энергией фотонов 6 МВ с диаметром первичного коллиматора 10 см и
- ✓ “Новалис” фирмы БрэйнЛАБ – ЛУЭ со встроенным мМЛК (Novalis, BrainLAB).

4.4.3.1. Аппарат “Кибер-Нож” (КН)

В 1989 г. Джон Адлер (John Adler), нейрохирург, работавший в Стэнфордском университете, выдвинул идею нового аппарата для РХ на основе компактного ЛУЭ, смонтированного на роботизированной “руке” с большим числом степеней свободы. Адлер обратился к Радиационной корпорации Шонберга (Schonberg Radiation Corporation, далее SRC) за помощью в создании ЛУЭ с необходимыми параметрами (размер, вес, энергия, мощность дозы и т.п.). Фирма SRC была основана братьями Питером и Расселом Шонбергами. Рассел ранее занимал должность менеджера электрических систем в Varian Associates, где занимался разработкой медицинских ЛУЭ. Он также разработал портативный ускоритель электронов, который впоследствии стал Мобитроном (Mobitron, IntraOp Medical) [140]. В 1993 г. Адлером и братьями Шонбергами был получен и предоставлен компании Аккьюрей патент № 5207223 (рис. 19).

Первая система, получившая название “Нейротрон 1000” (Neurotron 1000) [141, 142], состояла из 300-фунтового ЛУЭ 6 МВ производства SRC, смонтированного на промышленном роботе (GMF, Auburn Hills, MI) [143, 144]. Конфигурация робота позволяла избежать от ограничения, требовавшего подводить дозу только в изоцентрическом режиме. Исходно система предназначалась для проведения безрамочной (frameless) РХ с наведением пучка, выполняемым с использованием стереопары рентгеновских трубок [141, 145, 146], так что основатели Аккьюрей заслужили признания, как пионеры в области ЛТ с наведением пучка по изображениям. В 2001 г. КН получил

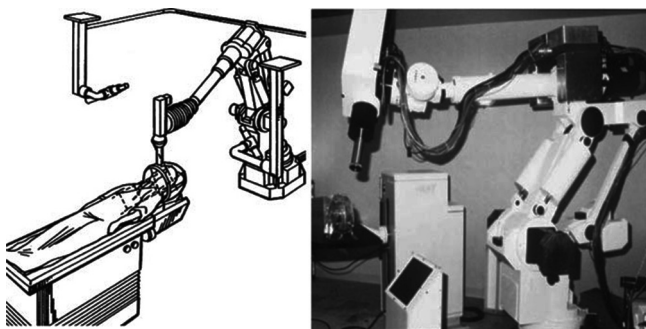


Рис. 19. Схема из патента, полученного в 1993 г. Дж. Адлером и братьями П. и Р. Шёнбергами, и фотография оригинального прототипа “Нейтронрона” (в будущем “Кибер-Нож”) в Стэнфордe [2]

разрешение FDA (Food and Drug Administration – Комиссия по контролю за лекарствами и продуктами питания в США) на лечение патологий в любом месте тела. На антропоморфном фантоме была продемонстрирована субмиллиметровая точность при лечении краниальных и спинальных патологий [147, 148]. Сейчас КН является наиболее совершенным аппаратом для лечения как краниальных, так и экстракраниальных патологий.

Наиболее распространённым является использование сменных конических коллиматоров, однако в числе предложений Аккьюрей есть и коллиматор с переменной апертурой – Iris (Айрис), а версия М6 может оснащаться либо диафрагмой Iris (CyberKnife M6 FI) [149], либо специализированным МЛК InCise (ИнСайз), который впервые был применён для лечения пациента в марте 2015 г. в Медицинском центре университета Питтсбурга [150].

4.4.3.2. Аппарат 600SR

В 1994 г. фирмой Varian был выпущен ЛУЭ, адаптированный под радиохирургию – Varian 600SR. Первый аппарат был установлен в Бостоне в Объединённом госпитале Бригама (Brigham and Women’s Hospital in Boston), затем в Университете Томаса Джефферсона в Филадельфии (Thomas Jefferson University in Philadelphia) [151], в Королевском госпитале в Копенгагене (Rigshospitalet in Copenhagen), в Институте рака Аполло в Дели (Apollo Cancer Institute in Delhi, India), в Клинике Вестфальского университета в Мюнстере (Klinikum Der Westfälische Wilhelms-Universität in Münster, Германия) и UCLA. Разработанный на опыте аппарата 600C, ЛУЭ 600SR имел одну энергию 6 МВ, изменённый сглаживающий фильтр и фиксированный первичный коллиматор диаметром 10 см. Сглаживающий

фильтр малого размера позволял использовать мощности дозы вплоть до 800 МЕ/мин в клиническом режиме, и около 1300 МЕ/мин в сервисном режиме. Излучение подводилось в режиме ротации в диапазоне мощностей от 0,3 до 20,0 МЕ/градус для обеспечения режимов с высокой и с низкой дозой за фракцию. Аппарат не имел подвижных диафрагм, и более лёгкая лечебная головка вкупе с облегчёнными противовесами и новым столом Varian ETR давали общую точность, определяемую по тесту Уинстона-Лутца 0,9 мм [152]. Все установки 600SR были укомплектованы стереотактическим оборудованием и СП XKnife производства Радионикс.

4.4.3.3. С-образный ЛУЭ Мицубиси

В 1996 г. фирма Мицубиси (Mitsubishi Electric Company Ltd, Япония) представила уникальный ЛУЭ с двумя осями вращения Mitsubishi C-arm Linac. ЛУЭ был смонтирован на С-образной руке, вращающейся на 60° вокруг горизонтальной оси, перпендикулярной оси вращения гантри. Установка работала на энергиях 4 и 6 МВ с переменной мощностью дозы, достигающей 450 МЕ/мин, и имела коллиматоры диаметром от 0,5 до 3,5 см [153]. ЛУЭ был также оборудован 120-лепестковым МЛК таким, что 80 центральных лепестков проецировались в изоцентре в 5 мм, а внешние 40 – в 10 мм [154]. Другой уникальной чертой была маленькая видеокамера на основе ПЗС, прикреплённая в центре гантри и используемая для определения геометрической точности. В работе [154] точность положения изоцентра, включая вращение С-руки, гантри и стола, определена равной $\pm 0,8$ мм.

4.3.3.4. Аппарат “Новалис”

Вскоре после инсталляции последнего 600SR в UCLA, Varian углубил своё сотрудничество с фирмой BrainLAB, согласившись интегрировать их коллиматор m^3 в платформу 600SR. В результате была создана система формирования пучка Novalis-Shaped Beam Radiosurgery System, первая из которых была установлена в UCLA в 1997 г. Развитие аппаратов “Новалис” до современных Novalis Tx показано на рис. 20. Способность облучать мишени сложной формы с использованием одного изоцентра обеспечивало большую конформность и гомогенность распределения дозы по сравнению с традиционными методами [151, 155, 156].

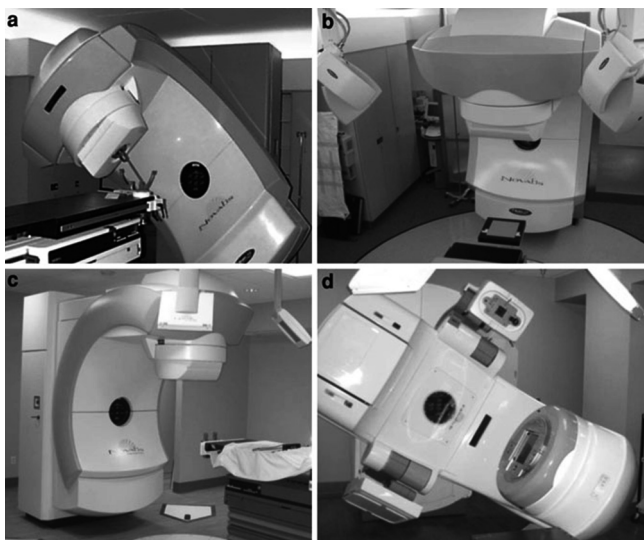


Рис. 20. Эволюция ЛУЭ Novalis на примере устройств, установленных в UCLA: а) исходная установка 1997 г.; б) установка, дополненная в 1999 г. рентгеновской системой стереоскопического наведения ExactTrack; в) “Новалис” с усовершенствованной системой “ЭкзектТрэк”; д) Модель “Новалис ТхЭкс” (Novalis Tx)

Разработка метода подведения дозы динамическими дугами, при которой лепестки МЛК двигаются во время вращения гантри, непрерывно изменяя форму пучка, приводя в соответствие форму пучка с проекцией формы мишени, улучшила конформность и сократила среднее время лечения примерно до 15 мин [157]. Кольцевые коллиматоры, монтируемые после МЛК, обеспечили возможность рутинного лечения тригеминальной невралгии [158–160]. В 2000 г. БрайнЛАБ предложил решение для облучения с модуляцией интенсивности (IMRT – Intensity Modulated Radiation Therapy) на “Новалисе”, с планированием на основе решения обратной задачи (inverse planning) методом максимального правдоподобия с динамическими штрафами (dynamically penalized maximum likelihood, далее DPL), описанного Лласером (Llacer) [161]. Теоретические и практические характеристики алгоритма DPL, включая облучение в определённых фазах дыхания (respiratory gating), были описаны в [155, 156, 162–166].

В 2001 г. БрайнЛАБ представил свою систему наведения по изображениям “ЭкзектТрэк” (ExactTrack) на основе рентгеновских стереоизображений. В первом поколении использованы две диагностических трубки, смонтированные на потолке и направленные на один де-

тектор, смонтированный на столе аппарата (рис. 20б). Более позднее поколение состояло из двух трубок, утопленных в полу, и направленных на два потолочных детектора (рис. 20в). К 2011 г. предложения БрайнЛАБ и Вариан включали Новалис Ти-экс (рис. 20г) [167] и усовершенствованную систему “ТруБим ЭсТиЭкс” (TrueBeam STx).

Список литературы

84. Slater J.M. From X-Rays to Ion Beams: A Short History of Radiation Therapy. // In: Ion Beam Therapy, Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering. – Springer-Verlag, 2012, P. 3–67.
85. Courant E.D. Early Milestones in the evolution of accelerators. // In: Reviews of Accelerator Science and Technology. Chao A.W. (ed), – Singapore: World Scientific, 2008.
86. Lawrence E.O., Livingston M.S. The production of high speed light ions without the use of high voltages. // Phys. Rev., 1932, P. 40.
87. Wilson R. Radiological use of fast protons. // Radiology, 1946, **47**, P. 487–491.
88. Larsson B. The history of radiosurgery: the early years (1950–1970). // Radiosurgery, 1995, **1**, P. 1–10.
89. Lawrence J.H., Tobias C.A., Born J.L. et al. Heavy-particle irradiation in neoplastic and neurologic disease. // J. Neurosurgery, 1962, **19**, No.9, P. 717–722.
90. Tobias C., Roberts. J.E., Lawrence J.H. et al. Irradiation hypophysectomy and related studies using 340-MeV protons and 190-MeV deuterons with high energy proton beams. // Proc. Int. Conf. on the Peaceful Uses of Atomic Energy, 1955.
91. Leksell L.G.F. Stereotaxic radiosurgery in trigeminal neuralgia. // Acta Chir. Scand., 1971, **137**, No. 4, P. 311–314.
92. Larsson B., Leksell L.G.F., Rexed B. The use of high-energy protons for cerebral surgery in man. // Acta Chir. Scand., 1963, **125**, P. 1–5.
93. Larsson B., Leksell L.G.F., Rexed B. et al. The high-energy proton beam as a neurosurgical tool. // Nature, 1958, **182**, No. 4644, P. 1222–1223.
94. Leksell L.G.F., Larsson B., Andersson B. et al. Lesions in the depth of the brain produced by a beam of high energy protons. // Acta Radiol., 1960, **54**, No. 4, P. 251–264.

95. Lawrence J.H. Proton irradiation of the pituitary. // *Cancer*, 1957, **10**, P. 795–798.
96. Kjellberg R.N., Shintani A., Frantz A.G., Kliman B. Proton-beam therapy in acromegaly. // *N. Engl. J. Med.*, 1968, **278**, No. 13, P. 689–695.
97. Гольдин Л.Л., Воронцов И.А., Хорошков В.С., Минакова Е.И. Протонная терапия в СССР. // Препринт ИТЭФ № 102–88. М., 1988, 41 с.
98. Монзуль Г.Д., Ратнер Т.Г. Современные возможности прецизионного протонного облучения гипофиза высокими дозами. // В сб. “Гарантия качества лучевой терапии”. – Обнинск, 1991, С. 18–20.
99. Larsson B., Liden K., Sarby B. Irradiation of small structures through the intact skull. // *Acta Oncol.*, 1974, **13**, No. 6, P. 512–534.
100. Liden K. Physikalische Grundlagen fuer die Verwendung ionisierender Strahlung bei gezielter Hirnchirurgie. // In: *Handbuch der Neurochirurgie*. Olivecrona H., Toennis W., (eds). – Berlin, Springer; 1957, P. 199–211.
101. Sarby B. Cerebral radiation surgery with narrow gamma beams physical experiments. // *Acta Radiol.*, 1974, **13**, No. 5, P. 425–445.
102. Dahlin H. Om optimering av straldosfordelningar vid cerebral stralkirurgi. // Gustaf Werner Institute, Uppsala, 1970.
103. Dahlin H. Computerized calculation of dosage in external radiotherapy. // *Nord Med.*, 1971, **85**, No. 43, P. 1248.
104. Dahlin H., Sarby B. Destruction of small intracranial tumours with ^{60}Co gamma radiation. Physical and technical considerations. // *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.*, 1975, **14**, No. 3, P. 209–227.
105. Ganz J. C. Gamma-knife neurosurgery. – Springer, 2011.
106. Leksell L., Lindquist C., Adler J.R. et al. A new fixation device for the Leksell stereotaxic system. Technical note. // *J. Neurosurg.*, 1987, **66**, No. 4, P. 626–629.
107. Lunsford L.D., Leksell L.G.F., Jernberg B. Probe holder for stereotactic surgery in the CT scanner. // *Acta Neurochir. (Wien)*, 1983, **69**, No. 3–4, P. 297–304.
108. Lindquist C., Paddick I. The Leksell GammaKnife Perfexion and comparisons with its predecessors. // *Neurosurgery*, 2007, 61(Suppl.), P. 130–141.
109. Barcia-Salorio J.L., Hernandez G., Broseta J. et al. Radiosurgical treatment of carotid-cavernous fistula. // *Appl. Neurophysiol.*, 1982, **45**, No. 4–5, P. 520–522.
110. Goetsch S.J., Murphy B., Schmidt R. et al. Physics of rotating gamma systems for stereotactic radiosurgery. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1999, **43**, No. 3, P. 689–696.
111. Kubo H.D., Araki F. Dosimetry and mechanical accuracy of the first rotating gamma system installed in North America. // *Med. Phys.*, 2002, **29**, No. 11, P. 2497.
112. Ginzton E.L., Mallory K.B., Kaplan H.S. The Stanford medical linear accelerator: I. Design and development. // *Stanf. Med. Bull.*, 1957, **15**, No. 3, P. 123–140.
113. Jones H., Illes J., Northway W. A history of the Department of radiology at Stanford University. // *AJR*, 1995, **164**, P. 753–760.
114. Levy R.M. Medical uses of linear accelerators. [SLAC Report], 1998, **526**, P. 55–60.
115. Betti O.O., Derechinsky Y.E. Hyposelective encephalic irradiation with linear accelerator. // *Acta neurochir.*, 1984, **33**, P. 385–390.
116. Hartmann G.H., Schlegel W., Sturm V. et al. Cerebral radiation surgery using moving field irradiation at a linear accelerator facility. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1985, **11**, No. 6, P. 1185–1192.
117. Saunders W.M., Winston K.R., Siddon R.L. et al. Radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain using a standard linear accelerator: rationale and technique. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1988, **15**, No. 2, P. 41–447.
118. Loeffler J.S., Alexander E. III, Siddon R.L. Stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations using a standard linear accelerator: rationale and technique. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1989, **17**, P. 1327–1335.
119. Lutz W., Winston K.R., Maleki N. A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator and its performance evaluation. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1986, **12**, P. 100.
120. Lutz W., Winston K.R., Maleki N. et al. Stereotactic radiation surgery in the brain using a 6 MV linear accelerator. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1984, **10**, P. 189.
121. Lutz W.R., Winston K.R., Maleki N. A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1988, **14**, No. 2, P. 373–381.
122. Siddon R.L., Barth N.H. Stereotaxic localization of intracranial targets. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1987, **13**, No. 8, P. 1241–1246.

123. Rice R.K., Hansen J.J., Svensson G.K., Sid-don R.L. Measurements of dose distributions in small beams of 6 MV X-rays. // *Phys. Med. Biol.*, 1987, **32**, No. 9, P. 1087–1099.
124. Kooy H.M., Nedzi L.A., Loeffler J.S. *et al.* Treatment planning for stereotactic radiosurgery of intra-cranial lesions. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1991, **21**, No. 3, P. 683–693.
125. Svensson G.K. Quality assurance in stereotac-tic radio-surgery using a standard linear accel-erator. // *Radiographics*, 1989, **9**, P. 169–182.
126. Tsai J.-S., Buck B.A., Svensson G.K. *et al.* Quality assurance in stereotactic radio-surgery using a standard linear accelerator. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1991, **21**, No. 3, P. 737–748.
127. Friedman W.A., Bova F.J. The University of Florida radiosurgery system. // *Surg., Neurol.*, 1989, **32**, No. 5, P. 334–342.
128. Olivier A., Peters T.M., Bertrand G. Stereo-taxic systems and apparatus for use with MRI, CT and DSA. // *Appl. Neurophysiol.*, 1986, **48**, P. 94–96.
129. Pike B. Dose distributions in dynamic stereo-tactic radiosurgery. // *Med. Phys.*, 1987, **14**, No. 5, P. 780.
130. Pike B., Peters T.M., Podgorsak E.B., Pla M. Stereotactic surgical planning with magnetic resonance imaging, digital subtraction an-giography and computed tomography. // *Appl. Neurophysiol.*, 1987, **50**, P. 33–38.
131. Leavitt D.D., Gibbs F.A., Heilbrun M.P. *et al.* Dynamic field shaping to optimize stereotac-tic radiosurgery. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1991, **21**, No. 5, P. 1247–1255.
132. Hacker F.L., Kooy H.M., Bellerive M.R. *et al.* Beam shaping for conformal fractionated stereotactic radiotherapy: A modeling study. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1997, **38**, No. 5, P. 1113–1121.
133. Nedzi L.A., Kooy H.M., Alexander E. *et al.* Variables associated with the development of complications from radiosurgery of intracra-nial tumors. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1991, **21**, No. 3, P. 591–599.
134. Nedzi L.A., Kooy H.M., Alexander E. *et al.* Dy-namic field shaping for stereotactic radio-surgery: A modeling study. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1993, **25**, No. 5, P. 859–869.
135. Schlegel W., Pastyr O., Bortfeld T. *et al.* Com-puter systems and mechanical tools for stereo-tactically guided conformation therapy with linear accelerators. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1992, **24**, No. 4, P. 781–787.
136. Shiu A.S., Kooy H.M., Ewton J.R. *et al.* Com-parison of miniature multileaf collimation (MMLC) with circular collimation for stereo-tactic treatment. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1997, **37**, No. 3, P. 679–688.
137. Xia P., Geis P., Xing L. *et al.* Physical charac-teristics of a miniature multileaf collimator. // *Med. Phys.*, 1999, **26**, No. 1, P. 65.
138. Cosgrove V.P., Jahn U., Pfaender M. *et al.* Commissioning of a micro multi-leaf collima-tor and planning system for stereotactic ra-diosurgery. // *Radiother. Oncol.*, 1999, **50**, No. 3, P. 325–335.
139. Meeks S.L., Bova F.J., Buatti J.M. Clinical dosimetry considerations for a double-fo-cused miniature multileaf collimator. // In: *Radiosurgery. Kondziolka D. (ed.). – Basel, 1999, P. 83–90.*
140. Schonberg R.G. Field uses of a portable 4/6 MeV electron linear accelerator. // *Nu-clear Instruments and Methods in Physics Re-search. Section B: Beam Interactions with Ma-terials and Atoms. 1987, 24–25, P. 797–800.*
141. Adler J.R. Frameless radiosurgery. // In: *Stereotactic Surgery and Radiosurgery. Goetsch S.J., De Salles A. (eds). Medical Physics Publishing, 1993, P. 237–248.*
142. Cox R.S., Murphy M.J. Positioning accuracy of the Neurotron 1000. // *Radiother. Oncol.*, 1995, **32** (suppl 1), P. 301.
143. Adler J.R., Chang S.D., Murphy M.J. *et al.* The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. // *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, 1997, **69**, No. 1–4, P. 124–128.
144. Adler J.R., Cox R.S. Preliminary experience with the CyberKnife: image-guided stereotac-tic radiosurgery. // In: *Radiosurgery. Kondziolka D. (ed.). – Basel: Karger, 1995, P. 316–326.*
145. Guthrie B.L., Adler J.R. Computer-assisted pre-operative planning, interactive surgery and frameless stereotaxy, 1991.
146. Guthrie B., Adler J. R. Computer-assisted pre-operative planning, interactive surgery, and frameless stereotaxy. // In: *Clinical neu-ro-surgery. Selman W. (ed.). – Williams & Wilkins, 1991, P. 112–131.*
147. Chang S.D., Main W., Martin D.P. *et al.* An analysis of the accuracy of the CyberKnife: a robotic frameless stereotactic radiosurgical system. // *Neurosurgery. 2003, 52, P. 140–146.*

148. Yu C., Main W., Taylor D. et al. An anthropomorphic phantom study of the accuracy of CyberKnife spinal radiosurgery. // *Neurosurgery*, 2004, **55**, No. 5, P. 1138–1149.
149. Echner G.G., Kilby W., Lee M. et al. The design, physical properties and clinical utility of an iris collimator for robotic radiosurgery. // *Phys. Med. Biol.*, 2009, **54**, No. 18, P. 5359–5380.
150. First Patient Treatment with the CyberKnife® M6™ System and the InCise™, 2015. <http://www.accuray.com/press-room/press-releases/first-patient-treatment-cyberknife-m6-system-and-incise-multileaf>.
151. Andrews D.W., Bednarz G., Evans J.J., Downes B. A review of 3 current radiosurgery systems. // *Surg. Neurol.*, 2006, **66**, No. 6, P. 559–564.
152. Das I.J., Dowries M., Corn B.W. et al. Characteristics of a dedicated linear accelerator-based stereotactic radiosurgery-radiotherapy unit. // *Radiother. Oncol.*, 1996, **38**, No. 1, P. 61–68.
153. Tamaki N., Ehara K., Fujita K. C-arm multi-axis rotation stereotactic linac radiosurgery system. // *J. Radiosur.*, 2000, **3**, No. 1, P. 21–27.
154. Nakagawa K., Aoki Y., Tago M., Ohtomo K. Dynamic conical conformal radiotherapy using a C-arm-mounted accelerator: dose distribution and clinical application. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2003, **56**, No. 1, P. 287–295.
155. Solberg T.D., Fogg R., Selch M.T. et al. Conformal radiosurgery using a dedicated linac and micro multileaf collimator. // In: *Radiosurgery. Kondziolka D. (ed).* – Basel, 1999, P. 53–63.
156. Solberg T.D., Paul T.J., Agazaryan N.N. Dosimetry of gated intensity modulated radiotherapy. // In: *The Use of Computers in Radiation Therapy. Schlegel W, Bortfeld T. (eds).* – Springer, Berlin, Heidelberg, 2000, P. 286–288.
157. Solberg T.D., Boedeker K.L., Fogg R. et al. Dynamic arc radiosurgery field shaping: a comparison with static field conformal and non-coplanar circular arcs. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2001, **49**, No. 5, P. 1481–1491.
158. Goss B.W., Frighetto L., De Salles A.A. et al. Linear accelerator radiosurgery using 90 gray for essential trigeminal neuralgia: results and dose volume histogram analysis. // *Neurosurgery*, 2003, **53**, No. 4, P. 823–830.
159. Smith Z.A., De Salles A.A.F., Frighetto L. et al. Dedicated linear accelerator radiosurgery for the treatment of trigeminal neuralgia. // *J. Neurosurg.*, 2003, **99**, No. 3, P. 511–516.
160. Solberg T.D., De Salles A.A.F., Medin P.M. et al. Technical aspects of LINAC radiosurgery for the treatment of small functional targets. // *J. Radiosurg.*, 1998, **1**, No. 2, P. 115–127.
161. Llacer J. Inverse radiation treatment planning using the dynamically penalized likelihood method. // *Med. Phys.*, 1997, **24**, No. 11, P. 175.
162. Agazaryan N.N., Solberg T.D. Segmental and dynamic intensity-modulated radiotherapy delivery techniques for micro-multileaf collimator. // *Med. Phys.*, 2003, **30**, No. 7, P. 1758.
163. Arellano A.R., Solberg T.D., Llacer J. A clinically oriented inverse planning implementation. // In: *The use of computers in radiation therapy. Schlegel W., Bortfeld T. (eds).* – Springer, Berlin Heidelberg, 2000, P. 532–534.
164. Chetty I.J., Solberg T.D., DeMarco J.J. et al. A phase-space model for simulating arbitrary intensity distributions for shaped radiosurgery beams using the Monte Carlo method. // In: *Radiosurgery. Kondziolka D. (ed.)* – Basel, 1999, P. 41–52.
165. Hugo G.D., Agazaryan N.N., Solberg T.D. The effects of tumor motion on planning and delivery of respiratory-gated IMRT. // *Med. Phys.*, 2003, **30**, No. 6, P. 1052.
166. Llacer J., Solberg T.D., Promberger C. Comparative behavior of the dynamically penalized likelihood algorithm in inverse radiation therapy planning. // *Phys. Med. Biol.*, 2001, **46**, No. 10, P. 2637–2663.
167. Chang Z., Wang Z., Wu Q. J. et al. Dosimetric characteristics of Novalis Tx system with high definition multileaf collimator. // *Med. Phys.*, 2008, **35**, No. 10, P. 4460.

Окончание следует