

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. М. В. ЛОМОНОСОВА

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЯДЕРНОЙ ФИЗИКИ им. Д. В. СКОБЕЛЬЦЫНА

Д. В. Лосев, М. Ф. Ломанов, А. П. Черняев

**Аналитический расчет
модифицированной кривой Брэгга**

Препринт НИИЯФ МГУ — 2003–16/729

УДК 621.039.8

Lossev D.V., Lomanov M.F., Chernyaev A.P.
E-mail address: dvlosev@pisem.net

An analytical approximation of spread-out Bragg peak

Preprint NPI MSU — 2003–16/729

Abstract:

We compared opportunities and results of spread-out Bragg peak estimation using analytical methods. Convolution method is convenient for obtaining depth-dose distribution for protons with widened flat peak. The other analytical method is concerned with direct solving of inverse problem of dosimetry planning. 1st type Volterra integral equation solution processes a solution for a dose maximum peak of any given shape. Proposed is a method of taking into consideration of biological effectiveness.

Supported by the Grant НШ-1619.2003.2 from the President of the Russian Federation.

Лосев Д.В., Ломанов М.Ф., Черняев А.П.

Аналитический расчет модифицированной кривой Брэгга

Препринт НИИЯФ МГУ — 2003–16/729

Аннотация:

В работе сопоставлены возможности и результаты расчета модифицированной кривой Брэгга аналитическими методами. Метод свертки удобен для получения глубинной дозы протонов с расширенным плоским пиком. Другой аналитический метод связан с непосредственным решением обратной задачи дозиметрического планирования. Решение интегрального уравнения Вольтерра 1-го рода возможно для произвольной формы дозного максимума. Предложен метод учета биологической эффективности при создании модифицированной кривой Брэгга.

Работа поддержана грантом Президента Российской Федерации НШ-1619.2003.2

© Лосев Д. В., Ломанов М. Ф.,
Черняев А. П., 2003
© НИИЯФ МГУ, 2003

Содержание

1	Введение	4
1.1	Показания к использованию протонной лучевой терапии . . .	5
1.2	История развития проблемы	8
1.3	Формирование энергетического спектра	10
2	Модифицированная кривая Брэгга	11
2.1	Зависимость пробега от энергии и кривая Брэгга	11
2.2	Весовая функция	12
2.3	Расчет модифицированной кривой Брэгга методом свертки	14
2.4	Расчет модифицированной кривой Брэгга методом решения интегрального уравнения Вольтерра	16
2.5	Учет стрэгглинга	18
3	Биологическая эффективность ионизирующего излучения	19
3.1	Понятие биологической дозы	19
3.2	Модель биологического действия тяжелых заряженных частиц	21
3.3	Учет модели биологического действия при формировании спектра излучения	24
4	Заключение	26

1 Введение

На протяжении последних сорока лет пучки тяжелых заряженных частиц (ТЗЧ) все шире применяются для проведения медико-биологических исследований, а также в клинической практике. Интерес радиобиологов и радиологов-клиницистов к этим типам излучений закономерен и обусловлен главным образом особенностями проникновения тяжелых заряженных частиц в биологическую ткань, а также возникающими при этом биологическими эффектами.

В настоящее время лучевое лечение конвенциональными излучениями (фотонами и электронами) проходит около 70% онкологических больных. Известно, что по крайней мере в одной трети случаев лечение оказывается не вполне эффективным из-за того, что излучение не может быть подведено к очагу достаточно локально. Вследствие этого врачу нередко приходится идти либо на недооблучение патологического очага, либо на переоблучение соседних тканей. Эти трудности могут преодолеваться при частичном или полном переходе от обычно применяемых электронно-фотонных излучений к протонам и другим ТЗЧ. Как и все ТЗЧ, протоны имеют ясно выраженный пробег, величина которого определяется плотностью тканей и энергией протонов. Протонные пучки слабо рассеиваются в тканях и хорошо фокусируются магнитными полями. Поэтому подавляющая часть облучения может быть направлена в поражаемую область, а ткани, расположенные за пробегом и сбоку от пучка, излучением не повреждаются.

Ионизационные потери протонов возрастают с уменьшением их скорости. Поэтому на пути к глубинному очагу протоны наносят меньшее поражение, чем в конце пробега, где образуется так называемый пик Брэгга. Это выгодно отличает протонные пучки от пучков фотонов, которые поглощаются в тканях по экспоненциальному закону.

В последнее время во всем мире проводятся многие разработки по созданию крупных лечебных центров протонной лучевой терапии. Вопросы организации и экономики приобретают значительно большее значение. При этом будут заново пересматриваться методы формирования дозных полей и создаваться наиболее мобильные и экономичные решения. Целью данной работы является поиск новых аналитических подходов и анализ существующих возможностей для модификации кривой Брэгга, с чего по существу и начинается любая работа над формированием дозного распределения на пучках протонов. Большие затруднения возникают при необходимости учитывать не только физические характеристики, но и особенности биологического действия излучений. Поэтому рассматривается

возможность учета параметров, описывающих биологические эффекты.

1.1 Показания к использованию протонной лучевой терапии

Рентгеновские лучи, γ -кванты и электроны сильно рассеиваются в теле, максимум линейной передачи энергии (ЛПЭ) широк, слабо выражен по амплитуде и находится либо на поверхности тела, либо на сравнительно малой глубине. Градиент ЛПЭ после максимума обычно невелик. При подведении к патологической мишени достаточной дозы, это может приводить к серьезному поражению окружающих участков тела, несмотря на применение многопольного облучения (облучения мишени с разных направлений) и мелкого, растянутого во времени на недели, фракционирования дозы.

Протонная лучевая терапия (ПЛТ) — технологически передовое средство достижения чрезвычайно точного дозного распределения, дающее меньшую дозу на нормальные ткани, окружающие объем мишени, чем достигается при обычной фотонной и электронной терапии. В результате, более высокие допустимые дозы могут быть доставлены к мишеням, без опасности радиационного повреждения расположенных близко от них нормальных структур с повышенной радиочувствительностью. С увеличением дозы облучения популяции злокачественных клеток возрастают возможности локального контроля¹ опухоли [1, 2]. Достижение локального контроля опухоли весьма существенно в терапии рака и имеет большое значение для выживания пациентов.

Можно ожидать постоянное улучшение выживания пациентов, как результат применения радиотерапевтических систем, которые обеспечивают лучшую локализацию дозы, тем самым разрешая поражение опухоли с большими дозами, в то же время поддерживая или уменьшая осложнения, вызванные облучением нормальных тканей.

При прохождении через вещество тяжелые заряженные частицы теряют свою кинетическую энергию главным образом из-за ионизации атомов среды. Глубинное распределение поглощенной дозы протонов и других ТЗЧ имеет форму кривой Брэгга, которая определяется возрастанием ионизирующей способности с глубиной их проникновения частиц в среду. В начальной части кривой доза медленно возрастает с глубиной, и затем следует резкий дозный максимум, известный как «пик Брэгга», после которого поглощенная доза быстро падает до нуля. Регулируя энергию,

¹В лучевой терапии под локальным контролем опухоли понимается отсутствие продолженного роста опухоли в течение пяти следующих после облучения лет.

можно «подогнать» пик Брэгга к объему облучаемой мишени. Узкий максимум дозной зависимости делает возможным облучение чрезвычайно малых объемов с дозой, в 3–4 раза превышающей дозу на входе в тело [3, 4].

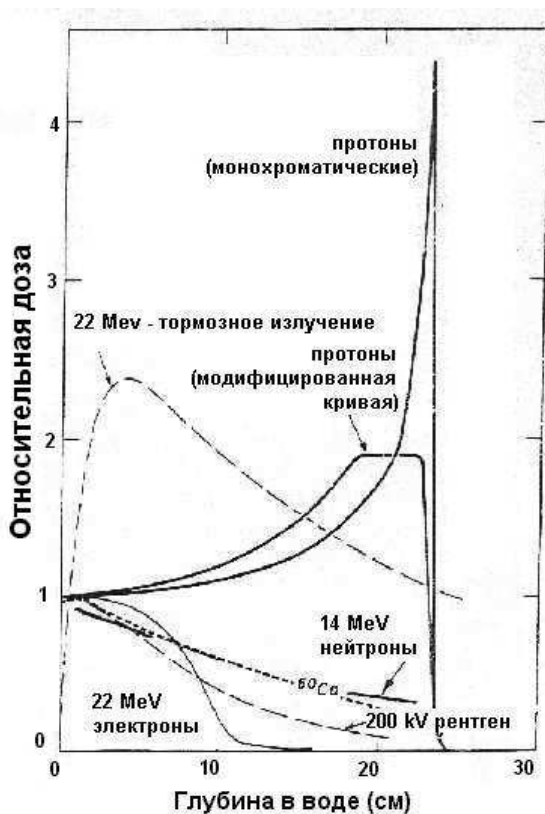


Рис. 1: Глубинные распределения поглощенной дозы для протонов (с модулированной и немодулированной энергией), электронов, тормозного излучения, нейтронов, γ -квантов и рентгеновского излучения.

Путем суперпозиции кривых Брэгга при варьировании энергии частиц в пучке, создается участок относительно постоянной дозы, так называемая модифицированная кривая Брэгга (МКБ). Формирование МКБ необходимо для того, чтобы равномерно облучить весь объем протяженной мишени с необходимой дозой. При этом доза за пиком так же быстро падает до ну-

ля, доза на входе несколько возрастает по сравнению с немодулированным пучком [5], тем не менее, доза в расширенном пике по-прежнему превышает дозу на входе. На рисунке 1 показаны глубинные дозные распределения для модулированного и немодулированного пучков протонов в сравнении с дозными распределениями для электронов (22 МэВ), тормозного излучения (22 МэВ), нейтронов (14 МэВ), рентгеновского излучения (200 кВ) и γ -излучения от источника ^{60}Co .

Меняя энергию частиц в поперечном сечении пучка, можно добиться соответствия задней границы дозного распределения задней границе облучаемой мишени. Облучение с разных направлений позволяет сформировать трехмерное дозное распределение, конформное всему объему облучаемой мишени. Клиническая практика подтверждает преимущества такого подхода [6–11].

Кроме того, преимуществом тяжелых заряженных частиц перед электронами является то, что они в значительно меньшей степени испытывают многократное рассеяние при прохождении через вещество. В результате у них более ярко выражен спад дозы на боковых границах пучка.

Вследствие этих свойств, протоны наиболее часто применяются для лечения опухолей, расположенных вблизи критических тканей. В подобных случаях обычные средства радиотерапии могут не достигать контроля опухоли из-за ограничений, налагаемых толерантностью нормальных тканей. ПЛТ также необходима тогда, когда другие методы лечения, такие как хирургия и обычная электронно-фотонная терапия, подвергают существенному риску сохранение функции облучаемого органа [12, 13].

Например, внутриглазные меланомы зачастую подлежали удалению глаза (энуклеации). Использование протонов позволяет достичь локального контроля опухоли у 97-98% пациентов, а во многих случаях является альтернативой энуклеации [14].

Помимо множества физических преимуществ, лучевая терапия тяжелыми заряженными частицами имеет ряд преимуществ, связанных с биологической эффективностью излучения.

Неудача в локальном контроле опухоли зачастую связана с неспособностью полностью поразить гипоксичные (лишенные кислорода) опухолевые клетки, радиостойчивые к обычным видам излучений, используемым в радиотерапии [15]. В этом заключается так называемый кислородный эффект. С увеличением ЛПЭ влияние КЭ существенно снижается, что хорошо видно на рисунке 2.

Кроме пониженного кислородного эффекта тяжелые частицы обладают более высокой относительной биологической эффективностью (ОБЭ), причем улучшение ОБЭ и КЭ происходит в конце пробега частиц, где ЛПЭ

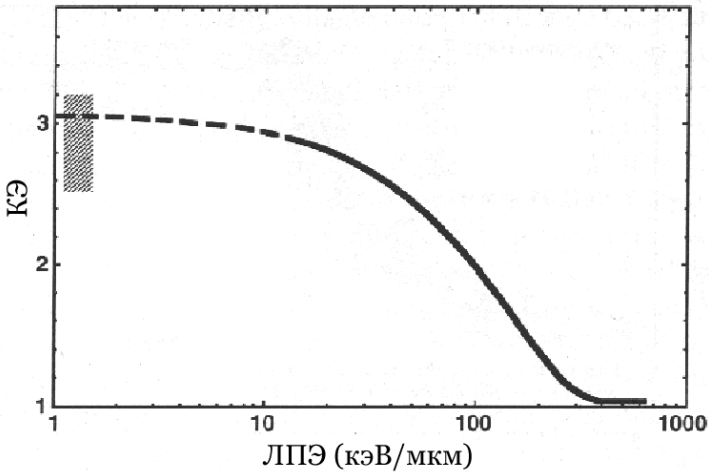


Рис. 2: Изменение влияния кислородного эффекта на облучение в зависимости от ЛПЭ (кэВ/мкм). Заштрихована область кислородного эффекта для рентгеновского излучения [37].

особенно велика. Это создает дополнительные преимущества при облучении ТЗЧ онкологических очагов, отличающихся радиорезистентностью и обедненных кислородом.

1.2 История развития проблемы

Использование пучков протонов для лечения онкологических заболеваний впервые было предложено Робертом Вильсоном (R. R. Wilson) в 1946 году [16]. В то время Вильсон узнал о строительстве ускорителей, способных производить пучки протонов с энергиями, достаточными, чтобы обеспечить пробеги в тканях, сравнимые с размерами тела. Вильсон заметил, что из-за своей относительно большой массы протоны распространяются в ткани почти прямолинейно, и потери энергии частиц в пучке возрастают по мере увеличения глубины проникновения и дают высокие радиационные дозы в конце пробега в относительно узкой области так называемого пика Брэгга. Вильсон предложил использовать для облучения опухолей протонные пучки, чтобы обеспечить минимальное поражение окружающих их нормальных тканей. В своей работе [16] он указал на возможность применения вращающихся тормозителей для уширения пика Брэгга на

больших мишенях, а также ионизационных камер для контроля дозы, получаемой пациентом.

К 1954 году Тобайес (С. А. Tobias) и его коллеги в Берклиевском университете в штате Калифорния закончили исследования по облучению животных и начали эксперименты по облучению гипофиза человека на циклотроне пучком протонов с энергией 340 МэВ [17, 18]. После 1957 года эти эксперименты были обращены к дейтронам и α -частицам. Всего к 1964 году было облучено 274 пациента дейтронами с энергией 190 МэВ, протонами с энергией 340 МэВ и α -частицами с энергией 900 МэВ [19]. Этот проект продолжался вплоть до закрытия циклотрона в 1987 году. К тому времени протонами, дейтронами и α -частицами в Беркли было облучено около 2000 человек.

Применение протонов в нейрохирургии было начато также в Институте Густава Вернера (Упсала, Швеция) [21]. Вслед за этими работами в Упсале было впервые развито облучение большими полями, использование динамических систем формирования дозного поля, а также эксперименты с модулированным пиком Брэгга [20]. К 1970 году всего 69 пациентов получили облучение протонами с модулированной энергией, поражающее злокачественные образования в различных частях тела [22]. Этот центр возобновил свою работу в 1988 году после обновления оборудования [23].

В 1961 году Чельберг (R. N. Kjellberg) с коллегами [24, 25] начал разработку облучения внутричерепных опухолей в Гарвардской циклотронной лаборатории на протонном пучке энергии 160 МэВ. Методы планирования трехмерного протонного облучения были развиты в Массачусетском госпитале в Бостоне [26–28]. Были сформулированы дозиметрические методы [29], развита техника позиционирования пациента [30]. К 1991 году в Гарварде было облучено более 5000 человек [10, 31], после чего ускоритель закрылся для перестройки в крупный протонный клинический комплекс.

Весьма активно развиваются программы ПЛТ в Японии [32]. С 1979 по 1991 Национальный Институт радиологических наук облучил 75 пациентов на пучке протонов с энергией 70 МэВ [33]. Кроме того, в этом институте успешно применяется пучок тяжелых ионов.

В СССР первый протонный пучок медицинского назначения был создан на синхроциклотроне ЛЯП ОИЯИ в 1966 году [34].

С 1967 года на протонном синхротроне ИТЭФ велись работы по созданию базы для проведения медико-биологических исследований и клинического облучения. С самого начала этих работ была поставлена задача обеспечить параллельное, независимое использование ускорителя для физических и медико-биологических целей, чтобы открыть широкую дорогу для проведения регулярного (не экспериментального) клинического

облучения, не ограниченного временем [35]. К 1969 году такая база была создана. Эти пучки с самого начала применялись не только для облучения гипофиза, проводившегося на других пучках протонов, но и для непосредственного облучения злокачественных опухолей [34]. С 1982 г. работают 3 процедурные кабины, к октябрю 2001 года в ИТЭФ облучено 3445 человек.

В настоящее время действует около 20 мировых центров, и проводятся широкомасштабные разработки новых многокабинных комплексов.

Однако вопросы оборудования пучков устройствами формирования дозного поля получили пока недостаточно полное освещение в литературе. Помимо многих частных публикаций, имеется только 2–3 обзора [36, 37], в которых затрагиваются вопросы формирования глубинного дозного распределения. Рассмотрим состояние публикаций по теме данной работы.

1.3 Формирование энергетического спектра

Первой задачей, решаемой после создания пучков, необходимых для нужд протонной лучевой терапии, неизменно являлось преобразование кривой Брэгга, имеющей острый пик в конце пробега частиц, в глубинное дозное распределение с постоянной дозой в пределах объема мишени. Суть вопроса состоит в том, чтобы найти соответствующие весовые коэффициенты, с которыми нужно сложить кривые Брэгга с разными энергиями.

Технически это выполняется при помощи различных по конструктивному решению тормозителей переменной толщины, создающих из монохроматического пучок, обладающий спектром конечной ширины.

Например, нужное распределение пробегов может быть достигнуто применением веерообразного ступенчатого поглотителя (так называемого «пропеллера»), быстро вращающегося на оси пучка таким образом, что соответствующая толщина «лопасти» затормаживает пучок. Подобные устройства изготавливают, как правило, из плексигласа, поглощающие и рассеивающие свойства которого близки к свойствам воды, из пластин разной толщины, угловая ширина которых соответствует различным весовым коэффициентам. Такие «пропеллеры» применяются на пучках протонов в Гарварде [5, 38], в Беркли на ионах гелия [39] и, в последнее время, на протонах в Лома-Линде [40]. Кроме того, применяют так называемые гребенчатые и спиральные фильтры (Упсала, Цукуба, ИТЭФ) [61].

Существенным является то, что расчет профиля подобных технических устройств всегда производился численно, простой подгонкой соответствующих коэффициентов, что часто приводит к большим финансовым затратам, поскольку любая ошибка в этих расчетах приводит к необходимости изготовления нового такого устройства взамен бракованного.

Естественным является поиск аналитических методов решения данной задачи, на что указывали в своих работах многие авторы, в том числе и из ИТЭФ [34, 41–43]. Однако эти работы остались незамеченными, и метод аппроксимации модифицированной кривой Брэгга был предложен лишь в 1996 г. Бортфельдом и Шлегелем [44].

2 Модифицированная кривая Брэгга

2.1 Зависимость пробега от энергии и кривая Брэгга

До недавнего времени не было известно сколько-нибудь убедительных аналитических методов расчета модифицированной кривой Брэгга, не считая высказанных в публикациях некоторых авторов предположений, по тем или иным причинам, однако, не получивших дальнейшего развития.

Лишь в 1996 году Томасом Бортфельдом [44] был предложен метод, условно называемый нами методом свертки. Поскольку эта работа быстро получила мировую известность, необходимо, предлагая новые методы расчета МКБ, провести сравнение нового метода с уже существующим. Вкратце рассмотрим предложенную модель.

Рассмотрим распространяющийся вдоль оси z моноэнергетический пучок протонов, пересекающий границу гомогенной среды в точке $z = z_0$. Глубину проникновения $z - z_0$ обозначим x . Соотношение между начальной энергией $E_0 = E(x = 0)$ и пробегом в среде $x = R$ приближенно записывается в виде

$$R = \alpha E_0^p \quad (1)$$

При $p = 1.5$ это соотношение известно как правило Гейгера [45]. Показатель $p = 2$ получается, если пренебречь логарифмическим членом в известной формуле Бете-Блоха для тормозной способности среды. Для протонов с энергиями от 10 до 200 МэВ можно принять $p = 1.8$ [45, 46]. В зависимости от выбранного интервала энергии, более точные значения можно получить из таблицы 2. В таблице приведены результаты расчета зависимости (1) по данным таблиц Джанни [47].

E_0 , МэВ	2	5	10	50	100	130	150	200
$1 - 1/p$	0.426	0.442	0.456	0.452	0.431	0.410	0.398	0.384
p	1.74	1.79	1.84	1.82	1.76	1.69	1.66	1.62

Таблица 2: Значения показателя p , рассчитанные по данным [47].

Стоит отметить, что это простое соотношение справедливо в хорошем приближении для произвольной среды и различных частиц с атомными массами от 1 (протоны) до 12 (ионы углерода) [46].

В меньшей степени уравнение (1) справедливо для тяжелых ионов и более легких частиц, вплоть до отрицательных π -мезонов. Заметные отклонения, в основном, наблюдаются для весьма релятивистских частиц, для которых R будет меньше, чем рассчитанный по формуле (1).

Пробег частиц с одинаковой начальной энергией приближенно пропорционален отношению их масс к квадрату заряда ядра, $R \sim M/Z^2$. Так протоны и ионы гелия с одной и той же начальной энергией имеют одинаковый пробег, а пробег дейтронов — в 2 раза больше.

При прохождении в среде пучок теряет энергию вдоль своего пути от $x = 0$ до $x = R$. Оставшейся энергии $E(x)$ на произвольной глубине x должно хватить, чтобы пройти путь $R - x$. Таким образом, в соответствии с уравнением (1),

$$R - x = \alpha E^p(x)$$

или

$$E(x) = \left(\frac{R - x}{\alpha} \right)^{1/p}. \quad (2)$$

Дифференцируя (2), мы можем теперь найти аналитическое приближение линейной тормозной способности $S = -dE/dx$. Пренебрегая изменением флюенса вследствие неупругих ядерных взаимодействий, находим, что кривая Брэгга как зависимость поглощенной дозы от глубины определяется величиной S . Удобно нормировать дозу на начальный флюенс частиц (грей·см²):

$$D_{BP}(x) = -\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx} = \frac{1}{\rho p \alpha^{1/p} (R - x)^{1-1/p}}. \quad (3)$$

2.2 Весовая функция

Теперь необходимо путем модуляции энергии расширить пик Брэгга. Математическая проблема состоит в том, чтобы рассчитать весовую функцию $W(R)$ так, чтобы суперпозиция кривых Брэгга D_{BP} с различными пробегами R давала плато МКБ высотой D_0 на интервале $[x_a, x_b]$.

Это можно записать, как

$$D_0H(x_b - x) = \int_x^{x_b} W(R)D_{BP}(x, R) dR, \quad (4)$$

где D_{BP} в явной форме зависит от R , а H — ступенчатая функция Хевисайда.

Подставляя D_{BP} из уравнения (3), получаем

$$D_0H(x_b - x) = \int_x^{x_b} W(R) \frac{1}{\rho p \alpha^{1/p} (R - x)^{1-1/p}} dR. \quad (5)$$

Сделаем замену переменных:

$$u = x_b - R, \quad v = x_b - x. \quad (6)$$

Тогда

$$D_0H(v) = \int_0^v W(x_b - u) \frac{1}{\rho p \alpha^{1/p} (v - u)^{1-1/p}} du, \quad (7)$$

что можно записать в виде интеграла свертки

$$D_0H(v) = \int_0^v F(u)G(v - u) du. \quad (8)$$

Применяя к обеим частям уравнения (8) преобразование Лапласа, в соответствии с теоремой о свертке, получим

$$D_0\tilde{H}(\eta) = \tilde{F}(\eta)\tilde{G}(\eta). \quad (9)$$

Изображения функций $\tilde{H}(\eta) = 1/\eta$, $\tilde{G}(\eta) = \frac{\Gamma(1/p)}{\rho p \alpha^{1/p} \eta^{1-1/p}}$ [48, с. 227]. Отсюда получаем выражение для $\tilde{F}(\eta)$:

$$\tilde{F}(\eta) = \frac{\rho D_0 p \alpha^{1/p}}{\Gamma(1/p) \eta^{1-1/p}} \quad (10)$$

Обратное преобразование Лапласа дает [48, там же].

$$F(u) = \frac{\rho D_0 p \alpha^{1/p}}{\Gamma(1/p) \Gamma(1 - 1/p) u^{1/p}}. \quad (11)$$

Учитывая, что $\Gamma(1/p)\Gamma(1-1/p) = \frac{\pi}{\sin(\pi/p)}$ [48, с. 634] и $W(R) = F(x_b - R)$, запишем:

$$W(R) = F(x_b - R) = \rho D_0 p \alpha^{1/p} \frac{\sin(\pi/p)}{\pi} \frac{1}{(x_b - R)^{1/p}}. \quad (12)$$

Для того, чтобы получить МКБ, функция $W(R)$ должна быть ограничена интервалом $R \in [x_a, x_b]$, что приводит нас к окончательному выражению

$$W(R) = \begin{cases} \rho D_0 \frac{p \alpha^{1/p} \sin(\pi/p)}{\pi (x_b - R)^{1/p}}, & \text{при } x_a \leq R < x_b \\ 0, & \text{при } R < x_a, \quad R > x_b. \end{cases} \quad (13)$$

2.3 Расчет модифицированной кривой Брэгга методом свертки

Вид МКБ может быть посчитан интегрированием $D_{BP}(x)$ с весом $W(R)$. В соответствии с уравнением (4), суперпозиция пиков Брэгга запишется как

$$\begin{aligned} D_{SOBP}(x) &= \int_{x_a}^{x_b} W(R) D_{BP}(x, R) dR = \\ &= \frac{D_0}{\pi} \sin(\pi/p) \int_{x_a}^{x_b} \frac{1}{(x_b - R)^{1/p} (R - x)^{1-1/p}} dR. \end{aligned} \quad (14)$$

Пределы интегрирования определяются тем, что $W(R)$ ограничена интервалом $R \in [x_a, x_b]$.

После подстановки v и u в соответствии с (6) получаем

$$\begin{aligned} D_{SOBP}(x) &= \frac{D_0}{\pi} \sin(\pi/p) \int_0^{x_b - x_a} \frac{1}{u^{1/p} (v - u)^{1-1/p}} du = \\ &= \frac{D_0}{\pi} \sin(\pi/p) \int_0^{x_b - x_a} \frac{1}{u} \left(\frac{u}{v - u} \right)^{1-1/p} du. \end{aligned} \quad (15)$$

Сделаем следующую замену переменных:

$$t = \left(\frac{v-u}{u} \right)^{1-1/p}, \quad (16)$$

или

$$u = \frac{v}{t^{p/(p-1)} + 1}, \quad du = -\frac{pvt^{1/(p-1)}}{(p-1)(t^{p/(p-1)} + 1)^2} dt \quad (17)$$

Подставим эти соотношения в уравнение (15):

$$D_{SOBP}(x) = \frac{D_0 p \sin(\pi/p)}{\pi(p-1)} \int_{\hat{r}}^{\infty} \frac{t^{(2-p)/(p-1)}}{t^{p/(p-1)} + 1} dt, \quad (18)$$

где $\hat{r} = \left(\frac{x_a - x}{x_b - x_a} \right)^{1-1/p}$.

Интеграл (18) может быть решен в конечном виде для всех рациональных значений p . Выражения, однако, получаются достаточно сложными. Простые решения существуют для «простых» рациональных чисел. В частном случае $p = 3/2$ получаем:

$$D_{SOBP}(x) = \frac{3D_0}{\pi} \sin(2\pi/3) \int_{\hat{r}}^{\infty} \frac{t}{t^3 + 1} dt. \quad (19)$$

$$D_{SOBP}(x) = \frac{3D_0}{\pi} \sin(2\pi/3) \left[-\frac{1}{6} \ln \frac{(1+t)^2}{1-t+t^2} + \frac{1}{\sqrt{3}} \operatorname{arctg} \frac{2t-1}{\sqrt{3}} \right]_{\hat{r}}^{\infty}. \quad (20)$$

Используя тождество $\sin \frac{2\pi}{3} = \frac{\sqrt{3}}{2}$, окончательно получаем:

$$D_{SOBP}(x) = \begin{cases} D_0 \left[\frac{3}{4} + \frac{\sqrt{3}}{4\pi} \ln \frac{(1+\hat{r})^2}{1-\hat{r}+\hat{r}^2} - \frac{3}{2\pi} \operatorname{arctg} \frac{2\hat{r}-1}{\sqrt{3}} \right], & 0 \leq x < x_a \\ D_0, & x_a \leq x \leq x_b \\ 0, & x > x_b, \end{cases} \quad (21)$$

где

$$\hat{r} = \sqrt[3]{r}, \quad r = \frac{x_a - x}{x_b - x_a}. \quad (22)$$

Заслуживает внимания то, что формула (21) не зависит ни от массы или заряда ядра частиц пучка, ни от поглощающего вещества. Более того,

стоит отметить, что (21) может быть аппроксимировано еще более простым соотношением

$$D_{SOBP}(r) \approx \frac{D_0}{1 + 0.44r^{0.6}}. \quad (23)$$

При $r < 10$ эта функция хорошо согласуется с уравнением (21). Отклонения составляют $\pm 1.5\%$ от D_0 .

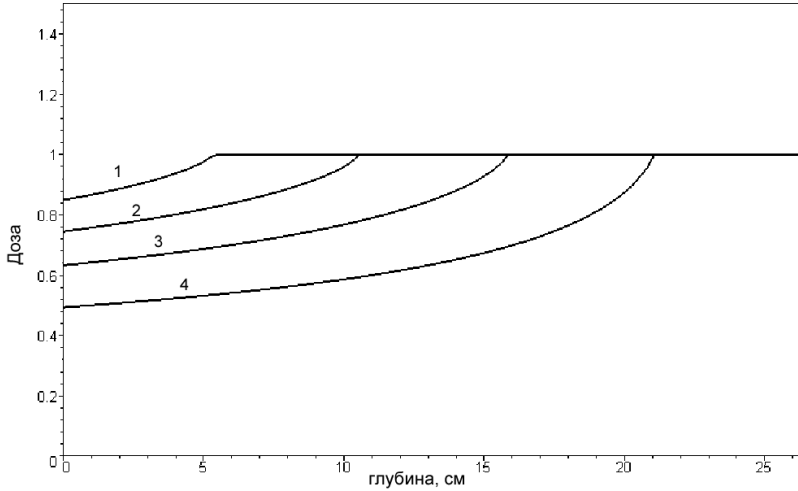


Рис. 3: Дозное распределение протонов при модуляциях энергии 80% (кривая 1), 60% (кривая 2), 40% (кривая 3), 20% (кривая 4). Начальная энергия пучка — 200 МэВ.

На рис. 3 и 4 показаны кривые, полученные нами расчетным путем на основании формулы (21) при различных модуляциях² начальной энергии пучка.

2.4 Расчет модифицированной кривой Брэгга методом решения интегрального уравнения Вольтерра

Исходя из все того же допущения степенной зависимости пробега от энергии, можно предложить еще более простой метод расширения пика Брэгга.

²Доля участка расширенного дозного максимума от максимального пробега частиц пучка. $(\frac{x_b - x_a}{x_b})$.

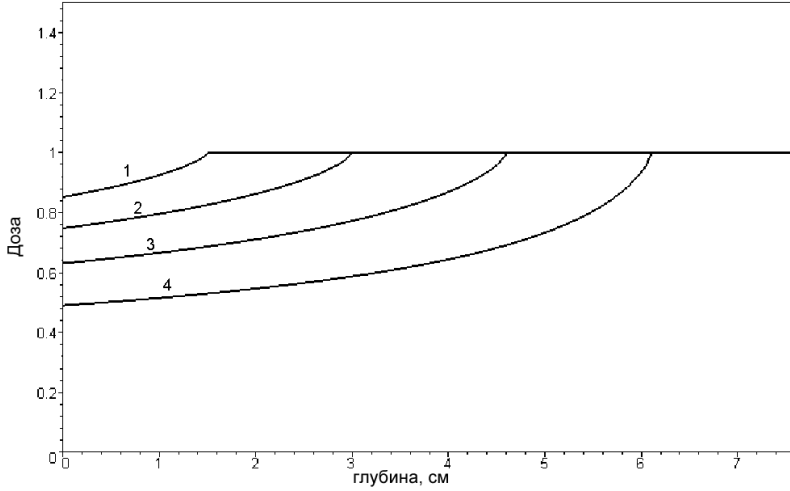


Рис. 4: Дозное распределение протонов при модуляциях энергии 80% (кривая 1), 60% (кривая 2), 40% (кривая 3), 20% (кривая 4). Начальная энергия пучка — 100 МэВ.

Формула (5), по сути, является частным случаем интегрального уравнения Вольтерра 1-го рода, которое в нашем случае можно записать, как

$$F(x) = const \int_{x_b}^x \frac{W(R)}{(x-R)^\tau} dR, \quad (24)$$

где $\tau = 1 - 1/p$, а $F(x) = D(x)H(x_b - x)$ — дозовая зависимость на участке $[x_a, x_b]$. В ранее изложенном методе принято $D(x) = D_0$, т.е. рассмотрен лишь частный случай плоского «плато».

Для нахождения решения уравнения (24) умножим обе его части на $(y-x)^{\tau-1}$ и проинтегрируем по x в пределах от x_b до y . Получаемое при этом интегральное уравнение имеет ограниченное ядро [48, с. 411]. Его решением является

$$W(x) = const \cdot \left[\frac{F(x_b)}{(x_b - x)^{1-\tau}} + \int_{x_b}^x \frac{F'(R)}{(x-R)^{1-\tau}} dR \right], \quad x \in [x_a, x_b] \quad (25)$$

В случае $F(x) = D_0 H(x_b - x)$, полученное выражение согласуется с (13).

Предложенный аналитический метод позволяет производить расчеты профиля гребенчатого фильтра для произвольной формы МКБ, а не только для плоской площадки, как это обычно делают. Необходимость в подобных расчетах может возникать в связи с учетом биологической эффективности, а также в случае неоднородности облучаемой мишени.

В то же время, данный подход не позволяет рассчитывать проксимальную часть МКБ, для которой приходится использовать метод Бортфельда.

2.5 Учет стрэгглинга

При расчете модифицированного пика Брэгга мы исходили из допущения, что пробег R зависит от энергии E по степенному закону (1). Однако, в связи со статистическим характером взаимодействия излучения с веществом, формула (1) справедлива только для среднего пробега. Для получения реального дозного распределения необходимо учесть эффект стрэгглинга (разброса пробегов), по крайней мере, на дальнем крае кривой Брэгга. Величина стрэгглинга невелика, что для протонов составляет всего около одного процента от пробега протонов. Поэтому вклад стрэгглинга практически не изменяет форму модифицированной кривой Брэгга, за исключением 1–3 мм в конце пробега протонов. В той области все частицы кроме остатка пучка с начальной энергией оказываются отфильтрованными, и повторяется спад пика кривой Брэгга исходного немодулированного пучка.

В принципе, поскольку поглощение пучка заряженных частиц веществом происходит за большое число отдельных столкновений, можно применить центральную предельную теорему. Следовательно, стрэгглинг можно описать распределением Гаусса, которое приводит к уширению и снижению высоты пиков Брэгга. Математически функции $D_{BP}(x)$ должны быть свернуты с гауссианом перед выполнением взвешенной суперпозиции [22], или, что то же самое, свертка должна быть произведена с модифицированной кривой Брэгга после взвешенной суперпозиции.

Как сказано выше, основной эффект разброса проявляется на дальнем крае кривой Брэгга. Здесь МКБ имеет вид ступенчатой функции, и свертка с гауссианом приводит к размыванию ее в виде функции ошибок. Поэтому более точная модель дозных распределений должна использовать уравнения (21) и (23) для глубин $x < x_b - 2\sigma$ (σ^2 — дисперсия гауссова распределения пробегов) и функцию ошибок для глубин близких к x_b .

Стоит заметить, что боковое дозное распределение тоже весьма хорошо

описывается распределением Гаусса, что также обусловлено центральной предельной теоремой. Общее трехмерное дозное распределение теперь может быть описано аналитически.

3 Биологическая эффективность ионизирующего излучения

3.1 Понятие биологической дозы

Основной физической величиной, характеризующей радиационный эффект, является поглощенная доза. Поглощенной дозой любого ионизирующего излучения называют энергию, переданную излучением единице массы облучаемого вещества. За единицу поглощенной дозы принят *грей* (Гр), равный 1 Дж/кг.

Первоначально предполагалось, что величина поглощенной дозы определяет биологический эффект независимо от вида воздействующего излучения. Однако многочисленные радиобиологические эксперименты показали необходимость учитывать и вид ионизирующей радиации.

Для характеристики биологического действия ионизирующего излучения вводится величина, называемая относительной биологической эффективностью (ОБЭ) и определяемая как отношение поглощенной дозы эталонного излучения к дозе данного излучения, вызывающей такой же эффект, что и эталонное излучение. За эталонное, как правило, принимается γ -излучение от источника ^{60}Co . Необходимость введения ОБЭ вызвана разницей в поражающем действии одних и тех же доз разных излучений. Применение дозы в 1 Гр для ионов углерода вызовет больший биологический эффект, чем применение протонов с той же дозой, эффект от которых в свою очередь будет несколько больше, чем от той же дозы фотонов.

Как следствие бурного развития ядерной физики и ее прикладных применений, в XX веке перед человечеством во всей своей полноте встала проблема защиты от ионизирующего излучения. Следующей проблемой явилось применение источников излучения в лечебных целях, что также было связано с аналогичными вопросами. Многочисленные исследовательские группы во всем мире проводят разнообразные эксперименты по определению ОБЭ для различных биологических объектов и видов излучения. На основе этих экспериментов Международная комиссия по радиационной защите (МКРЗ) ввела величину, называемую коэффициентом качества излучения (КК) и представляющую собой обобщение всех существующих данных по ОБЭ. Коэффициент качества служит для оценки максимально

возможного ущерба, нанесенного ионизирующим излучением.

В связи с этим, для описания радиационных процессов в биологических тканях помимо поглощенной дозы D вводят понятие биологической дозы

$$B = \text{ОБЭ} \times D \quad (26)$$

и эквивалентной дозы

$$H = \text{КК} \times D. \quad (27)$$

Здесь учитывается разница в применении понятия ОБЭ в области радиационной защиты и лучевой терапии. Для радиационной защиты используется КК, как наиболее обобщенная величина. В лучевой терапии используются значения ОБЭ для того, чтобы наиболее точно учесть конкретные эффекты действия излучения на ткани. В отдельных случаях, при дефиците экспериментальных данных, применяется КК, если это не приводит к слишком большим погрешностям.

Аппроксимация зависимости КК от ЛПЭ в аналитическом виде проводилась Бриллем с соавторами [49].

Полученная ими формула

$$\text{КК} = 5.18E^{-0.782} - 1.285E^{-1.564}, \quad (28)$$

включающая 4 коэффициента, с хорошей точностью, лучше 0,8%, совпадает с зависимостью в принятом нами виде, всего только с двумя параметрами.

$$\text{КК} = 4.82 E^{-0.768} \quad (29)$$

Обе зависимости от энергии протонов представлены на рис. 5.

Однако следует отметить, что в публикации [49] допущена неточность, так как не указаны пределы энергий протонов, в которых проводилась указанная аппроксимация. Согласно нашим оценкам, эти пределы должны быть ограничены со стороны больших энергий протонов значением 7 МэВ, так как по формуле получаются слишком малые значения ОБЭ протонов. Их нужно ограничить также со стороны малых энергий значением около 0.2 МэВ. Коэффициент качества, согласно рекомендациям МКРЗ, должен быть заключен в пределах от 1 до 20. В настоящее время приняты новые рекомендации, согласно которым коэффициенты качества заменены на более детализированные взвешивающие коэффициенты [60].

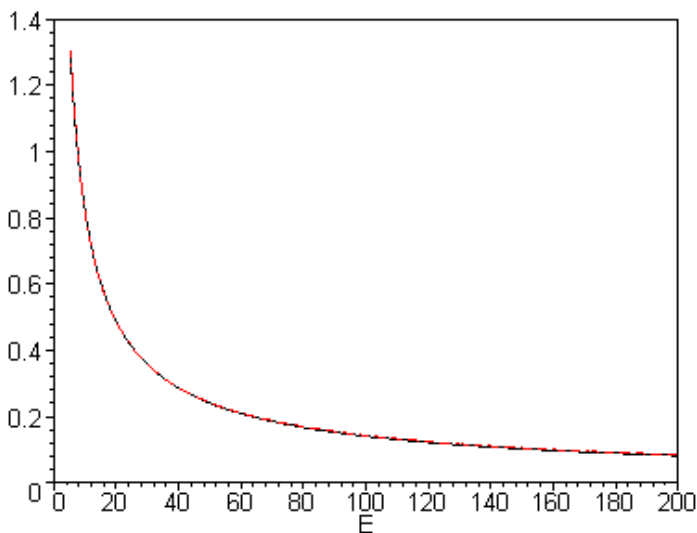


Рис. 5: Зависимость коэффициента качества от энергии, рассчитанная по формулам (28) и (29).

3.2 Модель биологического действия тяжелых заряженных частиц

Для большого количества биологических объектов характерно резкое возрастание относительной биологической эффективности в области, где линейная передача энергии (ЛПЭ) превышает величину порядка 5 кэВ/мкм. Этот факт можно истолковать как указание на пороговый характер радиационного поражения. Действительно, структура треков заряженных частиц такова, что локальное распределение потерь энергии крайне неравномерно. Такое представление широко развито в литературе по исследованию радиационных эффектов на пучках тяжелых заряженных частиц (ТЗЧ) [51], но необходимые для конкретного использования результаты этих исследований носят качественный характер. Кроме того, для понимания радиационных процессов под действием слабо ионизирующих излучений, к которым относятся электроны, фотоны и быстрые протоны, нужны другие модели, которые менее критичны, если учесть небольшую разницу в биологическом действии этих излучений.

Построение такой модели рассматривалось в работе [41]. В треках заряженных частиц возможны события, когда в малом объеме «чувстви-

тельной структуры» внутри живой клетки выделится достаточно большой сгусток энергии [52–54]. Отметим различия процессов, происходящих в треках многозарядных ТЗЧ и протонов. При энергиях выше нескольких МэВ ОБЭ протонов, фотонов и электронов различаются не более, чем на 10-20%. В пучке протонов всегда имеется некоторая примесь медленных протонов, нейтронов и многозарядных ионов. Указанные различия в ОБЭ больше обязаны этой примеси, чем собственной ОБЭ моноэнергетических протонов. С этой точки зрения наиболее просто выглядят процессы в треках редкоизионизирующих частиц высокой энергии, когда отдельные первичные ионизации в треке почти не оказываются в таком близком соседстве, чтобы их эффекты складывались. В треках ТЗЧ приходится отдельно рассматривать радиационные процессы в сплошной колонке ионов в области «ствола» трека и в окружающей его «шубе» из вторичных электронов. В треках быстрых протонов такой «ствол» отсутствует, что упрощает данную модель.

В треках слабоионизирующих частиц наибольшая концентрация энергетических потерь имеет место на концах дельта-электронов, благодаря «пику» ионизационных потерь энергии на последних 10^{-7} - 10^{-5} см пробега дельта-электрона. Это позволяет ввести соответствующее значение порогового энерговыделения, т.е. считать, что поражение объекта наступает, если энергия дельта-электрона превышает величину порядка 200-500 эВ при указанных пробегах.

В работах [55, 56] выводятся зависимости радиационного эффекта от параметров энергии, пробега и скорости частицы. Эти зависимости удаётся описывать практически такими же соотношениями, что и полученные Бете–Блохом для эффективного сечения ионизации атомов среды. С другой стороны, сечение взаимодействия частицы со свободными электронами описывается формулой Резерфорда, со степенной зависимостью, что также не противоречит данному аналитическому представлению. Поэтому вполне закономерным оказался тот факт, что зависимость радиационного эффекта от скорости частиц можно аппроксимировать такими же степенными функциями, как и зависимость пробега от энергии. Этим результатом мы можем воспользоваться, сводя данную модель к описанию радиационного эффекта одним параметром λ . Биологическая доза запишется тогда, как

$$B = const \cdot \beta^{-\lambda} = \eta \beta^{-1.6}, \quad (30)$$

из чего

$$\eta = const \cdot \beta^{1.6-\lambda}. \quad (31)$$

Здесь η — ОБЭ, $\beta = v/c$ — скорость частиц.

Используем данные измерения ОБЭ культуры клеток человека, в частности, результаты Барендсена [54] по облучению на γ -источнике и рентгеновской установке. Эти данные можно использовать вместе с результатами, получаемыми для разнообразных радиационных эффектов, которые, как показано в [41], имеют схожий характер. Для нас представляет интерес обсуждаемая там классификация радиационных эффектов.

Синклер [57] рассматривал 4 качественно различных класса биологических объектов:

Класс I соответствует кривым ОБЭ выживаемости некоторых вирусов, бактерий, инактивации энзимов; $\lambda = 1.6$.

Класс II — выживаемости бактерий, инактивации оксигенированных гаплоидных дрожжевых клеток; $\lambda = 1.75$.

Класс III — ряду реакций на тканях и клетках млекопитающих, растительных клетках с большими хромосомами, гаплоидных дрожжевых клетках в азоте; $\lambda = 1.8 \div 1.9$.

Класс IV соединяет некоторые эффекты роста и выживаемости корешков бобов, хромосомные поломки в спорах традесканции и т.п. $\lambda = 2$.

Таким образом, данная модель может применяться к радиационным явлениям разнообразной природы, начальная стадия которых развивается в пределах микрообъемов с размерами, не на много превышающими размеры молекул среды. Их общие свойства связаны с существованием порога для образования радиационного эффекта и микроскопическим характером событий, инициирующих наблюдаемый процесс.

В работе [41] впервые отмечается преобладающая роль внутриатомных процессов, когда локально выделяется энергия порядка сотен эВ, значительно превосходящая среднюю энергию ионов (около 100 эВ). Так, в результате перестроек оболочек ионизированного атома испускается оже-электрон с точно фиксированной энергией, составляющей 540 эВ для атома кислорода.

Следует подчеркнуть, что данная модель применима только к излучениям с ЛПЭ меньше 100 кэВ/мкм, так как слишком плотная ионизация в стволе трека первичной частицы требует учета коллективных взаимодействий между многими актами первичной ионизации в одном треке, которые в данной модели считаются пренебрежимыми. Поэтому полученная аппроксимация ОБЭ может уточняться по мере накопления данных по ОБЭ ТЗЧ. К сожалению, точность биологического эксперимента в настоящее время недостаточна, чтобы заметить факторы, связанные с некорректностью модели из-за недостаточно точного учета отмеченных выше особенностей радиационных процессов в треках ТЗЧ. Точность биологи-

ческого эксперимента, проводящегося на пучках ТЗЧ в Беркли, может быть оценена по данным рис. 6.

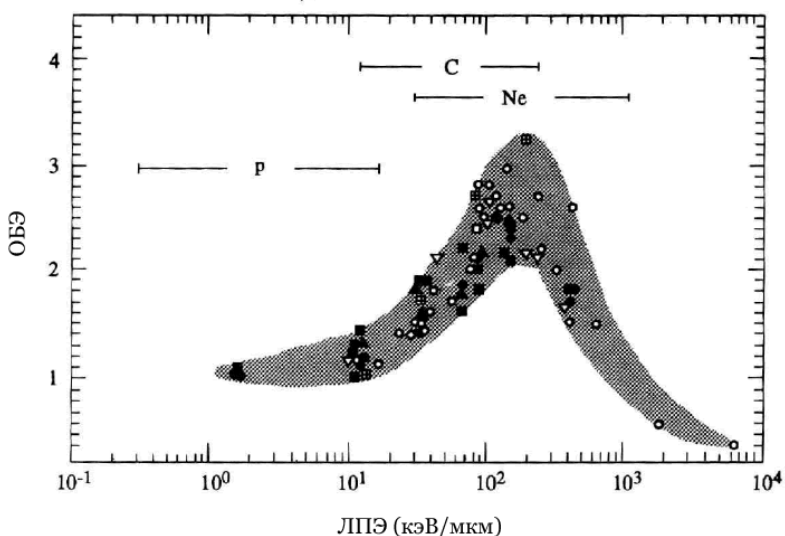


Рис. 6: Зависимость ОБЭ инактивации клеток на уровне выживаемости 10% от ЛПЭ различных ионов

Трудность накопления данных на пучках ТЗЧ привела к тому, что практически в Беркли использовался, как правило, пучок ионов гелия. Недостаток биологических данных сильно замедляет внедрение пучков ионов углерода и других тяжелых ионов на ускорителях, однако эти исследования идут во все возрастающих темпах на ускорителях NIRS в Чикаго (Япония) и GSI в Дармштадте (Германия).

3.3 Учет модели биологического действия при формировании спектра излучения

До недавнего времени предполагалось, что для формирования глубинного дозного распределения достаточно учитывать только *физическую* дозу.

Однако требование равномерного облучения всего объема протяженной мишени по существу заключается в распределении *биологической* дозы, или изоэффекта.

Как показано в предыдущем разделе, зависимость ОБЭ от пробега протонов можно описать степенной функцией. Используя формулу (3), согласно (26) получаем, что при переходе от поглощенной дозы к биологической, по сути, меняется лишь показатель степени в формуле для дозной кривой. При этом сам вид зависимости остается тем же.

$$B(x) = \frac{const}{(R - x)^{(1-1/p)+\chi}}, \quad (32)$$

где $B(x) = \eta D_{BP}(x)$ — биологическая кривая Брэгга, χ — “добавка” в показателе степени зависимости (3), обусловленная биологическим действием излучения.

Выполненная недавно Паганетти [58] оценка из соображений обычной микродозиметрической модели биологического действия привела к неожиданному результату. Ранее предполагалось, что ОБЭ протонов постоянна и может учитываться одним коэффициентом 1.1. Но оказалось, что наличие даже слабой зависимости ОБЭ протонов от энергии частиц приводит к различию между биологической и физической дозой, достигающему на протяжении дозного максимума МКБ величины 10-25%.

Однако оценка ОБЭ в работе [58] была недостаточной для практического использования при конкретных расчетах, так как там была использована микродозиметрическая модель, применимая в области слишком малых доз облучения (менее 1 сГр). Трудность заключалась, прежде всего, в отсутствии экспериментальных данных, для получения которых нужно проводить специальные опыты. Хотя примененный выше метод также требует такой информации, но предлагаемое описание существенно упрощает выбор параметров моделей. Поскольку любое изменение исходных данных влечет за собой большие издержки, связанные с заменой существующих устройств формирования дозного поля новыми для каждого конкретного случая, то отсюда вытекает неизбежный вывод о необходимости создания устройств, в которые заранее заложена возможность регулировки формируемого спектра. Проведенный выше расчет может использоваться при задании исходных параметров таких устройств в пределах модификации существующих конструкций [37].

Выработанный подход позволяет учитывать ОБЭ протонов при наличии экспериментальных данных простым методом, изменяя нормировку предложенных зависимостей путем определения лишь одного параметра. Было бы заманчиво применить подобную методику для ТЗЧ. В принципе это возможно, например, для ионов гелия, для которых зависимость ОБЭ от ЛПЭ, по-видимому, следует тому же степенному закону, что и для протонов. Это можно считать одной из причин того, что на ускорен-

теле в Беркли постоянно использовался пучок ионов гелия, а более тяжелые ионы применялись лишь эпизодически [37]. Для более тяжелых ионов зависимость ОБЭ от ЛПЭ подходит к максимальным значениям ОБЭ и не может рассматриваться в рамках данной модели. Тем не менее, и в этом случае будет полезно применить подобную интерпретацию данных об ОБЭ, позволяющую сократить число параметров, необходимых для описания этих данных. Польза от этого ожидается и при формировании глубинного дозного распределения, так как не всегда требуется создавать новые устройства при каждом новом задании параметров дозного поля.

4 Заключение

Рассчитана модифицированная кривая Брэгга двумя методами: методом свертки (для кривой с расширенным плоским пиком) и решением интегрального уравнения Вольтерра первого рода (для произвольной формы дозного максимума).

Результаты обоих расчетов не противоречат друг другу.

Применен единый подход к описанию радиационных процессов различной природы. Выбрана модель описания радиационных процессов, удобная для применения при аппроксимации, основанной на уравнении Вольтерра. В этой модели предложен метод учета биологической эффективности при расчете модифицированной кривой Брэгга.

На основании выполненной работы можно дать следующие рекомендации.

В принципе, данный метод позволяет быстро находить новые инструментальные решения при формировании дозных распределений как с учетом изменения геометрических параметров дозного поля, так и с учетом биологического изозффекта. Решение уравнения Вольтерра позволяет оптимизировать конструкцию гребенчатого фильтра и использовать один и тот же фильтр при различных энергиях протонов.

Формирование дозного поля сильно осложняется различиями в ОБЭ протонов и особенно тяжелых ионов. При учете всех параметров поля число вариантов выполнения устройств, формирующих дозное поле, слишком велико. Его можно сократить в несколько раз, если использовать результаты данной работы. Для конкретных решений этого вопроса необходим подробный анализ существующих данных по ОБЭ тяжелых заряженных частиц.

Список литературы

- [1] H. D. Suit et al. "Increased efficacy of radiation therapy by use of proton beam", *Strahlentherapie*, 1990, **166**, 40.
- [2] H. D. Thames et al. "Can modest escalations of dose be detected as increased tumor control", *Int. J. Radiat. Biol. Oncol. Phys.*, 1992, **22**, 241.
- [3] C. A. Tobias et al. *Am. J. Roentgenol.*, 1952, **67**, 1.
- [4] S. D. Warshaw, D. G. Oldfield. *Am. J. Roentgenol.*, 1957, **78**, 876.
- [5] A. M. Koehler et al. *Nucl. Instrum. Methods*, 1975, **131**, 437.
- [6] E. Gragoudas et al. "Evaluation of the clinical applicability of proton beams in definitive fractionated radiation therapy", *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.*, 1982, **8**, 2199.
- [7] H. D. Suit et al. "Definitive radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the base of skull and cervical spine", *J. Neurosurgery*, 1982, **56**, 375.
- [8] M. Austin-Seymour et al. "Progress in low-LET heavy particle therapy: intracranial and paracranial tumors and uveal melanomas", *Radiat. Res.*, 1985, **104**, S219.
- [9] M. Austin-Seymour et al. "Fractionated proton radiation therapy of cranial and intracranial tumors", *Am. J. Clin. Oncol.*, 1990, **13**, 327.
- [10] J. E. Munzenrider et al. "Proton therapy at Harvard", *Strahlentherapie*, 1985, **161**, 756.
- [11] W. M. Saunders et al. "Precision, high dose radiotherapy: helium ion treatment of uveal melanomas", *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.*, 1985, **11**, 227-233.
- [12] H. D. Suit, M. Urie. "Proton beams in radiation therapy", *Jour. Natl. Cancer Inst.*, 1992, **84**, 155.
- [13] A. Wambersie, V. Gregoire, J. M. Brucher. "Potential clinical gain of proton (and heavy ion) beams for brain tumors in children", *Int. J. Radiat. Oncol. Phys.*, 1992, **22**, 275.

- [14] Н. А. Кубынина. «Использование протонного пучка для облучения внутриглазных мишеней (метод и техническое обеспечение)». Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата технических наук, ИТЭФ, 1997.
- [15] L. H. Gray. *Am. J. Roentgenol.*, 1961, **85**, 803.
- [16] R. R. Wilson. "Radiological use of fast protons", *Radiology*, 1946, **47**, 487.
- [17] C. A. Tobias, J. E. Roberts, J. H. Lawrence, B. V. A. Low-Beer, H. O. Anger, J. L. Born, R. McCombs, C. Huggins. "Irradiation hypophysectomy and related studies using 340 MeV deuterons", *Peaceful Uses of Atomic Energy*, 1955, **10**, 95.
- [18] C. A. Tobias, J. H. Lawrence, J. L. Born, R. K. McCombs, J. E. Roberts, H. O. Anger, B. V. A. Low-Beer, C. B. Huggins. "Pituitary irradiation with high-energy proton beams, a preliminary report", *Cancer Res.*, 1958, **18**, 121.
- [19] C. A. Tobias, J. H. Lawrence, J. Lyman, J. L. Born, A. Gottschalk, J. Linfoot, J. McDonald. "Progress report on pituitary irradiation", 1964, p. 19 in *Second International Symposium on The Response of the Nervous System to Ionizing Radiation*, University of California, Los Angeles, T. J. Haley and R. J. Snider Eds.
- [20] B. Larsson. "Pre-therapeutic physical experiments with high energy protons", *Brit. J. Radiol.*, 1961, **34**, 143.
- [21] B. Larsson. "Radiological properties of beams of high energy protons", *Radiat. Res. Suppl.*, 1967, **7**, 304.
- [22] S. Graffman, A. Brahme, B. Larsson. "Proton radiotherapy with the Uppsala cyclotron. Experience and plans", *Strahlentherapie* **161**, 764 (1985).
- [23] A. Montelius et al. "The narrow proton beam therapy unit at the Svedberg Laboratory in Uppsala", *Acta Oncol.* **30**, 739.
- [24] R. N. Kjellberg, W. H. Sweet, W. M. Preston, A. M. Koehler. "The Bragg peak of a proton beam in intracranial therapy of tumors", *Trans. Amer. Neurol. Assoc.* **87**, 216, (1962).
- [25] R. N. Kjellberg, T. Hanamura, K. R. Davis, S. L. Lyons, R. D. Adams. "Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain", *New Engl. J. Med.* **309**, 269, (1983).

- [26] M. Goitein, M. Abrams. "Multi-dimensional treatment planning: I. Delineation of anatomy", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1983, **9**, 777-787.
- [27] M. Goitein et al. "Multi-dimensional treatment planning: II. Beam's eye-view, back projection, and projection through CT sections", 1983, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **9**, 789-797.
- [28] M. Goitein, T. Miller. "Planning proton therapy of the eye", 1983, *Med. Phys.* **10**, 275.
- [29] L. Verhey et al. "The determination of absorbed dose in a proton beam for purposes of charged particle radiation therapy", *Radiat. Res.*, 1979, **79**, 34.
- [30] L. Verhey et al. "Precise positioning of patients for radiation therapy", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1982, **8**, 289.
- [31] B. Kliman et al. "Proton beam therapy of acromegaly: a 20-year experience", in: *Secretory Tumors of the Pituitary Gland (Progress in Endocrine Research and Therapy)*, vol. I, P. M. Black ed. (Raven Press, NY).
- [32] H. Tsunemoto et al. "Proton therapy in Japan", *Radiat. Res.*, 1985, **104**, S235.
- [33] T. Nakano et al. "Proton beam therapy for ocular disease", Proc. NIRS Int. Workshop on Heavy Charged Particles and Related Subj., July 1991, Chiba, Japan, ed. A. Itano and T. Kanai, pp.52-71.
- [34] М. Ф. Ломанов. «Физические аспекты применения пучков протонов с энергией 50-250 МэВ в медико-биологических исследованиях». Диссертация на соискание ученой степени доктора физ.-мат. наук. М., ИТЭФ, 1984.
- [35] В. С. Хорошков. «Протонный медико-биологический пучок синхротона ИТЭФ». Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата технических наук. М., ИТЭФ, 1970.
- [36] Clinical proton dosimetry. Part I. ICRU Report 58, 1998.
- [37] W. T. Chu, B. A. Ludewigt, T. R. Renner. "Instrumentation for treatment of cancer using proton and light-ion beams", *Rev. Sci. Instrum.*, 1993, **v.64**, No.8, 2055.

- [38] A. M. Koehler, W. M. Preston. *Radiology*, 1972, **104**, 191.
- [39] B. A. Ludewigt et al. *Med. Phys*, 1991, **18**, 36.
- [40] G. Coutrakon et al. *Med. Phys*, 1991, **18**, 1093.
- [41] М. Ф. Ломанов. «О возможности релятивистского возрастания биологической эффективности». *Вопросы микродозиметрии*. Труды 1 Всесоюзного совещания по микродозиметрии, под ред. В. И. Иванова и А. Н. Кронгауза. М. Атомиздат, 1973, вып.1, с.107-112.
- [42] Л. Л. Гольдин, М. И. Монастырский. «Аналитический расчет формы гребенчатого фильтра». *Мед. Радиология*, 1978, №12, с.65.
- [43] M.F.Lomanov. "Proton beams solve reverse problem by halves". In: *Proc. NIRS Int. Seminar On the Application of Heavy Ion Accelerator to Radiation Therapy of Cancer*, Chiba, Japan, 14-16 Nov., 1994, p.115.
- [44] T. Bortfeld, W. Schlegel. "An analytical approximation of depth-dose distributions for therapeutic proton beams", *Phys. Med. Biol.*, 1996, **41**, 1331-1339.
- [45] R. D. Evans. *The Atomic Nucleus*, 1982. (Malabar, PL: Krieger) (Reprint)
- [46] M. R. Raju. *Heavy Particle Radiotherapy*, 1980. (New York: Academic)
- [47] J. F. Janni. *Atomic data nucl. tables*, 1982, **27**, 147-339.
- [48] Г. Корн, Т. Корн. *Справочник по математике для научных работников и инженеров*. Изд. 2-е. М.: Наука, 1970.
- [49] О. Д. Брилли и др. «Ядерные взаимодействия в защите космических кораблей». М.: Атомиздат, 1968, с.215
- [50] М. Ф. Ломанов, Б. И. Резник, Г. Г. Шимчук, Р. М. Яковлев. В кн: «Вопросы микродозиметрии», под ред. В. И. Иванова. М.: Атомиздат, 1974, вып. 2, с. 64-67
- [51] R. Katz et al. *Radiation Research*, 1971, **47**, p. 402-425.
- [52] Dessauer F. *Zs. Phys.*, 1933, Bd. 20, S. 288.
- [53] Lea D.E. *Radiation action on living cells*. (In Russian: М., 1963)
- [54] G. W. Barendsen, In: "*Biological Effects of Neutron and Proton Irradiation*". IAEA, Vienna, 1964, **2**, p.379-387.

- [55] Л. П. Котенко, Г. И. Мерсон, В. А. Чечин, *Ядерная физика*, 1967, **5**, 815.
- [56] Г. А. Блинов, Ю. С. Крестников, М. Ф. Ломанов, *ЖЭТФ*, 1956, **31**, 752.
- [57] W. K. Sinclair, in: *Radiation Dosimetry*, F. H. Attix et al. eds., Acad. Press, N.Y.-London, 1969, **3**, p.617-676.
- [58] Paganetti H., Olko P., Kobus H., Becker R., Schmitz Th., Filges D., Waligorski M. P. H., Mueller-Gaertner H. W. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997, **37**, 719-729.
- [59] С. М. Варзарь, М. Ф. Ломанов, Д. В. Лосев, А. П. Черняев, «Методы расчета модифицированной кривой Брэгга с учетом факторов биологической эффективности», *Медицинская физика*, 2001, №11, часть I, с. 29.
- [60] «Нормы радиационной безопасности (НРБ-99)». М.: Минздрав России, 1999.
- [61] В.С.Хорошков, В.М.Бреев, В.А.Золотов, В.Е.Лукияшин, Г.Г.Шимчук. Спиральный гребенчатый фильтр. *Медицинская радиология*, 1987, т.32 №8, с.76-80.

**Дмитрий Владимирович Лосев
Михаил Федорович Ломанов
Александр Петрович Черняев**

**Аналитический расчет
модифицированной кривой Брэгга**

Препринт НИИЯФ МГУ — 2003–16/729

Работа поступила в ОНТИ 16.07.2003 г.

ИД № 00545 от 06.12.1999

Издательство УНЦ ДО

117246, Москва, ул. Обручева, 55А
119992, Москва, Ленинские горы, ГЗ МГУ, Ж-105а
Тел./факс (095) 718-6966, 718-7786
e-mail: izdat@abiturcenter.ru
<http://www.abiturcenter.ru/izdat>

Гигиенический сертификат № 77.99.2.923.Д.001743.0303 от 11.03.2003
Налоговые льготы - Общероссийский классификатор продукции
ОК-005-93, том 1 - 953000

Заказное. Подписано в печать 21.07.2003 г. Формат 60x90/16
Бумага офсетная № 2. Усл. печ. л. 2
Тираж 40 экз. Заказ № 395

Отпечатано в Мини-типографии УНЦ ДО
<http://abiturcenter.ru/print>
в полном соответствии с качеством
предоставленного оригинал-макета