

АННОТАЦИЯ ПРОЕКТА
«Совершенствование методов, технологий, режимов планирования
и проведения лучевой терапии»
на 2023 год
Тема 04–2–1132

1. Введение

Основной целью проекта «Совершенствование методов, технологий, режимов планирования и проведения лучевой терапии» является проведение на базе Медико-технического комплекса (МТК) ЛЯП ОИЯИ медико-биологических и клинических исследований по изучению эффективности адронной терапии различных новообразований, совершенствование оборудования и аппаратуры и разработка новых методов лучевой терапии различных патологий. Проект является продолжением исследований, начатых в ОИЯИ еще в 1967 году.

В Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ на базе ускорителя протонов на энергию 660 МэВ (фазотрона) создан Медико-технический комплекс, на котором с 2000 по 2019 годы курс фракционированной протонной терапии прошли около 1300 пациентов. Облучение проводилось с использованием разработанной методики трехмерной конформной протонной лучевой терапии, при которой максимум формируемого дозного распределения наиболее точно соответствует форме облучаемой мишени. При этом доза резко спадает за границами новообразования, что позволяет проводить облучение ранее не доступных для лучевой терапии локализаций, вплотную примыкающих к жизненно важным радиочувствительным органам пациента.

Предлагаемые в проекте на ближайший год работы являются логическим продолжением медико-биологических исследований, проводимых в течение ряда последних лет с сохранением основных целей исследований и состава участвующих институтов.

На протяжении многих лет в России функционировало только 3 центра, где в той или иной степени проводилась протонная терапия, причем исключительно в плане клинических испытаний данного метода лечения. Все они базировались на ускорителях, предназначенных для исследований в области ядерной физики и, строго говоря, по своим параметрам не в полной мере подходили для этих задач. Однако к настоящему времени в России уже открылись и проводят лечение 3 специализированных центра протонной терапии, в связи с чем сам метод протонной терапии перестал считаться экспериментальным. Отсюда возникло предписание Росздравнадзора к уже существующим экспериментальным центрам либо провести сертификацию своего оборудования в качестве медицинского изделия, либо отказаться от облучения пациентов. Понятно, что по ряду причин первое условие осуществить было невозможно, учитывая те жесткие требования, которые предъявляются к таким изделиям. Поэтому к 2019 году работы по облучению пациентов во всех 3-х существовавших в России экспериментальных центрах протонной терапии, в том числе и в ОИЯИ, были остановлены.

Учитывая это обстоятельство в настоящее время в ОИЯИ начались работы по созданию нового специализированного ускорителя для проведения протонной терапии и радиобиологических исследований, который в будущем заменит ускоритель ЛЯП (фазотрон), введенный в эксплуатацию еще в 1949 году. Планируется, что ток протонного пучка на выходе из ускорителя составит около 10 мкА, что на порядок превышает этот параметр у существующих на сегодняшний день ускорителей для

ПЛТ и позволит проводить так называемую флэш-терапию, подробнее о которой будет рассказано далее.

На сегодняшний день на протонных пучках в более чем 110 центрах во всем мире было пролечено около 250000 пациентов [4]. Результаты этих клинических исследований со всей очевидностью показали, что протонная терапия является очень эффективным методом лечения онкологических и некоторых других заболеваний, а в некоторых случаях оказывается практически безальтернативным. Благодаря этому накопленному положительному опыту к концу прошлого века при крупных радиологических клиниках начали строиться специализированные центры протонной терапии. На сегодняшний день в мире насчитывается несколько десятков проектов создания подобных центров на разной стадии реализации.

В то же время методические вопросы подведения дозы к патологическому очагу, фиксации и центровки пациента и некоторые другие до конца не решены на сегодняшний день и представляют собой поле деятельности для дальнейших исследований. Основной целью проекта на период 2023 г. будет являться разработка методов облучения пациентов протонным пучком, обеспечивающих наиболее высокую степень конформности создаваемого дозного поля облучаемой мишени. Клинически это выразится в уменьшении дозы, приходящейся на здоровые ткани и органы, окружающие мишень, и к общему повышению эффективности лучевой терапии.

Намечены также работы по исследованию радиобиологических эффектов, возникающих при проведении так называемого флэш-облучения, когда вся подводимая за фракцию доза в несколько Грей отпускается за экстремально короткое время, порядка нескольких десятков миллисекунд. Десятки проведенных в разных центрах исследований уже определенно показали, что при таком фракционировании повреждения здоровых тканей и органов, получающих паразитную дозу при проведении радиотерапии, на несколько десятков процентов ниже, чем в случае стандартного облучения. Опухолевые же клетки поражаются практически с такой же эффективностью.

На сегодняшний день механизм этого явления еще не до конца изучен, но тот факт, что лидирующие фирмы-производители оборудования для проведения протонной терапии IBA и Varian уже начали негласное соревнование, кто раньше сумеет модернизировать свое оборудование для возможности проведения флэш-терапии, говорит о многом. Этой теме посвящаются крупные конференции и форумы, регулярно проводимые во всем мире. Данный метод, по всей видимости, будет являться новой ступенью в повышении эффективности радиотерапии.

Еще одним из актуальных направлений в радиобиологии является получение новых научных результатов в области исследования влияния ионизирующих излучений разного качества на структуры и функции центральной нервной системы (ЦНС). В рамках Проекта проводятся работы по анализу механизмов радиационно-индуцированного повреждения ЦНС и их связи с физическими характеристиками воздействующих излучений. Так, за последние годы получены новые сведения о роли функциональных изменений со стороны рецепторов глутамата, а также о роли нейроглиальных взаимодействий и нейромодуляторных систем мозга при ответе на ионизирующее воздействие.

Следует отметить высокую степень заинтересованности различных научно-исследовательских и образовательных институтов как из стран-участниц ОИЯИ, так и из других российских и иностранных организаций в проводимых работах. В МТК регулярно выполняют свои исследования студенты и аспиранты из этих стран,

участвуют в практикумах, организуемых УНЦ ОИЯИ в рамках ежегодных летних школ. На поддержку этих работ в течении ряда последних лет выделяются гранты полномочных представителей Польши, Чехии, Румынии, а также грант ЮАР.

В результате выполнения намеченной программы работ будут получены оценки эффективности протонной терапии для ряда злокачественных образований, выданы практические рекомендации по выбору оптимальных вариантов лучевого лечения онкологических больных и по дальнейшему развитию методов лучевой терапии с использованием пучков адронов, разработаны и в будущем апробированы новые средства и методики облучения онкологических больных на этих пучках.

2. Медико-физическое и методическое обоснование

Лучевая терапия занимает одно из ведущих мест в современной онкологии. Более чем вековой опыт развития лучевой терапии продемонстрировал устойчивое увеличение ее роли в онкологической практике. В том или ином варианте лучевой терапии в настоящее время нуждается около 70 % больных злокачественными новообразованиями. Учитывая это, а также высокие темпы развития современной радиационной онкологии, можно смело утверждать, что роль лучевой терапии в обозримой перспективе будет только расти.

Совершенствование технических средств, создание новых методик облучения стало основным направлением развития современной лучевой терапии. Радиационную онкологию наших дней невозможно представить без объемного планирования и симуляции облучения, индивидуальных устройств формирования пучка, систем прецизионной иммобилизации пациента и ее верификации, позволяющих добиваться высокой степени конформности лучевой терапии.

Наряду с совершенствованием собственно облучательной техники, сопровождающимся оптимизацией пространственных параметров распределения дозы, в современной лучевой терапии большую роль играет поиск оптимальных режимов фракционирования дозы, то есть оптимизация временных параметров облучения.

Возможности традиционных видов излучения (фотоны, электроны) хорошо изучены. Однако у части онкологических больных (от 10 до 30 % по различным оценкам) их использование оказывается неэффективным. Для лечения таких пациентов целесообразно применение адронной терапии.

В настоящее время в клинической практике используют протоны, нейтроны и ионы углерода. Пространственное распределение дозы при протонной лучевой терапии и лечении ионами углерода значительно лучше по сравнению с аналогичными показателями для фотонов и электронов. Даже использование современных ускорителей электронов с многолепестковыми коллиматорами и модуляцией интенсивности пучка не нивелирует данное преимущество.

При использовании стандартных вариантов лучевой терапии в ряде случаев невозможно добиться излечения опухоли без развития осложнений. Использование адронов часто позволяет решить эту проблему. Так, отличные геометрические показатели распределения дозы, позволяющие добиваться излечения онкологических больных, не вызывая у них осложнений, сделали протоны одним из наиболее активно изучаемых источников адронного излучения.

Идея использования тяжелых заряженных частиц в лучевой терапии была высказана Р. Вильсоном еще в 1946 году, однако ее осуществление стало возможным только после появления ускорителей тяжелых заряженных частиц, рассчитанных на

энергии в сотни МэВ. Первые работы по использованию пучков протонов и других тяжелых заряженных частиц для медико-биологических исследований были начаты в США и Швеции в 50-х годах прошлого века. ОИЯИ был одним из первых мировых центров, где такие исследования стартовали в 1967 году.

Первый специализированный центр протонной терапии был построен и в 1990 году введен в эксплуатацию в многопрофильном крупном госпитале в г. Лома-Линда (США), после чего началось быстрое внедрение этого метода в практическое здравоохранение развитых стран мира.

С этого момента активно сооружаются многокабинные специализированные госпитальные центры, каждый из которых оснащается 3-5 процедурными кабинетами с лучевыми установками для многопольного облучения ротируемым пучком широкого спектра опухолей, локализованных в различных областях тела пациента (гантри). На сегодняшний день в мире эксплуатируется около 60 центров протонной и ионной терапии, еще примерно 30 центров находятся в процессе сооружения.

Первый в Советском Союзе протонный пучок с необходимыми для лучевой терапии параметрами был создан в 1967 г. по предложению В.П. Желепова в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ на фазотроне 680 МэВ. Клинические исследования были начаты после серии физико-дозиметрических и радиобиологических экспериментов в 1968 г. и были приостановлены в 1974 г. из-за реконструкции ускорителя и строительства многокабинного Медико-технического комплекса.

После реконструкции ускорителя ЛЯП в сильноточный фазотрон сеансы по облучению онкологических больных были возобновлены. С 1987 по 1996 год были успешно пролечены 40 пациентов, в основном по поводу рака шейки матки. Затем в исследованиях наступил длительный перерыв, обусловленный рядом причин, основной из которых является общее ухудшение экономической ситуации в России.

Новый виток развития настоящая работа получила в декабре 1999 года, когда усилиями все того же В.П. Желепова в Дубне было открыто специализированное радиологическое отделение на 25 коек. С 2000 года в МТК проводились регулярные сеансы по исследованию эффективности протонной терапии при облучении пациентов с новообразованиями, расположенными в области головы, шеи и других частях тела. По апрель 2019 г. курс протонной лучевой терапии на пучках фазотрона прошли 1288 пациентов.

Была реализована и применялась в сеансах терапии техника трехмерного конформного облучения глубоко залегающих опухолей протонным пучком, когда максимум дозного распределения наилучшим образом совпадает с формой мишени. Тем самым достигается максимальное щажение нормальных тканей и органов, окружающих опухоль.

3. Основные характеристики созданного экспериментального оборудования

Для выполнения намеченной программы работ в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ на базе протонного ускорителя на энергию 660 МэВ, фазотрона, к концу 1985 г. в основном было завершено создание многокабинного Медико-технического комплекса, который включает в себя шесть процедурных кабин.

В силу ряда причин в последние годы основные усилия были сконцентрированы на развитии первой процедурной кабины, как наиболее универсальной с точки зрения облучения широкого круга локализаций. Эта кабина была модернизирована в

соответствии с требованиями прецизионной объемной конформной протонной лучевой терапии.

Кроме того, в исследованиях была задействована также кабине № 6, в которой установлен стандартный гамма-терапевтический аппарат Рокус-М с источником Кобальт-60 для проведения сочетанного облучения, когда часть необходимой дозы набирается от гамма-излучения до толератного для здоровых тканей значения, а ядро опухоли дополнительно облучается протонами.

В кабину № 1 выводится широкий (8 см на 8 см) однородный в сечении замедленный пучок протонов с энергией от 170 МэВ для облучения внутричерепных мишеней и до 220 МэВ для облучения мишеней, локализованных в области таза, например, рака простаты. Из этого однородного пучка с помощью индивидуального коллиматора из сплава Вуда формируется фигурный пучок, в сечении повторяющий проекцию мишени с угла облучения. Кроме того, пучок также модифицируется с помощью фигурного замедлителя, болюса, по глубине пробега таким образом, чтобы все протоны остановились на задней границе мишени, чем достигается максимально щадящий режим для нормальных тканей, расположенных за опухолью.

Пациент во время сеанса фиксируется в специальном позиционере, выполненном в виде кресла. Позиционер легко может быть трансформирован также в деку для лежачего положения пациента.

Для иммобилизации (фиксации) головы пациента во время проведения предлучевой топометрической компьютерной томографии (КТ) и последующих протонных облучений был разработан и изготовлен рентгенопрозрачный функциональный фиксатор головы с индивидуальной маской из перфорированного термопластика.

Для центрации пучка на мишень по наиболее надежным неподвижным внутренним костным структурам-ориентирам на оси пучка была смонтирована рентгеновская трубка. Для экспресс изготовления рентгеновских верификационных снимков пациента и отображения их на экране монитора было приобретено и задействовано цифровое оборудование "Regius-170" фирмы Konica-Minolta.

При необходимости терапии мишеней, расположенных в области грудной клетки пациента в положении сидя возникает проблема в планировании из-за значительного несоответствия положения внутренних органов пациента при диагностике и облучении. Для ее решения был разработан и изготовлен вариант рентгеновского компьютерного томографа для топометрии, совмещенный с терапевтическим креслом.

Основные методические и технологические этапы предлучевой подготовки и проведения облучения приведены ниже. К ним относятся:

- Иммобилизация области, подлежащей облучению;
- Проведение рентгеновского и магниторезонансного томографического исследования и введение КТ срезов в программу планирования;
- Трехмерное компьютерное планирование облучения;
- Изготовление индивидуальных устройств формирования пучка – фигурных коллиматоров и компенсирующих болюсов;
- Реализация и верификация плана облучения.

Адекватное дозиметрическое сопровождение протонной лучевой терапии является неотъемлемой частью обеспечения ее «гарантии качества». В это понятие входит, как и собственно определение поглощенной в опухоли и в здоровых тканях дозы излучения, так и многие другие аспекты, связанные с формированием терапевти-

ческого протонного пучка, с расчетом дозных распределений, с микродозиметрическими особенностями взаимодействия излучения с тканями и клетками и т.д.

Так, для контроля параметров терапевтического протонного пучка в реальном масштабе времени была создана специальная система, состоящая из плоскопараллельных и многопроволочных ионизационных камер, позволяющая с высокой точностью контролировать горизонтальный и вертикальный профили пучка, а также дозу, выделяемую в облучаемой мишени с автоматическим отключением ускорителя при наборе заданного ее значения. Кроме того, на основе полупроводниковых детекторов была разработана и реализована система контроля энергии (пробега) протонного пучка.

На протяжении ряда последних лет совместно с сотрудниками Отдела радиационной дозиметрии Института ядерной физики (Прага, Чехия) проводились работы по дозиметрической калибровке имеющегося в МТК гамма-терапевтического аппарата "Рокус-М" в единицах поглощенной дозы на основе рекомендаций МАГАТЭ. На его основе создан стенд для калибровки клинических дозиметров. Использование стенда позволяет поддерживать точность дозиметрической калибровки терапевтического протонного пучка на уровне 3%, что соответствует мировому уровню.

Были проведены измерения спектров ЛПЭ (линейной передачи энергии) на протонном пучке фазотрона ЛЯП ОИЯИ. На основе измеренных спектров ЛПЭ были проведены оценки относительной биологической эффективности протонного пучка, которая является важным параметром для проведения протонной терапии и радиобиологических исследований.

На протонных пучках фазотрона ЛЯП ОИЯИ и Центра протонной терапии в Праге были проведены измерения дозных распределений за пределами облучаемой мишени термолюминесцентными и трековыми детекторами. Измеренные дозы сравнивались с дозами облучения за пределами протонных пучков, сформированных пассивным способом с применением коллиматоров, дополнительных замедлителей и гребенчатых фильтров на протонном пучке фазотрона ЛЯП ОИЯИ. Эти исследования являются важными для оценки риска облучения окружающих здоровых тканей.

Совместно с сотрудниками Факультета физики Бухарестского университета (Магурель, Румыния), Отдела радиационной дозиметрии Института ядерной физики (Прага, Чехия) и центра протонной терапии в Праге проводились измерения влияния зубных имплантов на пространственные дозные распределения в антропоморфном фантоме на протонных пучках фазотрона ЛЯП ОИЯИ и РТС в Праге. Кроме того, подобные эксперименты были проведены в Центре протонной терапии в г. Чикаго (США) с использованием разработанной в этом центре методики протонной компьютерной томографии и программного обеспечения для планирования протонной терапии на основе метода Монте-Карло.

Было показано, что при наличии в непосредственной близости от облучаемого очага имплантов на основе сплавов титана форма дозного распределения далека от формы расчетного поля как в случае статического облучения широким однородным в сечении протонным пучком, так и в случае сканирующего облучения тонким «карандашным пучком». Однако, если для планирования облучения использовать не данные с рентгеновского компьютерного томографа, а данные, полученные на протонном томографе, ситуация становится существенно лучше.

По результатам этих исследований была защищена PhD диссертация.

В коллаборации с сотрудниками Великопольского центра онкологии (г. Познань, Польша) была разработана методика верификации всех технологических этапов подготовки и проведения терапевтического облучения пациентов с использованием радиохромных пленок и гетерогенного «фантома Алдерсона».

Был также разработан и изготовлен макет автоматизированного многолепесткового коллиматора протонного пучка на 4 пары пластин. После проведения его испытаний и отработки всех технологий макет послужит прообразом полномасштабного варианта устройства на 33 пары пластин, необходимого для реализации так называемого динамического метода облучения протонным пучком различных новообразований. На данную конструкцию был получен Патент на изобретение № 2499621 от 27.11.2013.

Изобретение решает задачу максимально быстро и точно сформировать любую заданную апертуру терапевтического протонного пучка и реализовать различные методики облучения с целью подведения максимальной поглощенной дозы к опухоли и при этом минимизировать облучение здоровых тканей, т.е. соблюсти предельную конформность лечения.

Кроме того, использование предлагаемого многолепесткового коллиматора позволит сократить время сеанса облучения, уменьшить дозовую нагрузку на персонал от облучения наведенной радиоактивностью коллиматора, снизить трудозатраты и стоимость по сравнению с применением индивидуальных коллиматоров.

4. Клиническая апробация

Первые систематизированные данные по облучению пациентов в Медико-техническом комплексе ЛЯП ОИЯИ совместно с сотрудниками ВОИЦ были представлены еще в середине 90-х годов прошлого столетия на примере лечения рака шейки матки. Полученные непосредственные и отдаленные результаты протонно-гамма лучевого лечения показали преимущества применения протонов перед другими видами лучевого лечения рака шейки матки – отсутствие лучевых повреждений прилежащих к матке нормальных органов.

К сожалению, экономический кризис, постигший РФ в девяностые, привел к полной остановке этих исследований. К тому же со временем были разработаны новые достаточно эффективные пути борьбы с этим недугом, поэтому в данном направлении работы были прекращены.

Конечно, не вызывает сомнения тот факт, что протонная терапия оказывается наиболее выигрышным методом при необходимости облучения новообразований, расположенных в области головы и шеи. Во-первых, из-за наличия в области облучения большого числа критических радиочувствительных структур, препятствующих подведению к опухоли необходимой дозы в случае конвенциональной терапии, во-вторых, благодаря тому, что эти органы можно хорошо зафиксировать на время топометрии и последующего облучения, что дает возможность прецизионно спланировать и осуществить терапию.

Тем не менее, реализовать все преимущества протонов стало возможным лишь после создания адекватной диагностической базы (рентгеновские и ПЭТ КТ, МРТ и т.д.), способной досконально определить область распространения новообразования, а также бурному развитию компьютерной техники, позволившей медицинским физикам и программистам создавать очень сложное программное обеспечение для трехмерного планирования лучевой терапии.

В МТК ЛЯП ОИЯИ в начале 2000-х годов в одной из процедурных кабин была реализована методика трехмерной конформной протонной лучевой терапии, при которой максимум формируемого дозного распределения наиболее точно соответствует форме облучаемой мишени. Благодаря этому появилась возможность проводить радиотерапию новообразований головного мозга, локализованных вблизи критических органов. Структура нозологических форм, пролеченных в МТК с 2000 г. достаточно обширна и содержит более 20 наименований.

Благодаря уже достаточно солидному накопленному в МТК клиническому опыту по облучению некоторых нозологий, а именно артерио-венозным мальформациям (АВМ) головного мозга (61 пациент), а также хордом и хондросарком основания черепа (28 пациентов), был проведен статистический анализ результатов проведенной протонной терапии таких пациентов.

По проведенному статистическому анализу можно сделать следующие выводы: протонная радиохирургия и радиотерапия, проводимая на пучках фазотрона ОИЯИ, является высокоэффективной и безопасной методикой лечения АВМ головного мозга, в том числе и АВМ больших размеров, а также хордом и хондросарком основания черепа, которые ввиду близкого расположения к критическим структурам головного мозга, являются наиболее сложными из всех внутричерепных мишеней. Полученные результаты сопоставимы с имеющимися в литературе данными зарубежных центров протонной терапии.

5. Исследования в области радиобиологии

На современном этапе развития лечение онкологических заболеваний практически во всех случаях проводится комбинированно, т.е. сочетаются сразу несколько методик лечения: хирургия с химиотерапией, лучевой терапией, гипо- и гипертермией и т.д. Кроме того, при проведении радиотерапии все чаще применяются дополнительные как медикаментозные, так и аппаратные средства, так или иначе модифицирующие эффекты воздействия ионизирующего излучения на клетки и ткани.

Подобные исследования, направленные на выявление возможностей воздействия лазерного излучения разного спектра совместно с ионизирующим излучением на модификацию эффектов от последнего, проводились в МТК в течение многих лет. Так, ранее нами было показано, что как предварительное и последующее, так и одновременное с лазерным излучением (с длиной волны 633 нм) облучение фибробластов мышей приводит к увеличению выживаемости клеток, подвергшихся воздействию γ - излучения или протонов.

Максимальный радиозащитный эффект наблюдался при плотности энергии лазерного облучения 1 мДж/см^2 (патент на изобретение RU 2 330 695 С2). Приведенные результаты были использованы для создания «Устройства для радиационной защиты биологических объектов в эксперименте» (патент на изобретение RU 2 428 228 С2). Затем было сконструировано новое «УСТРОЙСТВО ДЛЯ РАДИАЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ» один запуск которого, также как и в случае предыдущего изобретения, занимает всего несколько секунд, однако позволяет защитить площадь тела размером 300 см^2 (патент на изобретение RU 2 515 405 С1).

Актуальность данных исследований связана с тем, что поиск идеальных защитных средств, эффективных для применения в радиотерапии, а также разнообразных случаев радиационного поражения биологических объектов все еще являет-

ся одной из важных проблем радиационной и космической биологии и медицины. Радиозепидермит, который сопровождается ощущением зуда и напряженности кожи, широко распространен и является серьезной проблемой у людей, проходящих лучевую терапию при лечении рака.

Экспериментальные данные свидетельствуют о высокой радиочувствительности определенных отделов головного мозга к воздействию тяжелых заряженных частиц высоких энергий. Однако к настоящему времени многие аспекты проявления нейрофизиологических эффектов воздействия ионизирующих излучений с различными физическими характеристиками остаются невыясненными.

За последние годы в рамках Проекта получены новые научные результаты в области исследования влияния ионизирующих излучений разного качества на структуры и функции центральной нервной системы (ЦНС). Опубликован обзор, посвященный анализу механизмов радиационно-индуцированного повреждения ЦНС и их связи с физическими характеристиками воздействующих излучений. Получены новые сведения о роли функциональных изменений со стороны рецепторов глутамата, а также о роли нейроглиальных взаимодействий и нейромодуляторных систем мозга при ответе на ионизирующее воздействие.

Проведено сопоставление различных молекулярных механизмов, связанных с радиационным поражением ЦНС, во взаимосвязи с функциональными изменениями на уровне поведения, а также с молекулярными механизмами, потенциально имеющими значение для разработки перспективных медикаментозных контрмер против негативного влияния ионизирующих излучений.

В проведенных работах радиационно-индуцированные нейрхимические изменения рассмотрены в приложении к проблеме оценки эргономического риска для космонавтов в условиях длительных пилотируемых полетов, сопряженных с воздействием космической радиации. В этом же аспекте исследован ряд вопросов, связанных с механизмами радиационного повреждения ЦНС, функционирующими на уровне иерархических сетей головного мозга. Сформулированы концепции, имеющие перспективы быть заложенными в основу мер, снижающих воздействие космических видов излучений в условиях длительного пилотируемого полета за пределами магнитосферы Земли.

На основе результатов нейрхимических исследований метаболизма возбуждающих нейротрансмиттеров, представленных в морфологических структурах мозга, изучались индукция и модуляция эмоционального, мотивационного поведения и когнитивных функций лабораторных животных. Данные по нейрхимическим исследованиям сопоставлялись с оценкой поведенческих изменений, вызванных облучением.

Выполнены расчётные работы по моделированию повреждения и репарации ДНК в клетках млекопитающих после воздействия ионизирующих излучений разного качества с использованием программного пакета Geant4-DNA. Впервые в рамках единого модельного подхода, основанного на применении Geant4-DNA, смоделирована полная цепь событий от первичных актов энерговыделения в структуре ДНК, включая косвенное действие излучений, на временах порядка пико-секунд до завершения этапов репарации двунитевых разрывов ДНК на временах порядка 24 часов. Результаты применения разработанного модельного подхода к описанию механизмов индукции и репарации двунитевых разрывов ДНК при действии ионизирующих излучений опубликованы в престижном журнале Scientific Reports – Nature.

На основе предложенной модели разработан специальный модуль Geant4-DNA для моделирования репарации двунитевых разрывов ДНК, который включен в текущую версию программного пакета. С помощью данного модуля проведены работы по изучению механизмов репарации радиационно-индуцированных повреждений ДНК в нормальных клетках фибробластов кожи человека HSF42 и клетках карциномы человека HSGc-C5 после воздействия ионизирующих излучений разного качества.

Хотя современная конформная лучевая терапия и дает относительно хорошие результаты в лечении целого ряда онкологических заболеваний, одной из основных причин неудачного лечения является способность опухолевых клеток восстанавливать повреждения после облучения. Поэтому для увеличения терапевтического эффекта довольно часто применяются комбинированные технологии, как пример, лучевая терапия в комбинации с металлическими наночастицами.

Увеличение локального энерговыделения в опухоли достигается инкорпорированием в опухоль частиц с большим Z (^{53}I , ^{64}Gd , ^{78}Pt , ^{79}Au и др.). Поражение клеток опухоли формируется как за счет первичного, так и за счет вторичного короткопробежного излучения, возникающего в результате взаимодействия налетающих частиц с атомами тяжелых элементов, сконцентрированных в опухолевых клетках.

Такое индуцированное излучение можно использовать для повышения целевой дозы в ходе лучевой терапии злокачественных опухолей без увеличения нецелевой дозы, выделяемой в здоровых тканях.

Исследуется новый метод облучения в режиме «флэш» на сформированном протонном пучке 660 МэВ (облучение сверхвысокими мощностями доз). Многочисленными исследованиями, проведенными в различных мировых центрах, было показано, что облучение с чрезвычайно высокой мощностью дозы наносит меньший ущерб нормальным тканям, чем та же доза, получаемая при обычных мощностях дозы. Такой эффект обычно наблюдается при мощности дозы, превышающей 40 Гр/с, в то время как обычная лучевая терапия проводится при мощности дозы приблизительно 0,03 Гр/с.

Радиобиологические механизмы, лежащие в основе флэш-эффекта, до сих пор до конца не известны. Считается, что в первую очередь данный эффект связан с радиолитическим истощением кислорода, вызванным радиохимическими реакциями в облученной клетке.

Флэш лучевая терапия обеспечивает подведение терапевтической дозы (около 2 Гр) с высокой скоростью (за 20-30 мс). При такой скорости взаимные реакции между химическими радикалами, образующимися во время одного и того же импульса, могут повлиять на гетерогенную химическую стадию радиолитического истощения кислорода из-за конкурирующих реакций для радикалов становится важным. При использовании излучения низкой интенсивности эти эффекты могут быть незначительными.

Изучаются радиобиологические реакции для нормальных и опухолевых клеток, облученных методом флэш: клоногенная выживаемость, пролиферативная активность клеток, цитогенетические повреждения (микроядерный тест, γH2AX -фокусы), исследуется образование активных форм кислорода.

6. Планируемые в проекте исследования и методические разработки

Основной целью проекта на 2023 год будет являться разработка новых методов облучения пациентов протонным пучком, обеспечивающих наиболее высокую степень конформности создаваемого дозного поля облучаемой мишени. Клинически это выразится в уменьшении дозы, приходящейся на здоровые ткани и органы, окружающие мишень, и к общему повышению эффективности лучевой терапии.

Намечены также работы по исследованию радиобиологических эффектов, возникающих при проведении так называемого флэш-облучения, когда вся подводимая за фракцию доза в несколько Грей отпускается за экстремально короткое время, порядка нескольких десятков миллисекунд. На сегодняшний день уже определенно показано, что при таком фракционировании повреждения здоровых тканей и органов, получающих паразитную дозу при проведении радиотерапии, на несколько десятков процентов ниже, чем в случае стандартного фракционирования. Опухолевые же клетки поражаются практически с такой же эффективностью.

Предполагается широкая программа исследований в области радиобиологии, отвечающая наиболее востребованным запросам как клинической радиологии, так и таким, как определение степени и механизмов влияния воздействия различных видов ионизирующего излучения на ЦНС животных.

На 2023 год в рамках Проекта запланировано провести следующие основные работы:

Клинические исследования:

- Проведение статистического анализа результатов клинических исследований на терапевтическом протонном пучке фазотрона ЛЯП по облучению пациентов с различными патологиями, прошедших курс протонной терапии с 2000 по 2019 годы.

Развитие и совершенствование методик протонной терапии:

- Будет продолжена разработка и создание аппаратуры для проведения динамического конформного облучения протонным пучком глубоко залегающих мишеней, включающая создание управляемых от компьютера замедлителя переменной толщины и полномасштабного варианта многолепесткового коллиматора.
- Предполагается провести разработку и создания компьютеризированной системы отпуска дозы при проведении протонной терапии, необходимой для реализации динамических методик облучения.
- Продолжатся работы по расширению функциональных возможностей разрабатываемой в МТК трехмерной программы планирования конформной протонной радиотерапии и по ее верификации в сеансах протонного облучения с использованием фантомов и радиохромной пленки.
- Разработка, изготовление и апробация систем диагностики и дозиметрии протонного пучка с большой мощностью дозы для флэш-терапии.

Дозиметрия и микродозиметрия терапевтических адронных пучков:

- Совместно с сотрудниками фирмы Advacam (Чехия) будут продолжены работы по измерениям спектров ЛПЭ протонного пучка фазотрона ЛЯП с использованием кремниевых детекторов MiniPix 300 и MiniPix 500.
- При проведении радиотерапии в устройствах формирования протонного пучка образуются вторичные частицы, в частности нейтроны и фотоны, которые облучают окружающие здоровые ткани. Дозы от таких полей должны быть минимизированы, т.к. они могут приводить к негативным последствиям вплоть до образо-

вания вторичных радиационно-индуцированных опухолей. На медицинском протонном пучке фазотрона планируется проведение работ по измерению фоновых условий в кабине протонной терапии. Подобные измерения будут проводиться также и на сканирующем клиническом протонном пучке в Центре протонной терапии в Праге (РТС). Полученные данные будут сравниваться с результатами измерений на протонном пучке ЛЯП ОИЯИ.

Радиобиология:

- Изучение эффектов повышения цитотоксического действия лучевой терапии в присутствии металлических наночастиц в клетках млекопитающих. Выявление новых механизмов комбинированных методов лечения опухолевых клеток с использованием металлических наночастиц и выявление их роли в усилении эффекта влияния γ -лучей и протонов на опухолевые клетки.
- Сравнительное изучение кинетики отдельных этапов репарации двуниевых разрывов ДНК с использованием маркеров репарационных белковых комплексов после воздействия протонов и ускоренных тяжелых ионов. Моделирование процессов повреждения и репарации ДНК в клетках млекопитающих и человека с использованием программного пакета Geant4-DNA.
- Изучение фундаментальных свойств репарации ДНК в отдельных участках головного мозга и их связи с метаболизмом нейромедиаторов после воздействия ионизирующих излучений разного качества.
- Выявление интегративных связей между отделами головного мозга после воздействия излучений разного качества на основе анализа динамики нейромедиаторного обмена. Изучение роли иерархических сетей головного мозга в функциональных изменениях работы ЦНС после облучения.
- Исследования различий радиобиологических реакций для нормальных и опухолевых клеток, облученных методом FLASH: а) Определение кривых выживаемости (клоногенный анализ); б) Исследование пролиферативной активности клеток (МТТ-тест); в) Исследование цитогенетического повреждения (микроядерный тест, H2AX- focus); г) Исследование образования активных форм кислорода.

В результате выполнения намеченной программы работ будут получены оценки эффективности адронной терапии для ряда новообразований, выданы практические рекомендации по выбору оптимальных вариантов лучевого лечения онкологических больных и по дальнейшему развитию методов лучевой терапии с использованием пучков адронов, разработаны и апробированы новые средства и методики облучения на этих пучках. Также будут получены новые экспериментальные и фундаментальные результаты в области радиобиологии.

ПЛАН-ГРАФИК

работ по проекту «Совершенствование методов, технологий, режимов планирования и проведения лучевой терапии» на 2023 год

1. Проведение статистического анализа результатов клинических исследований на протонном пучке фазотрона ЛЯП по облучению пациентов с различными патологиями, проведенных с 2000 по 2019 годы.
2. Разработка и создание тестового блока системы автоматического контроля отпуска дозы на базе микроконтроллера. Испытания блока, выявления возможных недостатков в работе.
3. Экспериментальное облучение антропоморфного фантома методом динамического облучения протонным пучком. Обработка и анализ полученных результатов.
4. Разработка концепции трехмерного анализатора дозового поля в водном фантоме на основе полупроводникового детектора.
5. Создание многоканальной пиксельной ионизационной камеры и блока обработки данных для флэш-терапии. Тестирование.
6. Разработка алгоритмов расчета дозного распределения для динамического метода и метода формирования дозного поля сканирующим протонным пучком на базе разработанной в МТК ЛЯП программы планирования «RayTreat».
7. Проверка дозиметрической калибровка протонного пучка фазотрона ЛЯП ОИЯИ на основе рекомендаций МАГАТЭ совместно с сотрудниками Института ядерной физики, Прага.
8. Совместно с сотрудниками фирмы Advacam (Чехия) будут продолжены работы по измерениям спектров ЛПЭ клинического протонного пучка фазотрона ЛЯП с использованием кремниевых детекторов MiniPix 300 и MiniPix 500.
9. Верификация радиотерапевтических систем планирования облучения на протонных пучках. Измерения пространственных дозных распределений с использованием радиохромных пленок и других детекторов в различных фантомах, в том числе в гетерогенном фантоме Алдерсона.
10. Сравнительное изучение кинетики отдельных этапов репарации двунитевых разрывов ДНК с использованием маркеров репарационных белковых комплексов после воздействия протонов и ускоренных тяжелых ионов. Моделирование процессов повреждения и репарации ДНК в клетках млекопитающих и человека с использованием программного пакета Geant4-DNA.
11. Изучение фундаментальных свойств репарации ДНК в отдельных участках головного мозга и их связи с метаболизмом нейромедиаторов после воздействия ионизирующих излучений разного качества.
12. Выявление интегративных связей между отделами головного мозга после воздействия излучений разного качества на основе анализа динамики нейромедиаторного обмена. Изучение роли иерархических сетей головного мозга в функциональных изменениях работы ЦНС после облучения.
13. Продолжение изучения цитотоксического и цитогенетического влияния наночастиц золота на нормальные и опухолевые культуры клеток человека под действием излучений с различной ЛПЭ (фотоны, протоны).
14. Исследования различий радиобиологических реакций для нормальных и опухолевых клеток, облученных методом флэш: а) определение кривых выживаемости (клоногенный анализ); б) исследование пролиферативной активности клеток (МТТ-тест); в) исследование цитогенетического повреждения (микроядерный тест, H2AX- focus); г) исследование образования активных форм кислорода.

**Предлагаемый план-график и необходимые ресурсы
для осуществления проекта
«Совершенствование методов, технологий, режимов планирования и проведения
лучевой терапии»
на 2023 г.**

Наименование узлов и систем установки, ресурсов, источников финансирования	Стоимость узлов (тыс. долл.); потребность в ресурсах	Предложения по распределению финансирования и ресурсов
		2023 г.
<u>Основные узлы и оборудование</u>		
1. Материалы и оборудование для разработки методик протонной терапии	4	4
2. Дозиметрическое оборудование	4	4
3. Материалы и оборудование для радиобиологических исследований	7	7
<u>Необходимые ресурсы (нормо/час)</u>		
Фазотрон ЛЯП ОИЯИ	120	120
Опытное производство ЛЯП	50	50
<u>Источники финансирования</u>		
<u>Бюджетные</u>		
Затраты из бюджета в том числе инвалютные средства	15	15
<u>Внебюджетные</u>		
Средства по договорам и грантам	0	0

Руководитель проекта

Г.В. Мицын

Смета затрат по проекту
«Совершенствование методов, технологий, режимов планирования и проведения
лучевой терапии»
на 2023 г.

NN пп	Наименование статей затрат	Полная стоимость	2023 год
	Прямые расходы на Проект		
1.	Ускоритель фазотрон	час.	120
2.	Опытное производство ЛЯП	нормо-час	50
3.	Материалы	долл.	10000
4.	Оборудование	долл.	5000
5.	Командировочные расходы, в т.ч. а) в страны нерублевой зоны б) в города стран рублевой зоны в) по протоколам	долл.	10000
	Итого по прямым расходам:	25000	25000

Руководитель проекта

Г.В. Мицын