

ПРОЕКТ

«Совершенствование методов, технологий, режимов планирования и проведения лучевой терапии»

Тема 04–2–1132

ОИЯИ ЛЯП (Дубна) – А.В. Агапов, И.В. Александрова, Г.А. Андреев, О.В. Белов, К. Белокопытова, В.М. Бреев, В.Н. Гаевский, Е.А. Грицкова, С.А. Густов, Г.В. Донская, И.И. Клочков, Е.И. Лучин, И.Е. Миллер, Г.В. Мицын, А.Г. Молоканов, С.А. Писарева, А.В. Рзянина, И. Хасенова, С.В. Швидкий, К.Н. Шипулин

ИМБП (Москва, Россия) – Абросимова А.Н., Шуршаков В.А.

ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (Москва, Россия) – Осипов А.Н.

ИТЭБ РАН (Пушино, Россия) – Шемяков А.Е.

СГУ им. Н.Г. Чернышевского (Саратов, Россия) – Бучарская А.Б.

МГУ (Кишинев, Молдова) – М. Лешану

ВЦО (Познань, Польша) – Ю. Малицкий, Д. Борович

ОРД ИЯФ ЧАН (Ржеж, Чехия) – К. Пахнерова-Брабцова

ЦПТ (Прага, Чехия) – В. Вондрачек

Фирма «Адвакам» (Прага, Чехия) – К. Граня, К. Оанчеа

НИФЯИ им. Хулубея (Бухарест-Магурель, Румыния) – Д.Ю. Саву

Babes-Bolyai University (Клуж-Напока, Румыния) – В. Чис

UAIC Университет «Александру Иоан Куза» (Яссы, Румыния) – Д. Креанга

ИЛАБС (Фаур, ЮАР) – Ш. Вандевордэ

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА

Г.В. Мицын

ЗАМЕСТИТЕЛЬ РУКОВОДИТЕЛЯ ПРОЕКТА

С.В. Швидкий

ДАТА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ПРОЕКТА В НОО _____

ДАТА НТС ЛАБОРАТОРИИ _____ НОМЕР ДОКУМЕНТА _____

ДАТА НАЧАЛА ПРОЕКТА _____
(ДЛЯ ПРОДЛЕНИЙ — ДАТА ПЕРВОГО УТВЕРЖДЕНИЯ ПРОЕКТА) _____

Лист согласования проекта

**«Совершенствование методов, технологий, режимов планирования
и проведения лучевой терапии»**

Тема 04-2-1132

Руководитель проекта: Г.В. Мицын

Утвержден директором ОИЯИ

Согласован

Вице-директором ОИЯИ

Гл. уч. секретарем ОИЯИ

Гл. инженером ОИЯИ

Начальником НОО ОИЯИ

Директором ЛЯП

Гл. инженером ЛЯП

Руководителем проекта

Зам. рук. проекта

Одобен

ПКК по направлению:

Физика конденсированных сред

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 [1, 2], 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 [3], при которой максимум формируемого дозного распределения наиболее точно соответствует форме облучаемой мишени. При этом доза резко падает 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 иссле-

дований 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 IVA 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

2.1. Предпосылки применения адронных пучков в лучевой терапии

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 [5]. 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.

Разработка систем трехмерного планирования лучевой терапии стала краеугольным камнем, заложившем основу бурного прогресса техники, предназначенной для облучения. В целом благодаря трехмерному планированию удалось существенно сократить объем облучения нормальных тканей и повысить качество жизни больных, а при необходимости значительно увеличить суммарную очаговую дозу, что существенно повысило эффективность лечения онкологических заболеваний.

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. Развитие лучевой терапии привело к появлению ставших "традиционными" для разных стран режимов фракционирования дозы. Например, в соответствии с Манчестерской школой, курс радикального лучевого лечения состоит из 16 фракций и проводится более 3 недель, в то время как в США 35-40 фракций подводятся в течение 7-8 недель. В России в случаях радикального лечения традиционным считается фракционирование по 1,8-2 Гр один раз в день, 5 раз в неделю до суммарных доз, которые определяются морфологической структурой опухоли и толерантностью нормальных тканей, расположенных в зоне облучения (обычно в пределах 60-70 Гр).

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. Связано это с тем, что пучки протонов и ионов углерода слабо рассеиваются в тканях, имеет четко определенный пробег, а их линейные передачи энергии достигают максимума на определенной глубине, образуя пик Брэгга, благодаря чему доза в опухоли может превосходить дозу на поверхности в несколько раз даже при облучении с одного направления. При этом поглощенная доза за пиком Брэгга резко падает практически до нулевого значения.

Использование этих свойств позволяет в 2-3 раза уменьшить лучевую нагрузку на окружающие опухоль нормальные ткани, что особенно актуально при лечении новообразований, расположенных вблизи или внутри критических с точки зрения переносимости лучевого лечения органов, а также при повторном облучении рецидивных опухолей.

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.

Протоны доказали свое очевидное превосходство над традиционными вариантами лучевого лечения при их использовании у больных опухолями орбиты, гипофиза, другими небольшими внутричерепными образованиями, хондромами и хондросаркомами, прилегающими к шейному отделу спинного мозга, неоперабельными и рецидивными менингиомами, артериовенозными мальформациями головного мозга, местно-распространенным раком предстательной железы и др. [5].

Можно также ожидать выигрыш от использования протонов при рецидивных опухолях, умеренно радиочувствительных новообразованиях, когда возможность увеличения подводимой к опухоли дозы, сокращение длительности курса лечения позволяют существенно повышать терапевтическую эффективность лучевого воздействия. Помимо этого, применение протонов позволяет значительно уменьшить число негативных последствий облучения у больных, то есть повысить качество жизни после проведения лучевой терапии. А эта проблема в настоящее время – одна из наиболее актуальных в лучевой онкологии.

2.2 Опыт использования адронных пучков в радиотерапии

Идея использования тяжелых заряженных частиц в лучевой терапии была высказана Р.Вильсоном еще в 1946 году [6], однако ее осуществление стало возможным только после появления ускорителей тяжелых заряженных частиц, рассчитанных на энергии в сотни МэВ.

Тобиаш и Лоуренс [7] первыми в 1952 году использовали пучки протонов, дейтронов и альфа-частиц от синхроциклотрона в Беркли (США) для медико-биологических исследований. Подобные работы на протонах с энергией 187 МэВ начали проводиться в Швеции (Упсала) с 1956 года Ларсоном [8]. Клинические ис-

следования по применению протонов высоких энергий в лучевой терапии велись Кельбергом с 1959 года в Гарвардском университете (США) на синхроциклотроне с энергией 160 МэВ [9]. Россия была третьей страной, где с 1967 года после США и Швеции начались медико-биологические исследования в этой области [10, 11].

Статистически достоверные клинические доказательства открывшихся возможностей были накоплены в мире к середине 80-х годов прошлого века. Исследования в период 1954-1990 гг. велись клиницистами в 10 экспериментальных центрах протонной лучевой терапии в научных физических институтах на ускорителях, созданных для экспериментальной ядерной физики. Там же создавались и отрабатывались новые поколения необходимых технических средств, медицинские технологии (методики, протоколы лечения), средства дозиметрии, специфическое программное обеспечение и др.

Накопленные в этих центрах позитивные клинические результаты протонной терапии подтвердили изначальные ожидания и явились побудительной причиной переноса работ из экспериментальных центров в условия клиник. 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 введено в эксплуатацию уже более 80 центров протонной и ионной терапии, еще примерно 40 центров находятся в процессе сооружения [12].

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 [10, 11]. Все работы на этом пучке проводились совместно с сотрудниками Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР (ныне Онкологический научный центр Российской АМН). 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.

В течение этого первоначального периода клинических испытаний лучевое лечение было проведено у 84 пациентов, в основном, по поводу злокачественных опухолей пищевода и легкого [13]. Протонный пучок предоставлялся для медицинских целей 2 раза в неделю, при этом каждого больного облучали фракционированной (10–15 сеансов в течение 1–1,5 мес.). Таким образом, общее число лечебных лучевых сеансов составило около тысячи.

В результате этого поискового этапа были получены доказательства правильности основных исходных физико-технических, радиобиологических и клинических предположений, разработаны методики облучения ряда локализаций опухолей и показана целесообразность продолжения и расширения клинических исследований по протонной лучевой терапии злокачественных образований.

После реконструкции ускорителя ЛЯП в сильноточный фазотрон сеансы по лечению 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. Джелепова в Дубне было открыто специализированное радиологическое отделение на 25 коек. С 2000 года по 2019 год 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].

3. Основные характеристики созданного экспериментального оборудования

3.1. Медико-технический комплекс Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ

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 [1, 2], который включает в себя шесть процедурных кабин (рис. 1). Кабина № 1 является наиболее универсальной и позволяет проводить протонное облучение мишеней, расположенных в области головы, шеи и других частей тела пациента. Кабина № 2 предназначена для протонной терапии онкогинекологических пациентов. В кабине № 3 можно облучать малые внутричерепные мишени протонным пучком 660 МэВ методом "напролет". В кабину № 4 выведен пучок отрицательных пи-мезонов энергией 30-80 МэВ. В кабине № 5 можно проводить как протонную терапию, так и терапию высокоэнергитичным пучком нейтронов больших радиорезистентных опухолей. В кабине № 6 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.

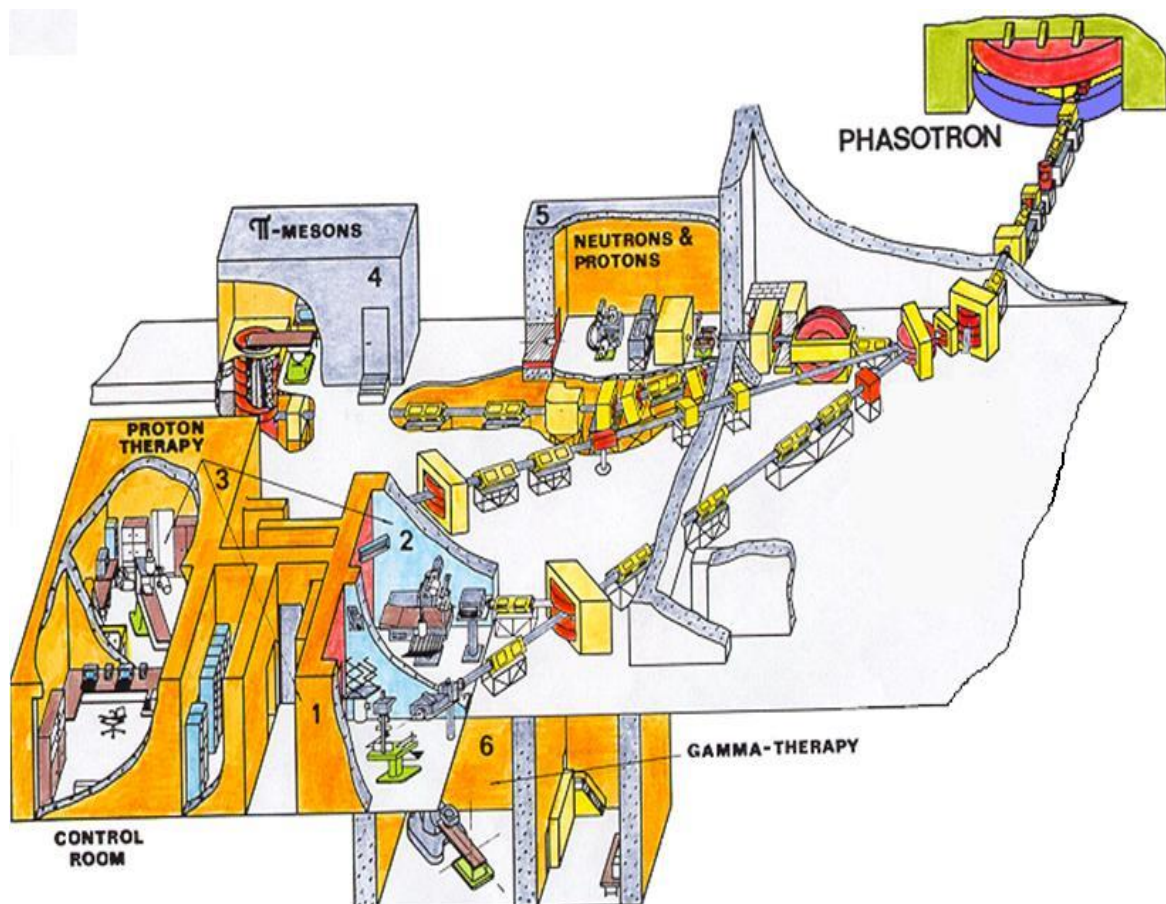


Рис. 1. Медико-технический комплекс Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ

Однако в силу ряда причин на современном этапе работ основные усилия были сконцентрированы на развитии технических возможностей проведения протонной терапии в первой процедурной кабине, как наиболее универсальной с точки зрения облучения широкого круга локализаций (рис. 2). Эта кабина была модернизирована в соответствии с требованиями прецизионной объемной конформной протонной лучевой терапии.

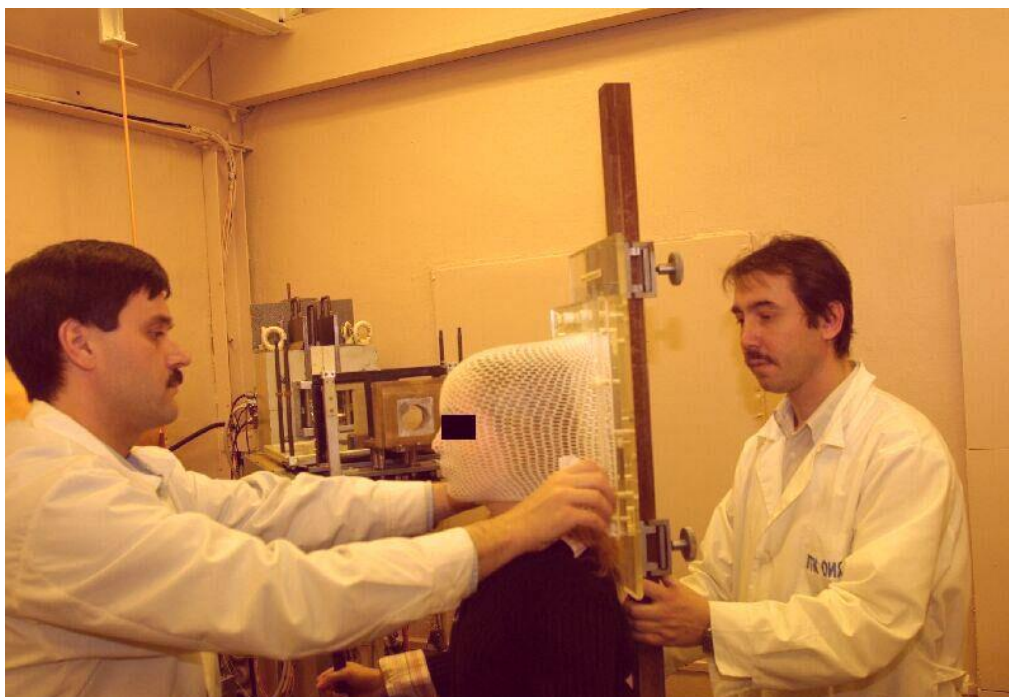


Рис. 2. Процедурная кабина № 1

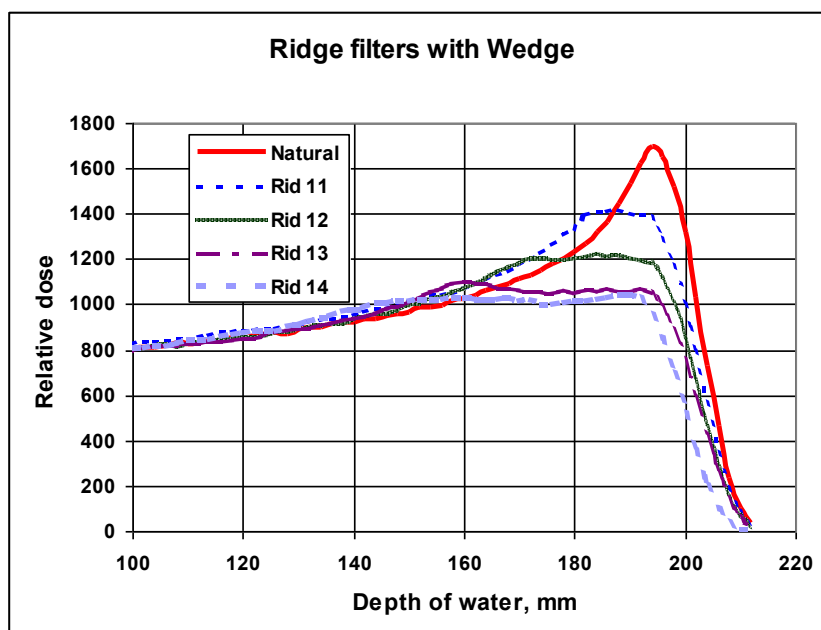


Рис. 3. Глубинно-дозные распределения терапевтического протонного пучка с энергией 170 МэВ с различными модификаторами спектра частиц

В кабину 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. С помощью специально рассчитанных и изготовленных модификаторов энергетического спектра пучка, так называемых, гребенчатых фильтров, узкий пик Брэгга исходного пучка расширяется, в результате чего в конце пробега формируется максимум ионизации с плоской вершиной протяженностью от 8 до 60 мм в зависимости от конкретного фильтра (рис. 3). Для облучения пациента выбирается фильтр, у которого протяженность максима наиболее точно соответствует размеру облучаемого новообразования.

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 3-х мерного 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 размещается в процедурной в специальном позиционере, выполненном в виде кресла, которое имеет четыре степени механического перемещения - два ортогональных горизонтальных, одно вертикальное и вращательное. Все перемещения возможно осуществлять как вручную, так и с пульта дистанционного управления, а также по командам компьютера. Позиционер легко может быть трансформирован из кресла в деку для лежачего положения пациента для облучения, например, рака простаты (рис. 4).

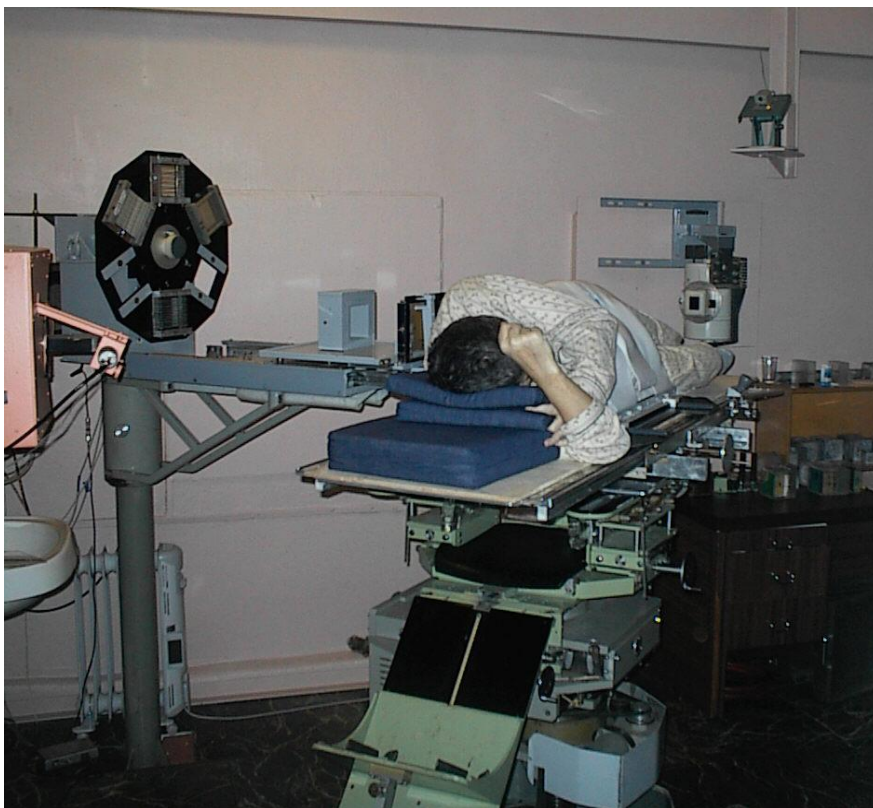


Рис.4 . Позиционер в кабине № 1 в режиме облучения пациентов в положении лежа

Для иммобилизации (фиксации) головы пациента во время 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 [14]. Его особенность состоит в том, что рентгеновский излучатель и блок детекторов неподвижно установлены на стенах процедурного помещения, а пациент, зафиксированный именно в том положении, в котором он будет в дальнейшем облучаться, вращается в кресле со скоростью 1 об./мин. После завершения полного оборота, кресло с пациентом перемещается по вертикали на заданную величину и измерения повторяются. Далее проекционные данные программным образом реконструируются и вводятся в систему планирования.

3.2. Методика трехмерной конформной протонной лучевой терапии

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.

Как уже отмечалось, пучки тяжелых заряженных частиц благодаря наличию четко локализованного пробега и малому боковому рассеянию позволяют формировать дозные поля с резкими градиентами, что дает возможность облучать новообразования непосредственно прилегающие к критическим радиочувствительным структурам и органам тела пациента. Однако, чтобы в полной мере использовать эти преимущества необходимо предварительно провести тщательное планирование облучения. Для этого, прежде всего, нужно получить информацию о трехмерном распределении плотности тканей пациента в месте расположения мишени. Это возможно сделать с помощью рентгеновского компьютерного томографа (КТ).

Основным требованием также является полное соответствие положения облучаемой области при диагностике и в каждом из последующих сеансов фракционированного облучения пациента. В случае мишеней, локализованных в области головы или

шеи, для их надежной фиксации при томографии и в терапевтическом кресле при облучении для каждого пациента изготавливается индивидуальная иммобилизирующая маска из перфорированного термопластика. При облучении мишеней, расположенных в области таза в положении лежа (например, рака простаты) применяются специальные вакуумные матрасы, длительное время сохраняющие форму тела пациента, а также изготавливается индивидуальный корсет из термопластика.

Томографические исследования проводятся на спиральном рентгеновском томографе в положении пациента лежа с фиксирующей маской. Обычно измеряется до двухсот срезов с шагом 1 мм. Информация в цифровом виде затем вводится в трехмерную компьютерную систему планирования облучения. Для уточнения границ распространения новообразования дополнительно проводится магниторезонансная томография, ангиография и др.

Конформная лучевая терапия невозможна без компьютерного моделирования облучения. В результате сотрудничества с первым в мире госпитальным центром протонной терапии в г. Лома-Линда, США, разработанная в этом центре трехмерная компьютерная система планирования протонного облучения "TPN" была адаптирована к оборудованию и протонным пучкам фазотрона ЛЯП ОИЯИ. После серии дозиметрических экспериментов, верифицирующих алгоритм расчета дозы, система используется в клинической практике.

Однако эта программа не может быть каким-либо образом модифицирована для соответствия новым методикам облучения, например, динамическому облучению опухоли с использованием многолепесткового коллиматора. Поэтому к настоящему времени завершено создание основных компонентов собственной трехмерной программы компьютерного моделирования конформной протонной лучевой терапии. Разработанный вариант программы уже прошел дозиметрическую верификацию с использованием гетерогенного фантома Алдерсона и радиохромных пленок, и в настоящее время проводится его клиническая апробация (рис. 5).

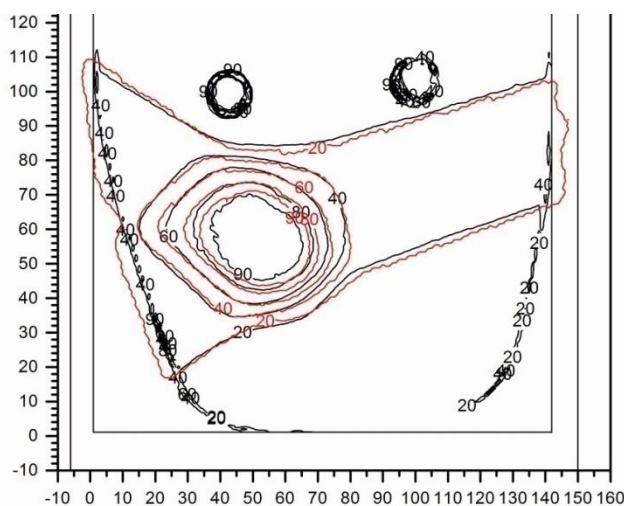


Рис. 5. Сравнение дозного распределения, рассчитанного разработанной программой планирования (красные изолинии), с измеренным с помощью радиохромной пленки распределением (черные изолинии). Наблюдается достаточно хорошее совпадение.

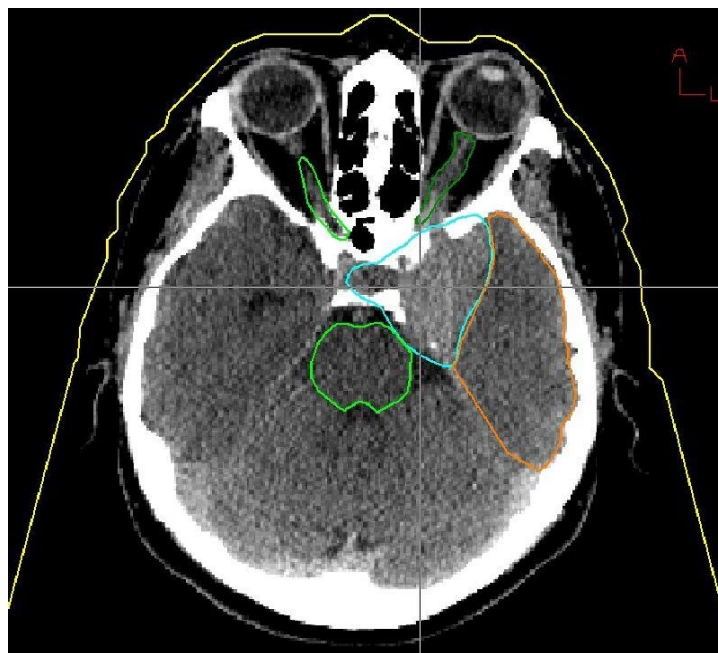


Рис. 6. На каждом аксиальном срезе врач-радиолог очерчивает границы мишени облучения и критических структур

Трехмерный массив топометрической информации, полученный при компьютерной томографии, в цифровом виде вводится в систему планирования облучения. На каждом аксиальном срезе врач-радиолог очерчивает границы мишени облучения и критических структур - например, ствол мозга, зрительный нерв и др. (рис. 6). Кроме того, задается количество полей облучения и их направления. По этим данным система планирования генерирует трехмерные модели очерченных структур.

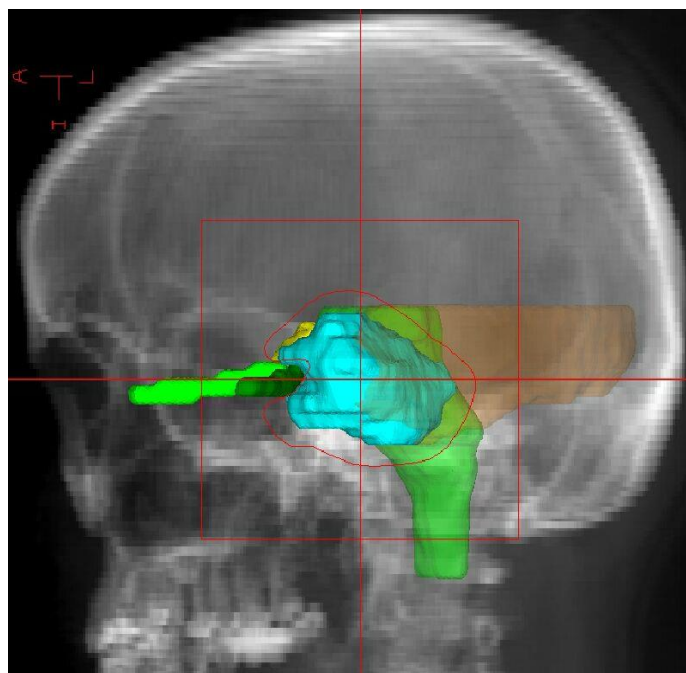


Рис. 7. Цифровая реконструированная рентгенограмма черепа пациента с проекцией мишени, критических структур (ствол мозга, зрительные нервы, височная доля) и формой фигурного коллиматора для данного направления облучения

С помощью имеющейся в программе функции “beam’s-eye-view” (вид со стороны пучка) и цифровых реконструированных рентгенограмм для каждого направления облучения определяется и очерчивается протонный пучок определенной формы в поперечном сечении (рис. 7), который при реальном облучении формируется с помощью индивидуального коллиматора из сплава Вуда.

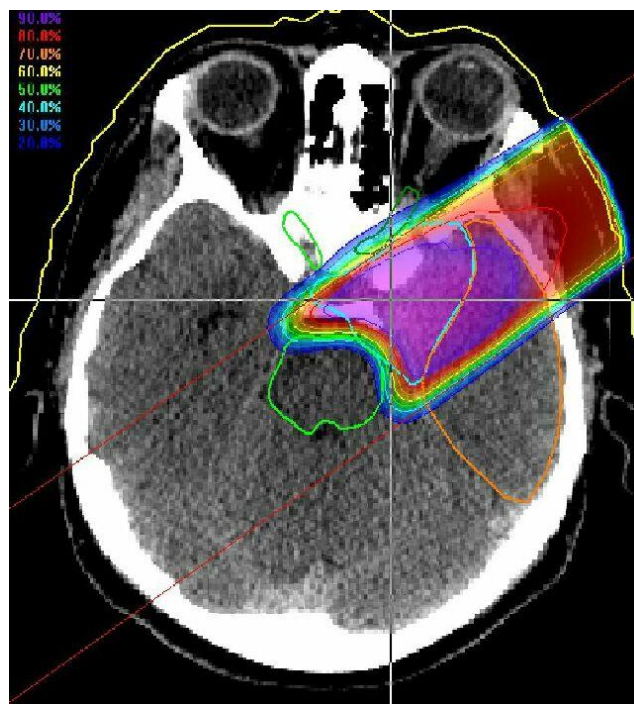


Рис. 8. Использование болюсов позволяет сформировать протонный пучок конформный мишени по глубине проникновения

Для придания конформности дозного распределения протонного пучка по глубине форме мишени рассчитываются и затем изготавливаются, так называемые, компенсирующие болюсы - замедлители сложной формы, учитывающие гетерогенную структуру тканей и органов пациента, расположенных на пути пучка (рис. 8).

При сложении всех одиночных пучков, приходящих с разных направлений, рассчитывается суммарное пространственное дозное распределение (рис. 9). Сечения трехмерных структур облучаемой области и дозного распределения могут быть визуализированы в трех взаимоортогональных проекциях: аксиальной, сагиттальной, коронарной.

Этап подготовки к облучению заканчивается изготовлением в мастерских МТК рассчитанных программой планирования индивидуальных фигурных коллиматоров и болюсов (рис. 10), для чего были разработаны и изготовлены все необходимые технологические устройства и приспособления.

Само протонное облучение проводится, как правило, фракционированно – ежедневно, за исключением выходных дней, в течение трех-семи недель (т.н., ускорительный цикл). Каждый день перед началом сеанса облучения в процедурную выводится терапевтический протонный пучок и проводится тщательная его дозиметрия. Измеряются профиль пучка, его глубинно-дозное распределение, мощность дозы. Затем эти параметры контролируются непосредственно во время облучения пациентов.

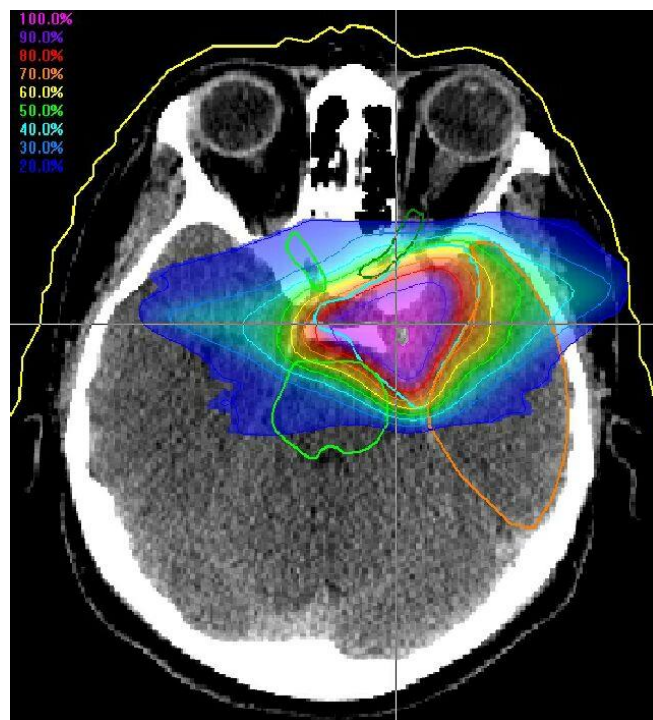


Рис. 9. При сложении всех одиночных пучков, в данном случае четырех, рассчитывается суммарное дозное поле

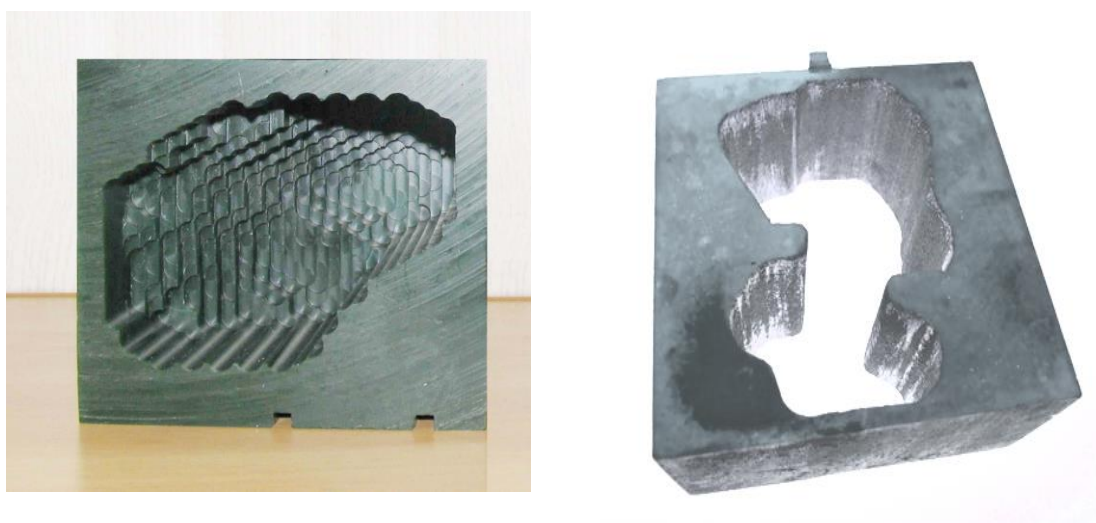


Рис. 10. Последний этап предлучевой подготовки – изготовление индивидуальных болюсов и коллиматоров в мастерских МТК

Для каждого направления облучения, непосредственно перед облучением, изготавливается рентгеновский снимок пациента с помощью трубки, установленной за пациентом на оси пучка и цифрового рентгеновского детектора. Кроме того, одновременно детектор экспонируется протонным пучком низкой интенсивности. В результате на изображении отчетливо видно положение протонного пучка относительно анатомических структур черепа (рис. 11). Если это положение не совпадает с точностью 1 мм с тем, которое было рассчитано программой планирования, производится коррекция положения кресла с пациентом относительно пучка. Сразу после этого проводится терапевтическое облучение протонным пучком.

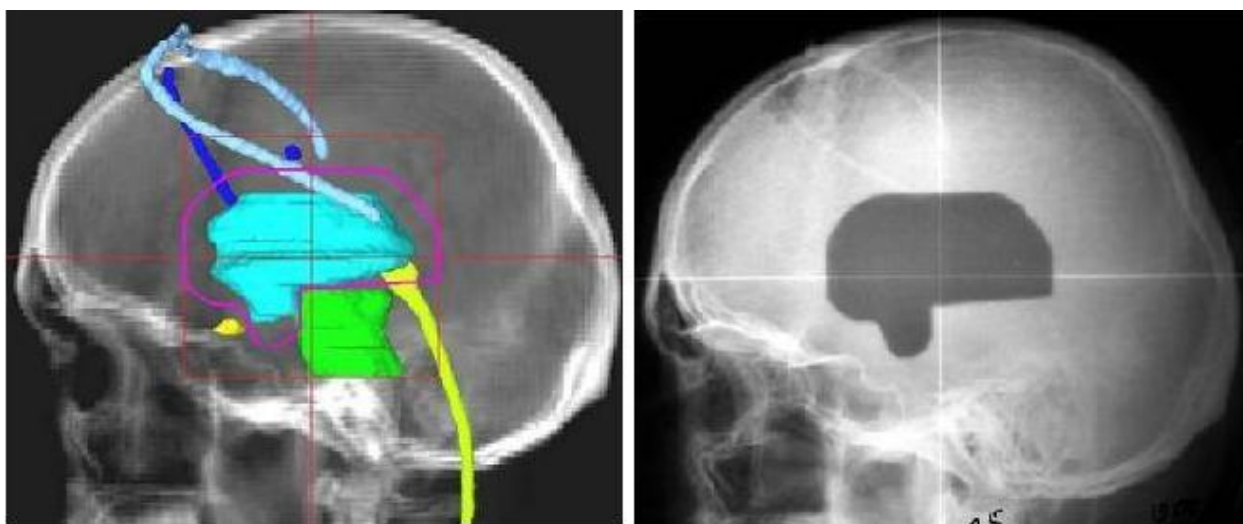


Рис. 11. Верификация плана протонного облучения: слева - цифровая рентгенограмма черепа с направления облучения с проекцией мишени, критических структур и апертуры коллиматора; справа – рентгеновский снимок черепа, сделанный непосредственно перед облучением с одновременной засветкой протонным пучком низкой интенсивности. Положение пучка относительно костных структур-ориентиров и его форма точно соответствуют плану облучения

3.3. Дозиметрическое сопровождение ПЛТ

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 терапевтического 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 [15].

Для этих систем была разработана и изготовлена оригинальная измерительная электроника на основе микросхем TERA, каждая из которых содержит 64 высокоточных преобразователя ток-частота. Все программное обеспечение также было разработано в МТК.

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. Для проведения калибровки был разработан и изготовлен фирмой MINIRAD, Прага, специальный водяной фантом. На его основе создан стенд для калибровки клинических до-

зиметров [16]. 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 [17]. На основе измеренных спектров ЛПЭ были проведены оценки относительной биологической эффективности протонного пучка, которая является важным параметром для проведения протонной терапии и радиобиологических исследований.

Также были проведены работы по измерениям спектров ЛПЭ трековыми детекторами на углеродных пучках Нуклотрона в Дубне и HIMAC, Чикаго, Япония [18]. Для углеродных пучков величины ЛПЭ значительно выше, чем для протонов, это приводит к существенному увеличению относительной биологической эффективности (до 3-3,5 в области пика Брэгга), что необходимо учитывать при планировании радиотерапии.

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 [19]. 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» [20, 21]. Радиохромные пленки – специально разработанные детекторы ионизирующего излучения, которые темнеют после воздействия на них радиации. После сканирования такой пленки и обработки данных специальным образом можно восстановить двумерное распределение поглощенной дозы в плоскости пленки. У такого метода получается очень хорошее геометрическое разрешение с точностью определения дозы около 5 %,

что делает его в случае необходимости измерения дозных полей протонного пучка с резкими градиентами просто незаменимым.

Фантом Алдерсона практически полностью повторяет анатомию человека и выполнен из ткане-эквивалентных материалов, близких по составу к натуральным. Он удобен тем, что состоит из отдельных слоев толщиной 25 мм, между которыми можно закладывать радиохромную пленку и проводить планирование и облучение точно так же, как и в случае с пациентом. Необходимость таких измерений достаточно часто возникает, например, при начале использования для топометрии новых рентгеновских КТ, при каких-то изменениях в технологическом процессе планирования и облучения, для исследования эффективности новых методик облучения и т.д.

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 (рис. 12). На данную конструкцию был получен Патент на изобретение № 2499621 от 27.11.2013.

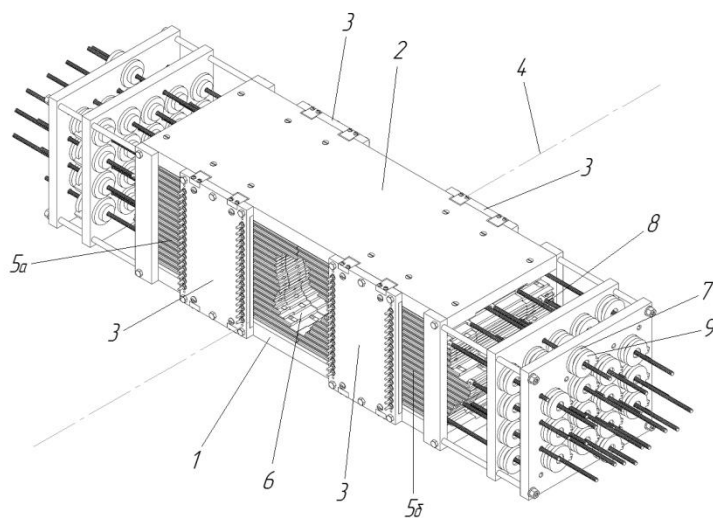


Рис. 12. Конструкция многолепесткового коллиматора на 33 пары пластин с индивидуальными приводами и датчиками положения

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 степень конформности облучения.

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.

3.4. Клиническая апробация

Первые систематизированные данные по облучению пациентов в Медико-техническом комплексе ЛЯП ОИЯИ совместно с сотрудниками ВОНЦ были представлены еще в середине 90-х годов прошлого столетия по результатам лечения рака шейки матки [22].

С декабря 1987 г. на медицинском протонном пучке ЛЯП ОИЯИ было проведено сочетанное протонно-гамма лучевое лечение 34 больных по поводу рака шейки матки. Из них: 6 больных получили предоперационное облучение, 25 – радикальное протонно-гамма облучение в самостоятельном варианте и 3 – паллиативное лучевое лечение.

Результаты комбинированного протонно-гамма лучевого лечения рака шейки матки представлены в таблице 1 [62]. Непосредственно было излечено 100 % больных. Из 34 больных 18 наблюдались свыше 3 и 5 лет. Живы без рецидива или метастазов 83% больных при трех- и пятилетнем наблюдении. Умерли три больных через 2 года после облучения по причине: рецидива радиорезистентной опухоли, метастаза в верхнюю треть влагалища (вне зоны облучения), интеркурентного заболевания (инсульта).

Лучевых реакций и осложнений со стороны прилегающих к облучаемой мишени (матка) нормальных органов (мочевой пузырь и прямая кишка) и тканей не наблюдали у всех больных.

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.

Таблица 1. Результаты протонно-гамма облучения рака шейки матки

Стадия	Число больных	Непосредственно излечены	Живы без рецидива или метастазов более		Умерли от:		
			3 лет	5 лет	рецидива	метастазов	интеркурентного заболевания
IB	11	11	10	5	–	1*	–
IIA,B	4	4	3	–	1	–	–
IIIB	3	3	2	–	–	–	1**
Всего	18	100%	15/18 (83%)	5/6 (83%)	1	1*	1**

*) Через 2 г. после облучения – от метастаза в верхнюю треть влагалища (вне зоны облучения).

**) Через 2 г. после облучения – от инсульта.

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 подвести к опухоли необходимую дозу 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 провести 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. по апрель 2019 года представлена в таблице 2.

Таблица 2. Структура нозологических форм

Нозологические формы	Пациенты
АВМ	85
Аденокарцинома	2
Аденома гипофиза	29
Амелобластома челюсти	1
Ангиомы кавернозные	9
Астроцитомы	59
Глиома, глиобластома	89
Лимфома	1
Меланома	32
Менингиома	230
Метастазы в лимфоузлы	1
Метастазы в мозг	83

Нозологические формы	Пациенты
Метастазы в скелет	3
Невринома, нейролеммома	27
Опухоли, рак легких	9
Опухоли мозга	15
Паранглиома	6
Рак кожи	83
Рак молочной железы	54
Рак простаты	1
Саркома	21
Хордома и Хондросаркома черепа	57
Хордома позвоночника	6
Опухоли головы и шеи	344
Другие	36

Благодаря уже достаточно солидному накопленному клиническому опыту по одной из многочисленных пролеченных в МТК нозологий, а именно, артерио-венозным мальформациям (АВМ) головного мозга, был проведен статистический анализ результатов лечения [23, 24]. С 2002 по 2010 годы 61 пациент с этим не онкологическим, но также очень опасным заболеванием прошел курс протонной терапии на пучках фазотрона. Объем образований варьировал в пределах от 1 см³ до 82 см³. Использовался международный протокол облучения, в соответствии с которым лечебная доза подводилась за 2 дня (радиохирургия). Суммарная поглощенная доза составляла от 20 Гр до 25 Гр в зависимости от размера образования и близости его расположения к критическим структурам.

Оценка результатов лечения основывалась на информации, получаемой с помощью магнито-резонансной томографии, проводимой через каждые 6 месяцев после курса радиотерапии. Это связано с тем, что процесс зарастания просвета патологических сосудов головного мозга клетками эндотелия в результате радиотерапии (облитерация) протекает постепенно, обычно от 6 до 24 месяцев (рис. 13).

На время проведения статистического анализа срок наблюдения превысил 2 года у 55 пациентов. Из этого числа с 6-ю пациентами была утрачена связь по невыясненным причинам, двое умерли от других заболеваний, один умер от кровоизлияния в период ожидания эффекта. Таким образом, анализ проводился по результатам лечения 46 пациентов.

Полная облитерация патологических сосудов наступила у 19 больных (41,3 %), частичная – у 25 (54,4 %). Из последней группы почти полная облитерация (80-99 %) наблюдалась у 11-и пациентов, у 7-и она составила 50-70 %, еще у 7-и – от 10 % до 49 %. Без заметного эффекта было только 2 пациента, у которых, по всей видимости, имелись биохимические особенности образования.

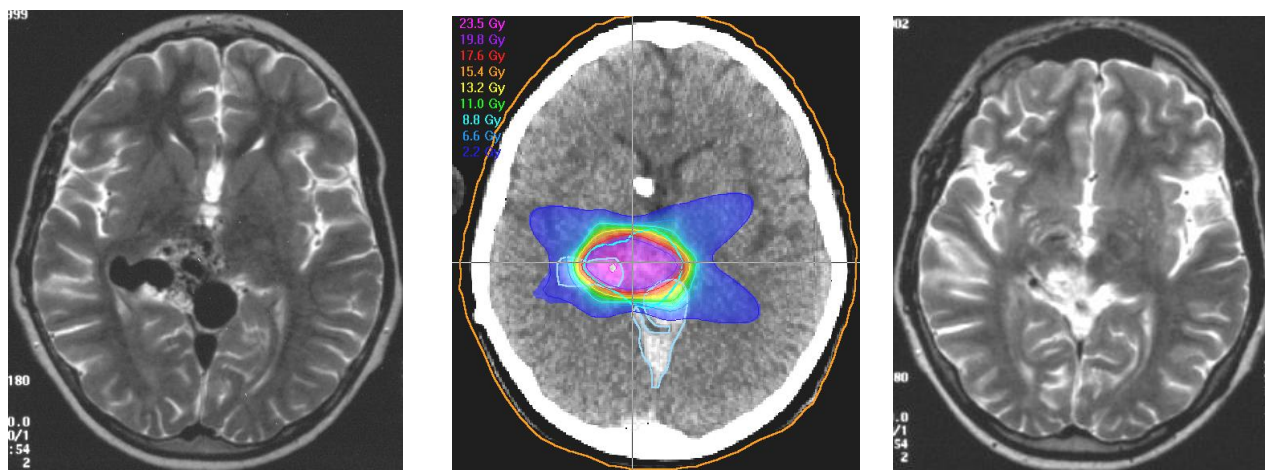


Рис. 13. Пример, характеризующий эффективность проводимой радиохирургии: план облучения АВМ у 13-ти летнего мальчика (в центре), а также магнито-резонансная томография до облучения (слева) и через 40 месяца после (справа) - наблюдается полная облитерация патологических сосудов

Неизбежные при данном методе лечения лучевые реакции распределились следующим образом: бессимптомный отек был отмечен у 13-и пациентов, отек с развитием неврологической симптоматики и ее последующим регрессом – у 4-х пациентов, лучевой некроз развился у одной больной с последующим полным его регрессом и полной облитерацией АВМ.

Был также проведен статистический анализ по протонной терапии хордом и хондросарком основания черепа. Это редкие злокачественные опухоли, составляю-

шие менее 0,5 % от числа первичных внутричерепных новообразований. Хордомы развиваются из остатков эмбриональной хорды. Внутричерепные хондросаркомы – из эмбриональных остатков хрящевой матрицы черепа или из примитивных мезенхимальных клеток. В процессе роста эти опухоли разрушают кости основания черепа и, проникая интракраниально, вызывают поражение структур головного мозга, черепно-мозговых нервов и сосудов. При всей схожести локализации, клинических проявлений, рентгенологических данных и лечебной тактики – прогноз при хондросаркомах более благоприятный, чем при хордомиомах.

Основным методом лечения хордомы и хондросаркомы основания черепа остается хирургический, но инфильтративный характер роста и близкое расположение к критическим структурам головного мозга затрудняют выполнение радикальных операций. Почти у 90 % пациентов после проведения операции сохраняется остаточный объем, а у ряда пациентов в силу различных причин хирургическое вмешательство не проводится. При отсутствии терапии, средняя продолжительность жизни пациентов с хордами основания черепа составляет от 18 до 28 месяцев.

С 2002 по 2016 гг. протонная трехмерная конформная терапия была проведена 28 больным с хордами и хондросаркомами основания черепа (рис. 14). Средний объем опухоли составил 42 см^3 ($3,9 \text{ см}^3$ - 154 см^3). Средняя суммарная очаговая доза на изоцентр была равна 73 Гр (63-80 Гр). Дозовые нагрузки на критические структуры не превышали толерантных значений. Средняя доза на поверхности ствола головного мозга составила 62 Гр (56,6-64 Гр). Хиазма зрительных нервов в среднем получила 46 Гр (9-56 Гр).

Период наблюдения за пациентами в среднем составил 59 месяцев (2-160 мес.). Из 28 пациентов у 18 человек сохраняется контроль опухоли. Семь больных по различным причинам выпали из наблюдения. У 3-х пациентов развился краевой рецидив.

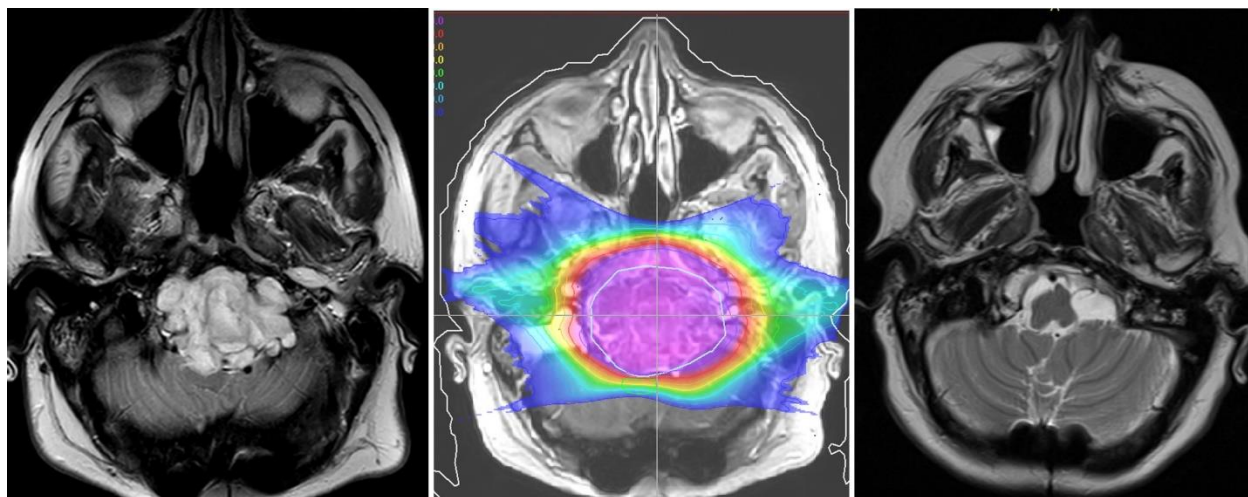


Рис. 14. Пример протонной мелкофракционированной терапии хордомы основания черепа: МРТ до лечения (слева), план облучения (в середине) и МРТ через 2 года после – значительная регрессия опухоли

Лучевые реакции и осложнения развились у 4-х человек (16,6 %). Имели место острые лучевые реакции, соответствовавшие 2-м баллам по шкале RTOG: со стороны слизистых оболочек рото- и носоглотки, конъюнктивы глаза и кожных покровов в области полей облучения. Ни со стороны ствола головного мозга, ни со стороны зрительного аппарата признаков лучевой токсичности и лучевых осложнений не отмечено.

По приведенному статистическому анализу можно сделать следующие выводы: протонная радиохirurgия 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 данными зарубежных центров протонной терапии.

3.5. 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 гипер-термией 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- « СПОСОБ ЗАЩИТЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ОТ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ»). 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 является одной из важных проблем радиационной и космической биологии и медицины. Радиоэпидермит, 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 определённых отделов головного мозга к воздействию тяжёлых 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 структу-

ры и функции центральной нервной системы (ЦНС). Опубликовано 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 нейрохимические 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 нейрохимических исследований метаболизма возбуждающих нейротрансмиттеров, представленных в морфологических структурах мозга, изучались индукция и модуляция эмоционального, мотивационного поведения и когнитивных функций лабораторных животных. Данные по нейрохимическим 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.

Повышение эффективности лучевой терапии имеет важное значение в лечении онкологических заболеваний. Этот факт обуславливает необходимость совершенствования методов лучевой терапии с целью увеличения поглощённой дозы облучения в опухоли и снижения риска поражения здоровых тканей. Большой потенциал в этом направлении имеет адронная терапия. Протоны позволяют в 2-3 раза уменьшить

лучевую нагрузку на окружающие опухоль нормальные ткани по сравнению с γ -лучами. Тяжелые ионы характеризуются высоким значением линейной передачи энергии, которое способствуют генерации значительных повреждений в клетках. Хотя современная конформная лучевая терапия и дает относительно хорошие результаты, 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 [30].

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 использоваться 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.

4. Планируемые в проекте исследования и методические разработки

На сегодняшний день на протонных пучках более чем в 110 центрах во всем мире было пролечено около 250000 пациентов. 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 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.

Намечена 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 предполагается 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 образования 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 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.
- 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.

Литература

1. В.П.Джелепов и др. Шестикабинный клинико-физический комплекс. Медрадиология 8, стр. 81 (1987).
2. В.М.Абазов и др. Шестикабинный клинико-физический комплекс Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ для лучевой терапии пучками протонов, отрицательных пимезонов и нейтронов. Сообщение ОИЯИ, 18-90-496, Дубна, 1990.
3. А.В.Агапов и др. Методика трехмерной конформной протонной лучевой терапии. Письма в ЭЧАЯ, 2005, т. 2, № 6 (129), с. 80-86.
4. <http://www.ptcog.ch/index.php/ptcog-patient-statistics>
5. Терапевтическая радиология. Под редакцией А.Ф. Цыба и Ю.С. Мардынского. Медицинская книга, 2010 г.
6. R.R.Wilson, Radiology, 47, 487 (1946).
7. С.А.Tobias et al. Am. J. Roentgenol, 67, 1 (1952).
8. V.Larsson. The British J. of Radiology, 34, 143 (1961).
9. R.N.Kiellberg and W.H.Preston. Eхerpta Med. Int. Cong. series No 36 (1961).
10. В.П.Джелепов и др. Создание возможностей для проведения на синхроциклотроне Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ исследований по лучевой терапии и другим медико-биологическим проблемам. I. Формирование пучка протонов с энергией 100-200 МэВ. Препринт ОИЯИ, 16-3491, Дубна, 1967.
11. В.П.Джелепов и др. Вывод протонного пучка синхроциклотрона с энергией 100-200 МэВ для медико-биологических исследований. Медрадиология, 4, стр. 54 (1968).
12. <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-under-construction>
13. Протонные пучки высоких энергий и лучевая терапия злокачественных опухолей. Под редакцией В.П.Джелепова и А.И.Рудермана. ОИЯИ, 9035, Дубна (1975).
14. В.М.Абазов и др. Простой вариант рентгеновского компьютерного томографа для получения топометрической информации. Сообщение ОИЯИ, 13-87-702, Дубна, 1987.
15. Будяшов Ю.Г. и др. Система контроля параметров протонного пучка при радиотерапии. Письма в ЭЧАЯ. 2006. Т.3, №1 (130). С.101-110.
16. Р. Вагнер и др. Дозиметрическая калибровка гамма-терапевтического аппарата Рокус-М и клинических дозиметров ЛЯП ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ, P16-2000-186, Дубна, 2000.
17. Я.Кубанчак, А.Г.Молоканов. ЛПЭ – спектрометрия радиотерапевтического протонного пучка фазотрона ЛЯП ОИЯИ. VI Троицкая конференция МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА И ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНЕ (ТКМФ-6), Троицк, 2014, стр. 689-691.
18. O. Ploc et al. Dosimetry measurements using Timepix in mixed radiation fields induced by heavy ions; comparison with standard dosimetry methods. Radiat. Res. 55 (2014) i141-142.
19. J. Kubančák et al. Measurement of out-of-field doses in the clinical proton beam at the Czech Proton Therapy center. JINR Communication P16-2015-33, Dubna, 2015.
20. M. Mumot et al. Measurements of spatial dose distributions of proton beam with the use of radiochromic films. JINR Communication, E18-2006-62, Dubna, 2005.
21. M. Mumot et al. A comparison of dose distributions measured with two types of radiochromic film dosimeter MD55 and EBT for proton beam of energy 175 MeV. Abstracts of PTCOG46, Zibo, Shandong, China. May 2007, p. P22
22. Б.В.Астрахан и др. Лечение рака шейки матки на медицинском протонном пучке фазотрона ОИЯИ. Сообщение ОИЯИ, E18-95-99, Дубна, 1995.
23. Цейтлина М.А. и др. Протонная радиохирургия артериовенозных мальформаций головного мозга средних и больших размеров. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «ПОЛЕНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ», Санкт-Петербург, 2012. Стр. 212

24. Цейтлина М.А. и др. Протонная трехмерно-конформная радиохирургия артериовенозных мальформаций головного мозга. // Журнал «Вопросы нейрохирургии», 2013, № 4, т. 77, с. 43-50.
25. К. Ш. Восканян, Г.М. Арзуманян - Радиозащитное действие лазерного излучения с длиной волны 532нм // Радиационная биология, радиоэкология, т.36, вып.5, 1996, с. 731-733
26. Voskanyan K. et al. Laser device for the protection of biological objects from the damaging action of ionizing radiation // J. of Phys. Science and Application. 2012. № 6. P. 152–157;
27. Voskanyan K. et al. Reduction of radiation damage in mice after acute and prolonged irradiation with gamma rays by means of laser device // J. of Phys. Science and Application. 2014. № 4. P. 501–506
28. Восканян К.Ш. и др. Эффективность лазерного подавления радиационных поражений мышечной ткани в зависимости от интервала времени между облучениями // Медицинская Физика, № 4, 2015, ст.81-84
29. Belov O.V. et al. Neurochemical insights into the radiation protection of astronauts: distinction between low- and moderate-LET radiation components // Physica Medica. 2019. V. 57. P. 7–16
30. Peukert et al. Metallic nanoparticle radiosensitization of iob radiotherapy: a review // Physica Medica. 2018. V 47. P. 121-128

**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

Директор Лаборатории
ядерных проблем

В.А. Бедняков

Помощник директора лаборатории
по экономическим и финансовым вопросам

Г.А. Усова

Руководитель проекта

Г.В. Мицын