

АННОТАЦИЯ ПРОЕКТА
«Совершенствование методов, технологий, режимов планирования
и проведения лучевой терапии»
на период 2020-2022
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 онкологических больных на медицинских адронных пучках фазотрона ОИЯИ. Проект является продолжением исследований, начатых в ОИЯИ еще в 1967 году.

К настоящему времени в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ на базе ускорителя протонов на энергию 660 МэВ (фазотрона) создан и функционирует Медико-технический комплекс (МТК), на котором возможно проводить терапевтическое облучение пациентов с различными новообразованиями с использованием 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.

Открытие в декабре 1999 г. в г. Дубне специализированного радиологического отделения при МСЧ-9 обеспечило расширение клинических исследований по адронной терапии онкологических больных на медицинских пучках ОИЯИ. Так, в период с 2000 по апрель 2019 года курс протонной лучевой терапии на пучках фазотрона прошли 1287 пациентов с различными новообразованиями (в том числе и не российских граждан из стран-участниц ОИЯИ).

Предлагаемые в проекте на ближайшие 3 года работы являются логическим продолжением медико-биологических исследований, проводимых в течение ряда последних лет с сохранением основных целей исследований и состава участвующих институтов.

На сегодняшний день на протонных пучках в более чем 80 центрах во всем мире было пролечено около 200000 пациентов. 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 2020-2022 гг. 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 проводимой терапии.

Намечена широкая программа исследований в области радиобиологии, отвечающая наиболее востребованным запросам как клинической радиологии, так и та-

ким, как определение степени и механизмов влияния воздействия различных видов ионизирующего излучения на ЦНС животных.

В результате выполнения намеченной программы работ будут получены оценки эффективности протонной терапии для ряда злокачественных образований, выданы практические рекомендации по выбору оптимальных вариантов лучевой терапии онкологических больных и по дальнейшему развитию методов лучевой терапии с использованием пучков адронов, разработаны и апробированы новые средства, методики и схемы фракционирования облучения онкологических пациентов 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 проводятся 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 1287 пациентов.

Была реализована и в настоящее время применяется 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 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.

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 струк-

турам 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 можно 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.

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. Кроме того, задается количество полей облучения и их направления. По этим данным система планирования генерирует трехмерные модели очерченных структур.

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, который при реальном облучении формируется с помощью индивидуального коллиматора из сплава Вуда.

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.

Этап подготовки к облучению заканчивается изготовлением в мастерских МТК рассчитанных программой планирования индивидуальных фигурных коллиматоров и болюсов, 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.

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. 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.

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.

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 ВОНЦ 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 прошлого десятилетия 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 клиническому опыту по одной из многочисленных пролеченных в МТК нозологий, а именно артериовенозным мальформациям (АВМ) головного мозга, был проведен статистический анализ результатов лечения. 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.

На время проведения статистического анализа срок наблюдения превысил 2 года у 55 пациентов. Из этого числа с 6-ю пациентами была утеряна 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.

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.

За последние 3 года был также проведен статистический анализ по протонной терапии хордом и хондросарком основания черепа. Это редкие злокачественные опухоли, составляющие 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.

Основным методом лечения хордом и хондросарком 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 хордомами основания черепа составляет от 18 до 28 месяцев.

С 2002 по 2016 гг. протонная трехмерная конформная терапия была проведена 28 больным с хордомами и хондросаркомами основания черепа. Средний объем опухоли составил 42 см³ (3,9 см³-154 см³). 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 получала 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.

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 проведенному 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.

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 ряда последних 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/см² (патент на изобретение RU 2 330 695 С2). Полученные результаты были использованы при создании «Устройства для радиационной защиты биологических объектов в эксперименте» (патент на изобретение RU 2 428 228 С2). Затем было сконструировано новое устройство один запуск которого, также, как и в случае предыдущего изобретения, занимает всего несколько секунд, однако позволяет защитить площадь тела размером до 300 см² (патент на изобретение RU 2 515 405 С1).

Способ лазерной радиозащиты биологических объектов имеет ряд преимуществ по сравнению с различного рода химическими радиопротекторами – его можно использовать до, после, а также одновременно с воздействием ионизирующих излучений на биологические объекты; эффективность защитного воздействия не зависит от репарационного генотипа клеток и от линейной передачи энергии (ЛПЭ) ионизирующих излучений; не надо вводить в организм, можно использовать локально; не токсичен; оказывает не только защитное, но и терапевтическое воздействие. Кроме того, изготовленные нами лазерные устройства позволяют быстро и безошибочно облучить биологический объект нужной дозой лазерного излучения.

Вышеуказанные устройства по рекомендации врача и с согласия пациентов используются для защиты кожи радиочувствительных пациентов, проходящих курс лучевой терапии в Медико-техническом комплексе Лаборатории ядерных проблем.

Идея создания нового устройства для радиационной защиты биологических объектов с использованием лазерного модуля с длиной волны 532 нм обоснованно на полученных ранее результатах радиобиологических исследований. Было показано, что как предварительное, так и последующее лазерное облучение клеток бактерий лазерным излучением с длиной волны 532 нм уменьшают повреждающее действие α -частиц. Исследования по летальному и мутагенному действию лазерного излучения с длиной волны 532 нм также показали, что это излучение способно оказывать на клетки бактерий *E.coli* K-12 такое же биологическое воздействие, как и излучение с длиной волны 633 нм. Эти факты свидетельствуют в пользу предположения о том, что клеточные цитохромы, входящие в дыхательную систему клеток, могут являться первичными фоторецепторами при воздействии на них оптического из-

лучения видимого диапазона. Известно, что цитохром *C* вызывает апоптоз (запрограммированную клеточную гибель) при выходе из митохондрий в цитоплазму, и служит для усиления сигнального пути апоптоза, а также имеет ряд неапоптотических функций. Цитохромы играют также важную роль в обмене стероидов, желчных кислот, ненасыщенных жирных кислот, фенольных метаболитов, а также в нейтрализации ксенобиотиков (лекарств, ядов, наркотиков).

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.

В результате проведения исследований на клетках фибробластов будут получены количественные соотношения форм гибели фибробластов при действии только ионизирующего излучения, при комбинированном облучении лазером и ионизирующим излучением, а также при действии лазерного излучения в дозах, приводящих к летальному действию на клетки фибробластов мышей. Эти результаты представляют большой интерес для радиобиологии и фотобиологии. Данные исследований также помогут в понимании механизма радиозащитного действия лазерных излучений.

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.

В 2018–2019 гг. были выполнены работы по изучению нейрохимических показателей головного мозга и поведенческих реакций у крыс после воздействия ионов углерода, протонов, нейтронов и γ -квантов в дозе 1 Гр. Получена обобщённая карта структур мозга, в которых наблюдаются наиболее существенные изменения в метаболизме норадреналина, дофамина и серотонина после облучения. Показано, что нейрохимический ответ структур мозга на воздействие разных ионизирующих излучений различается и зависит от качества излучения. Обнаружены факты, свидетельствующие о гиперактивации компенсаторно-восстановительных механизмов, которые приводят к частичному восстановлению функций одних областей мозга и, вместе с тем, участвуют в формировании отдалённых эффектов облучения в других чувствительных к радиации областях. Получены данные о закономерностях нейрохимических изменений после воздействия излучения с низкими и умеренными значениями линейной передачи энергии. Показано, что увеличение ЛПЭ с относительно низких до умеренных значений приводит к различным нейрохимическим последствиям в зависимости от рассматриваемой структуры мозга. Предложена гипотеза о том, что гиперактивация нейрохимических механизмов при воздействии излучений с умеренной ЛПЭ сглаживает отклонения в метаболизме моноаминов на рассмотренных промежутках времени (30 и 90 суток) после облучения, но в последствии может приводить к отдалённым нарушениям функций мозга. Основываясь на полученных результатах, сделаны заключения о возможном вкладе наблюдаемых изменений в нарушение поведенческих функций у лабораторных животных.

В 2018–2019 годах реализуются совместные работы в рамках программы сотрудничества с ЮАР (iThemba LABS) по тематике «Нейрохимические исследования нейротрансмиттеров в тканях мозга после воздействия нейтронов, протонов и гамма-квантов». Работы по данной тематике ориентированы на исследование радиационных эффектов в центральной нервной системе — проблемы, которая является актуальной на протяжении последних десятилетий главным образом ввиду нарастающего применением ионизирующих излучений в терапии опухолей мозга и вопросов радиационной защиты космонавтов в длительных космических полетах за пределами магнитосферы Земли. Работы включает серию поведенческих и нейрохимических экспериментов с использованием лабораторных животных (крыс), облучаемых пучками протонов и нейтронов на установках iThemba LABS. Проект реализуется в тесном сотрудничестве с Южноафриканским советом по медицинским исследованиям (SARMC) и в конце 2018 года вступил в активную фазу.

За последние несколько десятилетий наблюдается значительный прогресс в лучевой терапии злокачественных опухолей головы и шеи. В то же время, высокие темпы современной жизни, незаинтересованность пациентов в пролонгированном (и экономически более затратном) лучевом лечении заставляют искать альтернативные пути решения проблемы, один из которых – гипофракционирование.

Проведенные нами исследования с использованием экстремального гипофракционирования (10 Гр один раз в неделю, по понедельникам, суммарная доза облучения 20 Гр) для облучения головы мышей показали, что выбранный нами вариант экстремального гипофракционирования может успешно заменить традиционное фракционирование, которое в основном применяется при проведении радиотерапии для лечения опухолей головного мозга. Использование данного вида фракционирования может привести к сокращению срока проведения радиотерапии, а также увеличить пропускную способность медицинских центров, проводящих радиотерапию. В связи с этим планируется продолжить исследование (на клетках фибробластов мышей и на мышах) возможности использования различных схем фракционирования при проведении лучевой терапии.

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.

Увеличение локального энерговыделения в опухоли достигается инкорпорированием в опухоль частиц с большим Z (53I, 64Gd, 78Pt, 79Au 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.

Вторичные частицы, генерируемые при столкновении протонов с наночастицами, можно визуализировать и определить, например, при помощи детектора Timerix-3. Развитие этого нового направления в проекте предполагается начать совместно с коллегами сразу из нескольких центров Росси, Румынии и Чехии.

6. Планируемые в проекте исследования и методические разработки

Основной целью проекта на период 2020-2022 гг. 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 проводимой терапии. Планируется также проведение работ, направленных на расширение круга локализаций, доступных для облучения на медицинских адронных пучках фазотрона.

В соответствии с современными нормами, существующими в сфере здравоохранения РФ, любое оборудование, используемое при лечении пациентов должно быть зарегистрировано (сертифицировано) соответствующим образом, даже если оно используется в научно-исследовательских целях. Процесс регистрации оборудования для протонной лучевой терапии МТК ОИЯИ является не простым делом, учитывая его специфику, и может занять 1 год и даже более. Тем не менее, он уже начался в 2019 году и будет продолжен в 2020. В любом случае, проведение клинических исследований можно будет возобновить только после получения всех разрешительных документов.

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.

В течение ближайших трех лет в рамках проекта предполагается провести следующие основные работы:

Клинические исследования:

- Продолжить клинические исследования по протонной терапии различных новообразований на пучках фазотрона ОИЯИ в процедурной кабине № 1 (после получения всех разрешительных документов от Минздрава РФ).
- Провести статистический анализ результатов клинических исследований на протонном пучке по облучению пациентов с различными диагнозами.

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.
- Продолжатся работы по расширению функциональных возможностей разрабатываемой в МТК трехмерной программы планирования конформной протонной радиотерапии и по ее клинической апробации в сеансах облучения.

Дозиметрия и микродозиметрия терапевтических адронных пучков:

- Будут продолжены работы по измерениям спектров ЛПЭ клинического протонного пучка фазотрона ЛЯП с использованием кремниевых детекторов Liulin и Medipix.
- 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:

- Продолжение исследований по определению форм гибели клеток фибробластов в зависимости от дозы облучения ионизирующими излучениями. Исследование летального воздействия лазерного излучения с длиной волны 532 нм на выживаемость клеток фибробластов. С целью выяснения механизма радиозащитного действия лазерных излучений (633 нм и 532 нм) на биологические объекты определить соотношение форм гибели после воздействия ионизирующим излучением, а также после комбинированного воздействия ионизирующим излучением и лазерным излучением.
- Изучение эффектов повышения цитотоксического действия лучевой терапии в присутствии металлических наночастиц в клетках млекопитающих. Установление характеристик излучения, создаваемого во время лучевой терапии (с наночастицами и без наночастиц) внутри клеток. Эти параметры могут быть рассчитаны с высокой степенью точности на основе измерений при помощи детектора Timerix-3. 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.
- Исследование закономерностей и механизмов возникновения функциональных и нейрохимических нарушений в центральной нервной системе при действии излучений с разными величинами линейной передачи энергии. Получение сравнительных данных о закономерностях индукции функциональных нарушений в работе структур мозга при действии редко и плотно ионизирующих излучений, используемых в терапии онкологических заболеваний. Поиск и исследование препаратов, обладающих нейропротекторным действием при воздействии ионизирующих излучений разного качества.

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 онкологических больных 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»

2020 год

1. Продолжение клинических исследований по протонной терапии различных новообразований на пучках фазотрона ОИЯИ в процедурной кабине № 1 (при условии получения всех разрешительных документов от Минздрава РФ).
2. Проведение статистического анализа результатов клинических исследований на протонном пучке по облучению пациентов с различными диагнозами.
3. Испытания прототипа многолепесткового коллиматора на точность позиционирования пластин. Проверка работоспособности электронных блоков управления коллиматором. Создание тестового программного обеспечения для автоматического выставления апертур. Экспериментальная проверка на протонном пучке. Устранение выявленных неполадок.
4. Разработка проекта компьютеризированной системы контроля отпуска дозы. Разработка тестового блока системы автоматического контроля отпуска дозы на базе МК Ардуино. Испытания блока, выявления неполадок в работе.
5. Продолжение работ по расширению функциональных возможностей разрабатываемой в МТК трехмерной программы планирования конформной протонной радиотерапии и по ее клинической апробации в сеансах облучения.
6. Дозиметрическая калибровка протонного пучка фазотрона ЛЯП ОИЯИ и гамма-аппарата РОКУС-М совместно с ИЯФ ЧР, Прага.
7. Измерения дозы облучения за пределами протонных пучков, сформированных пассивным способом с применением коллиматоров, дополнительных замедлителей и гребенчатых фильтров на протонном пучке фазотрона ЛЯП ОИЯИ и с помощью активного сканирующего пучка, сформированного с использованием гантри в центре протонной терапии в Праге.
8. Измерения спектров ЛПЭ протонных пучков детекторами Liulin и MEDIPIX.
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. Продолжение исследований по определению форм гибели клеток фибробластов в зависимости от дозы облучения ионизирующими излучениями.
11. Исследование механизмов возникновения функциональных и нейрохимических нарушений в центральной нервной системе при действии излучений с разной линейной передачей энергии. Изучение нейрохимических и поведенческих эффектов после воздействия ионизирующих излучений, широко используемых в лучевой терапии в наземных экспериментах по моделированию биологического действия космической радиации. Изучение влияния излучений с различной ЛПЭ на функции рецепторов глутамата и ГАМК.
12. Освоение новых методов оценки эффективности цитотоксического действия наночастиц на опухолевые клетки. Эффекты будут оцениваться с использованием различных методов микроскопии (оптическая микроскопия и флуоресцентная микроскопия).

2021 год

1. Продолжение клинических исследований по протонной терапии различных новообразований на пучках фазотрона ОИЯИ в процедурной кабине № 1 (при условии получения всех разрешительных документов от Минздрава РФ).
2. Проведение статистического анализа результатов клинических исследований на протонном пучке по облучению пациентов с различными диагнозами.
3. Проектирование и создание лучевого стенда для отработки методик динамической конформной протонной лучевой терапии с компоновкой многолепесткового коллиматора и замедлителя переменной толщины. Разработка программного обеспечения для управления системой коллиматор-замедлитель.
4. Разработка электронных устройств для системы автоматического контроля отпуска дозы, изготовление, апробация.
5. Разработка и реализация алгоритмов работы трехмерной программы планирования конформной протонной радиотерапии для методики динамического облучения глубоко расположенных мишеней широким однородным пучком.
6. Дозиметрическая калибровка протонного пучка фазотрона ЛЯП ОИЯИ и гамма-аппарата РОКУС-М совместно с ИЯФ ЧР, Прага.
7. Измерения спектров ЛПЭ протонных пучков детекторами Liulin и MEDPIX.
8. Измерение фоновых условий в кабине для проведения протонной терапии.
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. Исследование летального воздействия лазерного излучения с длиной волны 532 нм на выживаемость клеток фибробластов.
11. Получение интегральной оценки состояния ЦНС при воздействии разных видов ионизирующих излучений на основе комплексного анализа нейрохимических показателей головного мозга и поведенческих характеристик лабораторных животных. Поиск и исследование препаратов, обладающих нейропротекторным действием в отношении радиационно-индуцированных эффектов в центральной нервной системе. Исследование дозовых зависимостей функционального ответа головного мозга при различных комбинациях радиационного фактора и фармацевтических препаратов. Исследование молекулярных механизмов радиационного воздействия на культурах нейроподобных клеток.
12. Комбинированное облучение γ -лучами и протонным пучком опухолевых клеток с металлическими наночастицами. Выявление эффективных комбинаций и различий в радиобиологическом действии γ -лучей, протонных пучков и металлических наночастиц.

2022 год

1. Продолжение клинических исследований по протонной терапии различных новообразований на пучках фазотрона ОИЯИ в процедурной кабине № 1 (при условии получения всех разрешительных документов от Минздрава РФ).
2. Проведение статистического анализа результатов клинических исследований на протонном пучке по облучению пациентов с различными диагнозами.
3. Апробация механических и электронных узлов системы коллиматор-замедлитель. Проверка работоспособности программного обеспечения. Выявления технических, электронных и программных неполадок и их устранение. Экспериментальное облучение фантома методом динамической протонной лучевой терапии.
4. Разработка проекта трехмерного анализатора дозного поля. Выбор элементов системы, закупка необходимого оборудования.

5. Завершение разработки и реализации алгоритмов работы трехмерной программы планирования конформной протонной радиотерапии для методики динамического облучения глубоко расположенных мишеней широким однородным пучком. Испытания и доработка программы.
6. Дозиметрическая калибровка протонного пучка фазотрона ЛЯП ОИЯИ и гамма-аппарата РОКУС-М совместно с ИЯФ ЧР, Прага.
7. Измерения спектров ЛПЭ протонных пучков детекторами Liulin и MEDIPIX.
8. 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.
9. С целью выяснения механизма радиозащитного действия лазерных излучений (633 нм и 532 нм) на биологические объекты предполагается исследовать соотношение форм гибели клеток после воздействия ионизирующего излучения, а также после комбинированного воздействия ионизирующим излучением и лазерным излучением.
10. Установление закономерностей индукции функциональных нарушений в работе структур головного мозга при действии ионизирующих излучений, используемых в лучевой терапии. Применение методов компьютерного моделирования к анализу результатов экспериментальных исследований о воздействии ионизирующих излучений на центральную нервную систему. Установление закономерностей влияния разных доз фармацевтических препаратов, обладающих нейропротекторным действием при облучении; формулирование концепций их практического применения с целью минимизировать негативное влияние радиации при лучевой терапии и для радиационной защиты космонавтов в дальних космических полетах.
11. Определение «фактора изменения дозы», а также предельно допустимых концентраций наночастиц для достижения цитотоксического эффекта в опухолевых клетках. Анализ особенностей инактивации нормальных и опухолевых клеток млекопитающих, индуцированных ионизирующим излучением с различными физическими характеристиками, а также в комбинации с облучением присутствия металлических наночастиц.

**Предлагаемый план-график и необходимые ресурсы
для осуществления проекта
«Совершенствование методов, технологий, режимов планирования и проведения
лучевой терапии»
на 2020-2022 гг.**

Наименование узлов и систем установки, ресурсов, источников финансирования	Стоимость узлов (тыс. долл.); потребность в ресурсах	Предложения по распреде- лению финансирования и ресурсов		
		I г.	II г.	III г.
<u>Основные узлы и оборудование</u>				
1. Материалы и оборудование для проведения протонной терапии	21	7	7	7
2. Дозиметрическое оборудова- ние	12	4	4	4
3. Материалы и оборудование для радиобиологических ис- следований	12	4	4	4
<u>Необходимые ресурсы (нормо/час)</u>				
Фазотрон ЛЯП ОИЯИ	2700	900	900	900
Опытное производство ЛЯП	500	500		
<u>Источники финансирования Бюджетные</u>				
Затраты из бюджета в том чис- ле инвалютные средства	45	15	15	15
<u>Внебюджетные</u>				
Средства по договорам и грантам	0	0	0	0

Руководители проекта

Г.В. Мицын

К.Ш. Восканян

Смета затрат по проекту
«Совершенствование методов, технологий, режимов планирования и проведения
лучевой терапии»
на 2020-2022 гг.

NN пп	Наименование статей затрат	Полная стоимость	1 год	2 год	3 год
	Прямые расходы на Проект				
1.	Ускоритель фазотрон	час.	900	900	900
2.	Опытное производство ЛЯП	нормо-час	500		
3.	Материалы	долл.	5000	5000	5000
4.	Оборудование	долл.	10000	10000	10000
5.	Командировочные расходы, в т.ч. а) в страны нерублевой зоны б) в города стран рублевой зоны в) по протоколам	долл.	10000	10000	10000
	Итого по прямым расходам:	75000	25000	25000	25000

Руководители проекта

Г.В. Мицын

К.Ш. Восканян