В.А. Климанов[1,2], Ж.Ж. Галяутдинова[2], М.В. Забелин[2] *

ПРОТОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Klimanov Vladimir[1, 2], Galjautdinova Janna[2], ZabelinMaksim[2]

Proton Radiotherapy: Current Status and Future Perspective

Ключевые слова: *лучевая терапия, циклотрон, синхротрон, протоны, фотоны, относительная биологическая эффективность, методы расчета дозы, тонкий луч*

Key words: radiation therapy, cyclotron, synchrotron, protons, photons, relative biological effectiveness, methods for dose calculating, a pencil beam

1. Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва,
2. Федеральный медицинский биофизический центр им А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва.

[1]NRNU MEPhI, Moscow
[2] SRC FMBC – A.I. Burnasyan, Moscow

В.А. Климанов – проф. НИЯУ МИФИ, в.н.с. ФМБЦ, д.ф-м.н., проф.

Ж.Ж. Галяутдинова – зав. лабораторией ФМБЦ

М.В. Забелин – зав. кафедрой Института последипломного профессионального образования ФМБЦ

Климанов Владимир Александрович, 125080, Москва, ул. Алабяна, д.10, кв. 224
Тел. 8-499-198-08-62, моб. 8-906-036-77-69, E-mail: vaklimanov@mail.ru

* Статья опубликована в журнале "Медицинская физика", 2017, № 2(74), С. 89–121.
Представлена на сайте журнала "Медицинская радиология и радиационная безопасность"
в рубрике "Книги, Сборники, Статьи" с разрешения авторов статьи.
Сайт журнала "Медицинская радиология и радиационная безопасность": http://www.medradiol.ru

РЕФЕРАТ

Приведен аналитический обзор современного состояния протонной терапии в мире и в России и перспективных разработок в области ускорительной техники, технологий доставки дозы к мишени, методов расчета дозы, относительной биологической эффективности протонного облучения, клинических показаний, стоимости протонной терапии и др. Дано краткое описание особенностей взаимодействия протонов с веществом, которое используется для объяснения отличительных особенностей протонной терапии по сравнению с другими способами лучевого лечения.

ABSTRACT

The work represents an analytical review of current status of proton therapy in the world and in Russia and advanced developments in the field of accelerator technology, dose delivery technology to target, methods of dose calculating, relative biological effectiveness of proton irradiation, clinical preferences, the cost of proton therapy, etc. The main sections of the article are preceded by a brief description of the interactions of protons with the matter, which is then used to explain the distinctive features of proton therapy compared with other options of radiation treatment.

1. Введение

История протонной лучевой терапии (ПЛТ), как известно, началась в 1946 году, когда Р. Вильсон опубликовал статью [1], в которой предложил и обосновал преимущества облучения опухолей, глубоко расположенных в теле человека, пучками ускоренных протонов. В 1954 г. первый пациент был пролечен в *LBL* (США) [2]. Но дальнейший прогресс в клиническом применении протонов был не очень быстр по сравнению, например, с развитием фотонной терапии пучками с модулированной интенсивностью (*IMRT*). Причиной являлись технические трудности, стоимость лечения и недостаток данных, свидетельствующих о преимуществах протонов по показателям стоимость/эффективность и стоимость/конкурентоспособность. Тем временем физики и медики, главным образом в США, СССР и Швеции, вели разносторонние научные исследования по разработке новой технологии, аппаратуры и методик ПЛТ. Новая эра ПЛТ началась в 1990 г. с вводом в эксплуатацию первого специализированного центра протонной терапии в Лома Линда (США). Серьезные успехи, достигнутые в этом центре в лечении онкологических заболеваний, послужили толчком к активному развитию и внедрению в клиническую практику ПЛТ во многих развитых странах мира. Сегодня в мире действуют уже 48 центров ПЛТ и еще несколько десятков строятся или проектируются.К концу 2014 года с помощью ПЛТ были пролечены более 130 тысяч пациентов, в том числе 15000 в 2014 г. [3].

Одно время лечение протонами развивалась очень успешно и в СССР. Россия была третьей страной, где в 1968 г. получил лечение протонами первый пациент. В нескольких научных центрах (ИТЭФ г. Москва, ОИЯИ г. Дубна, РНЦРХТ г. Гатчина) были созданы на базе действующих протонных ускорителей медицинские пучки, на которых к 1990 г. получили лечение 2553пациента, что составило в то время 29 % от общемирового опыта (данные В.С. Хорошкова).Однако в годы перестройки отсутствие финансирования привело к существенному замедлению и даже частичному прекращению и исследований, и клинического применения протоно. К 2011 г. вклад России в общемировой опыт составлял уже только 4 % (4320 пациентов).В результате Россия потеряла свои позиции в этой области, долгие годы в стране не было построено ни одного специализированного центра ПЛТ. Однако в настоящее время неутешительная ситуация начинает меняться.

По государственной целевой программе «Создание федеральных центров медицинских радиологических технологий» в рамках исполнения поручения Президента РФ в 2010 г. в Димитровграде было начато строительство центра медицинской радиологии (рис. 1). В состав центра входят более двадцати корпусов, среди которых и центр ПЛТ на базе изохронного циклотрона CYCLONE–235 производства фирмы *IBA* (Бельгия), усовершенствованного в ОИЯИ (г. Дубна)и называемого теперь С235-V3. В результате модернизации улучшены эффективность ускорения и вывод пучка, что позволило формировать в С235-V3 пучки протонов с током около 1 мкА. Это открывает возможность реализации с помощью данного ускорителя новых технологий ПЛТ, связанных с синхронизацией облучения и движения органов, а также с применением модулированных по интенсивности пучков.

В центре протонной терапии будут четыре кабинета, три из них для облучения пациентов протонами, причем два кабинета будут с гантри, один кабинет с горизонтальным пучком и один кабинет для симяции укладки пациентов. Пуск центра планируется в середине 2017 г, а в начале 2018 г. он примет первых пациентов.

Рис. 1. Федеральный центр медицинской радиологии в Димитровграде (проект) с центром протонной терапии

Серьезными успехами отмечены два последние года у ЗАО «ПРОТОМ», возглавляемого чл-корр.РАН В.Е. Балакиным. Этот коллектив построил в г. Протвино медицинский корпус с компактным протонным синхротроном на 300 МэВ собственной новаторской разработки (рис. 2). В ноябре 2015 г. ЗАО «ПРОТОМ» получило разрешение Минздрава для облучения головы и шеи на этом ускорители и радиационные онкологи из МРНЦ им. А.Ф. Цыба (г. Обнинск) уже начали лечение пациентов. В Обнинске закончено строительство еще одного протонного ускорителя ЗАО «Протом» для лечения онкологических заболеваний.

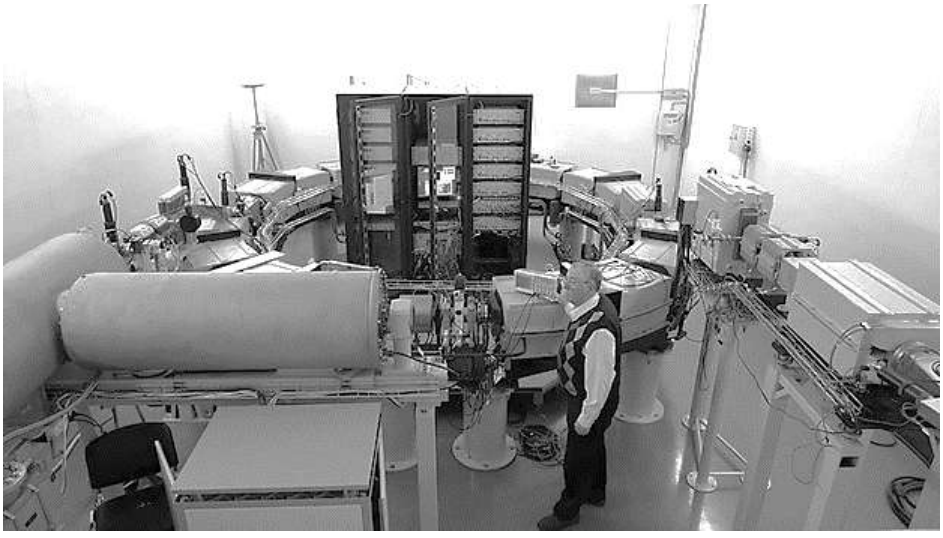

Рис. 2. Компактный протонный синхротрон ЗАО «Протом»

Основная причина громадного интереса к протонной терапии заключается в существенно более благоприятных для успешного лечения дозовых распределениях, которые создают в теле пациентов пучки протонов по сравнению с самыми продвинутыми технологиями фотонной, электронной и нейтронной терапии. Эти распределения

отличаются высокой конформностью по отношению к мишени, большим щажением нормальных тканей и критических органов и, соответственно, в два-три раза меньшей интегральной дозой. Отмеченные качества ПЛТ являются следствием особенностей взаимодействия протонов с веществом, поэтому кратко остановимся на этом вопросе.

2. Взаимодействие протонов с веществом

Энергия протонов, используемых для лучевой терапии, доходит до 300 МэВ, в то время как энергия массы покоя протонов равняетсяm_pc^2 = 938,27 МэВ. Откуда следует, что протоны, применяемые для терапии, относятся в значительной степени к релятивистским частицам. Полная энергия E таких протонов равняется сумме кинетической энергии Tи энергии массы покоя:

$$E = T + mc^2. \quad (1)$$

Степень релятивизма определяется близостью к единице величины $\beta = v/c$, где v и c – скорость протона и света соответственно.

В отличие от фотонов и нейтроновпротоны являются заряженными частицами, а в отличие от электронов их масса покояво много раз больше массы покоя электронов (почти в 2000), что во многом определяет особенности дозовых распределений, создаваемых протонами. Основным видом их взаимодействия с веществом служит кулоновскоерассеяние на электронах и ядрахатомов, ядерные реакциии испускание тормозного излучения, но последним в диапазоне энергий ПЛТ можно пренебречь. Из-за большой массы протоны при кулоновском рассеянии на электронах практически не отклоняются от направления своего движения. Другая ситуация имеет место при рассеянии на ядрах атомов, но такие взаимодействия происходят значительно реже. Неупругие ядерные реакциимежду протонами и ядрами атомов тоже относительно редкие, но они оказывают большое влияние на судьбу конкретного протона. При ядерной реакции налетающий протон проникает внутрь ядра, после чего такое составное ядро может испустить протон, дейтон, тритон или тяжелый ион или один, или несколько нейтронов. В табл. 1 суммированы основные типы взаимодействия протонов с веществом.

Таблица 1

Типы взаимодействия протонов с веществом, испускаемые при взаимодействии частицы и их дозиметрическое проявление [4]

Тип взаимодействия	Мишень взаимодействия	Основные продукты взаимодействия	Влияние на первичный протон	Дозиметрическое проявление
Неупругое кулоновское рассеяние	Электроны атома	Первичныйпротон. электроны	Квази-непрерывные потери энергии	Потери энергии, определяющие пробег в веществе
Упругое кулоновское рассеяние	Электроны атома	Первичный протон, ядро отдачи	Изменение траектории	Определение остроты поперечной полутени
Неупругие ядерные реакции	Ядра атомов	Вторичные протоны, тяжелые ионы, нейтроны и фотоны	Удаление протона из пучка	Уменьшение первичного флюенса протонов, генерация нейтронов и фотонов *invivo*

Скорость потери энергии заряженными частицами принято описывать через понятия массовой тормозной способности (S/ρ) и линейной тормозной способности (S). Последняя

определяется как отношение потери энергии *dE* к длине участка пути в веществе*dx*, на котором протон теряет эту энергию. Соответственно,

$$\frac{s}{\rho} = -\frac{dE}{\rho dx}, \quad (2)$$

где ρ –массовая плотность вещества.

Полные потери энергии протоном при прохождении пути *dx* в веществе с плотностью ρ и атомным весом *A* в результате взаимодействия с электронами описываются формулой Бете – Блоха (ФББ):

$$\frac{s}{\rho} = \frac{kZ}{2m_e v^2 A}\left[\ln\left(\frac{2m_e v^2}{E_I}\right) + a_{Barkas} + a_{shell}\right], \quad (3)$$

где E_I – средний ионизационный потенциал атома/молекулы; *Z*– атомный зарядовый номер; *v* – скорость протона; $k = 8\cdot\pi\cdot q^2\cdot e^4$; *e* – заряд электрона; *q*– заряд протона; a_{Barcas} – поправка Баркаса (поправка на влияние эффекта плотности); a_{shell} – поправка на влияние эффекта связи электрона на оболочке.

Хорошим приближением для определения значенийs/ρслужит эмпирическая формула:

$$\frac{s}{\rho} = -\frac{dE}{\rho dx} \approx -\frac{E^{1-p}}{\rho\cdot\alpha\cdot p}, \quad (4)$$

где α – зависящая от материала константа; *E* – энергия протонов; *p*– медленно изменяющаяся константа, учитывающая зависимость s/ρот энергии протонов. Более точное решение (3) показывает, что потери энергии протоном обратно пропорциональны квадрату скорости ($1/v^2$и $1/\beta^2$ для релятивистского случая).

Траектория протонов в веществе в большинстве случаев близка к прямой линии. В среднем длина пути почти равна проекции траектории на первоначальное направление перемещения протона, называемой обычно пробегом. Для определения размера пробега *R* часто используют одномерное приближение и предположение о непрерывном характере потери энергии протоном (приближение непрерывного замедления). Тогда значение *R*равно:

$$R(E) = \int_0^E \left(\frac{dE'}{dx}\right)^{-1}\cdot dE', \quad (5)$$

На рис. 3 показаны зависимости массовой тормозной способности и пробега протонов от их кинетической энергии. Как видно из рис. 3 значения s/ρв области низких энергий на порядки превышают значения s/ρв области сотни МэВ. Эта особенность зависимости s/ρот энергии и является причиной появления пика Брэгга в конце пробега протонов.

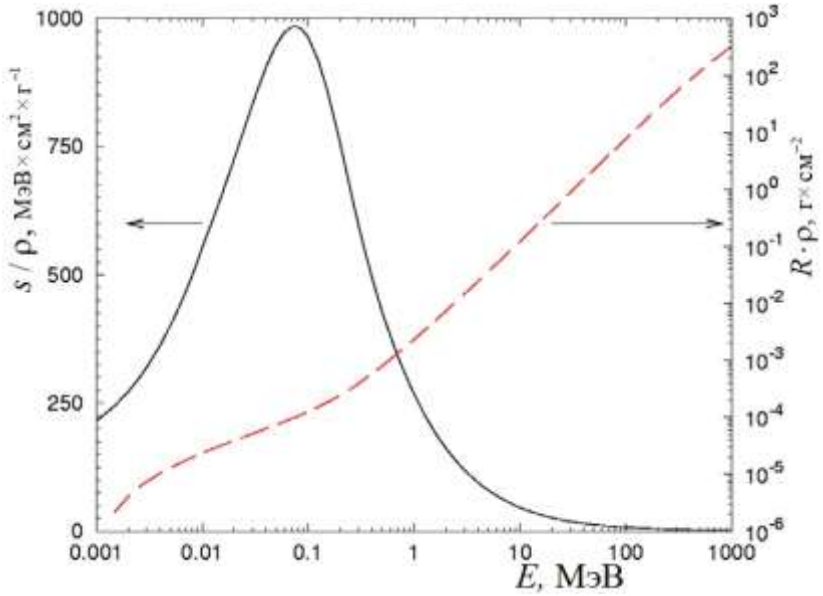

Рис. 3. Зависимость массовой тормозной способности (—) и массового пробега (- -) от энергии протонов. Значения пробегов определены в приближении непрерывного замедления (адаптировано из [4])

Нарис. 4показана кривая глубинной зависимостифлюенса протоновдлямононаправленного моноэнергетическогоисточника в водной средев геометрии широкого пучка. На кривой выделяются два характерных участка. На первом участке происходит относительно медленное уменьшение флюенса из-за выбывания первичных протонов из пучка за счет ядерных реакцийи уменьшение энергии протонов из-за кулоновского взаимодействия. Второй участок, если бы все протоны теряли энергию одинаковым образом, представлял бы вертикальную линию. Однако из-за флюктуаций в потере энергии и отклонений протонов от первоначального направления движения имеет место непрерывное распределение протонов по пробегам (страглинг пробегов), поэтому вводится понятие среднего пробега, соответствующего 50 % ослаблению флюенса на этом участке. На практике для определения пробега протонов в разных средах используется простое, но достаточно точное аппроксимационное аналитическое выражение:

$$R(E) = \alpha E^p, \qquad (6)$$

где α и pимеют тот же смысл, что и в формуле (2). Для воды в работе [5] на основе аппроксимации данных *ICRU* [6] получены следующие значения: α = 2.2 и p =1.77.

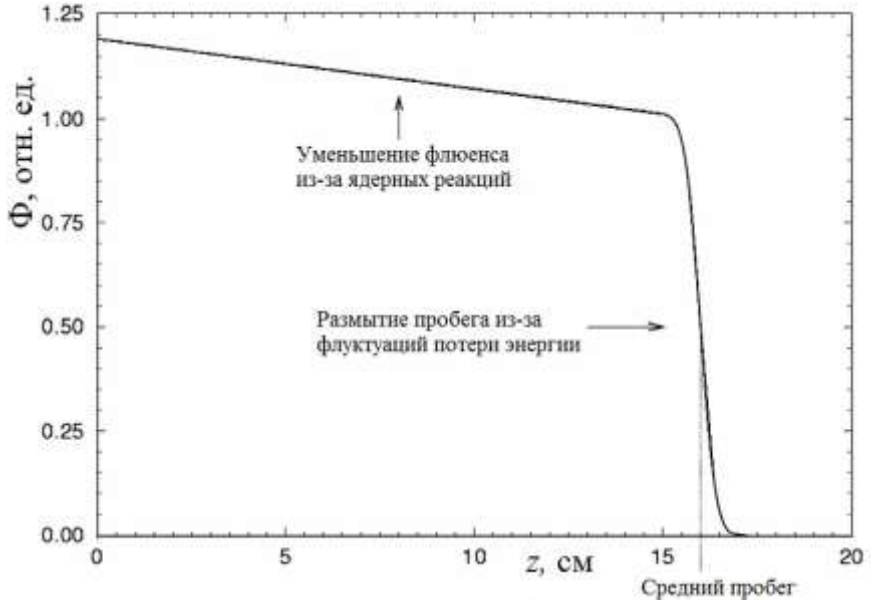

Рис. 4. Типичная глубинная зависимость флюенса протонов в воде в геометрии широкого пучка для мононаправленного моноэнергетического источника.

Отметим, что для воды и мягких тканей вероятность ядерных реакций существенно меньше вероятности ионизационных взаимодействий протонов. Так,при начальной энергии протонов 50 МэВ для воды она составляет ~ 5 % от вероятности кулоновского взаимодействия с электронами, а для 200 МэВ становится меньше 1 %. Поэтому иногда ядерные реакции рассматриваются как поправка к электромагнитным взаимодействиям.Максимальная кинетическая энергия электронов, получаемая ими при взаимодействии с протонами, определяется из формулы:

$$T_e^{\max} = \frac{2m_e\beta^2\gamma^2}{1+2\gamma m_e/m_p+(m_e/m_p)^2}, \qquad (7)$$

где m_eиm_p – массы покоя электрона и протона соответственно в энергетических единицах;γ – релятивистский параметр, равный $(T_p + m_p)/ m_p$; T_p– кинетическая энергия протона.

Для протонов с энергией 200 МэВ максимальная энергия электронов согласно (7) равна 0,5 МэВ. Пробег таких электронов в воде (ткани) меньше 2 мм, большая же часть электронов после неупругого рассеяния протонов имеет значительно меньшую энергию и, следовательно, меньший пробег в воде. Поэтому обычно в расчетах дозы полагают, что при неупругом рассеянии протонов на электронах происходит локальное поглощение энергии в точке взаимодействия.В тоже время при ядерных реакциях протонов с ядрами образуютсявторичные протоны, дейтоны, тритоны и другие ионы, а также нейтроны и фотоны (табл. 1). Вклад в дозу вторичных протонов достигает 10 %, суммарный вклад остальных ионов меньше 1 % и их энергия поглощается локально. Однако нейтроны и фотоны могут унести свою энергию далеко от точки образования, поэтому их перенос требует индивидуального расчета.

Электромагнитное упругое взаимодействие с ядрами атомов служит основной причиной рассеяния протонов. В результате актов рассеяния протоны отклоняются от направления первоначального движения. Угловое распределение таких частиц описывается известной формулой Резерфорда для дифференциального сечения упругого рассеяния:

$$\sigma_{el}(T_p,\theta_s) = \frac{(Z_pZ_{nuc})^2}{4} r_e^2 \left(\frac{m_ec^2}{T_p}\right)^2 \left(\frac{m_p+m_{nuc}}{m_{nuc}}\right)^2 \frac{1}{(1+2\eta-\cos\theta_s)^2}, \qquad (8)$$

где m_{nuc} и Z_{nuc} – масса и заряд ядра соответственно; Z_p –заряд протона; η – параметр экранирования; θ_s – угол рассеяния протона.

Как видно из формулы (8), рассеяние протонов происходит в подавляющем большинстве случаев на малые углы, поэтому для отклонения протона от первоначального направления на заметный угол требуется большое число взаимодействий. Общая теория, описывающая многократное рассеяние, известна как теория Мольера. Распределение Мольера включает несколько членов, первый из которых имеет форму гауссиана. При практических расчетах часто ограничиваются учетом только первого члена. Это приводит к приближению малых углов и распределению Гаусса:

$$f(\theta)d\theta = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\theta_0^2}\exp\left[-\left(\frac{\theta_{plane}}{2\theta_0}\right)^2\right]d\theta, \qquad (9)$$

где θ_o – средний квадрат проекции угла рассеяния на плоскость θ_{plane}^{rms} , который равен $(1/\sqrt{2})\theta_{space}^{rms}$. На практикедля расчета θ_0 большее распространение получила эмпирическаяформула Хайленда[7]:

$$\theta_0 \approx \frac{14.1}{\beta^2 (E + m_p c^2)} \sqrt{\frac{t}{L_R}} \left[1 + \frac{1}{9} \log_{10} \left(\frac{t}{L_R} \right) \right], \text{ рад} \qquad (10)$$

где t – толщина среды; L_R – радиационная длина материала, для оценки которой в [7] рекомендуется формула:

$$L_R \propto \frac{A}{NZ(Z+1)} \log_{10}(183 \cdot Z^{-1/3}), \quad (11)$$

где N – число Авогадро, Zи A – атомный номер и атомный вес материала соответственно. Отклонения относительно x- и y-направлений для небольших углов являются независимыми и имеющими одинаковое распределение, поэтому возможна следующая аппроксимация: $\theta^2_{space} \approx \theta^2_{plane,x} + \theta^2_{plane,y}$.

3. Пик Брэгга

Особое внимание, которым пользуется в настоящее время протонная терапия, она обязана замечательной особенности глубинной зависимости дозового распределения. Типичный вариант этого распределения в сравнении с распределениями для других видов излучений для широкого моноэнергетического пучка в воде показан на рис. 5.

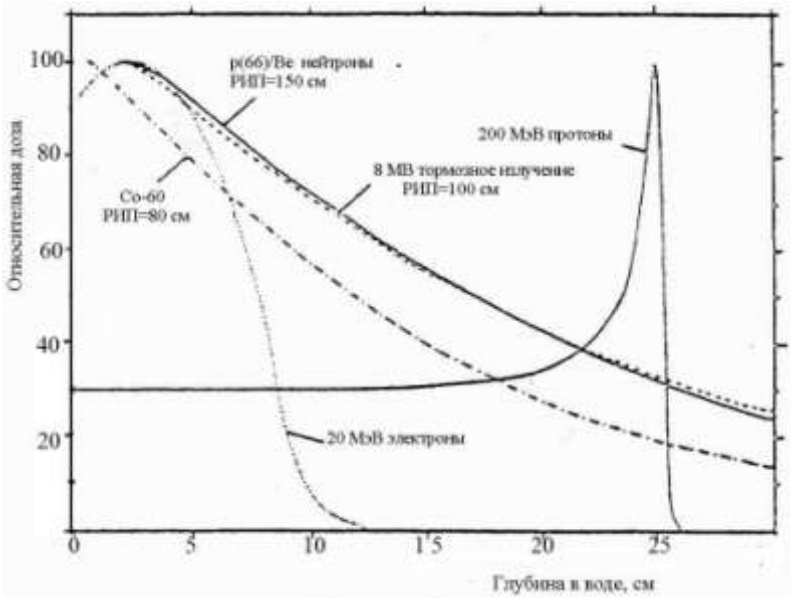

Рис. 5. Глубинное распределение поглощенной дозы в воде для разных видов ионизирующего излучения

Из рис. 5 видно, что в глубинном распределении резко выделяются два участка. На первом участке дозаотносительно небольшая и медленно увеличивается с увеличением глубины проникновения (область низкой дозы – ОНД), второй участок представляет собой пик (пик Брэгга или область высокой дозы – ОВД), значение дозы в котором более чем в двое превышает значение дозы на первом участке. Положение, форма и амплитуда пика обусловлена формой энергетической зависимости s/ρ (рис.1) и зависят от энергии протонов, степени моноэнергетичностипучка, поперечных размеров пучка, сечения ядерных взаимодействий и флуктуации пробегов протонов. К сожалению ширина пика для моноэнергетических протонов невелика.Она примерно равна корню квадратному из страглинга пробегов и дисперсии энергетического размытия пучка.

Для увеличения ширины ОВД (для соответствия размерам опухоли по глубине) необходима модификация спектра пучка от моноэнергетического к непрерывному. При этоммаксимальная энергия в спектре определяет отдаленную границу ОВД, а минимальная энергия − ширину ОВД, т.е. положение ближней границы ОВД. Результирующее распределение представляет собой суперпозицию глубинных распределений дозы для протонов разных энергий. Область ОВД в англоязычной

литературе принято называть *SOBR* (spread-out-Braggpeak). Пример такой суперпозиции приведен на рис. 6.

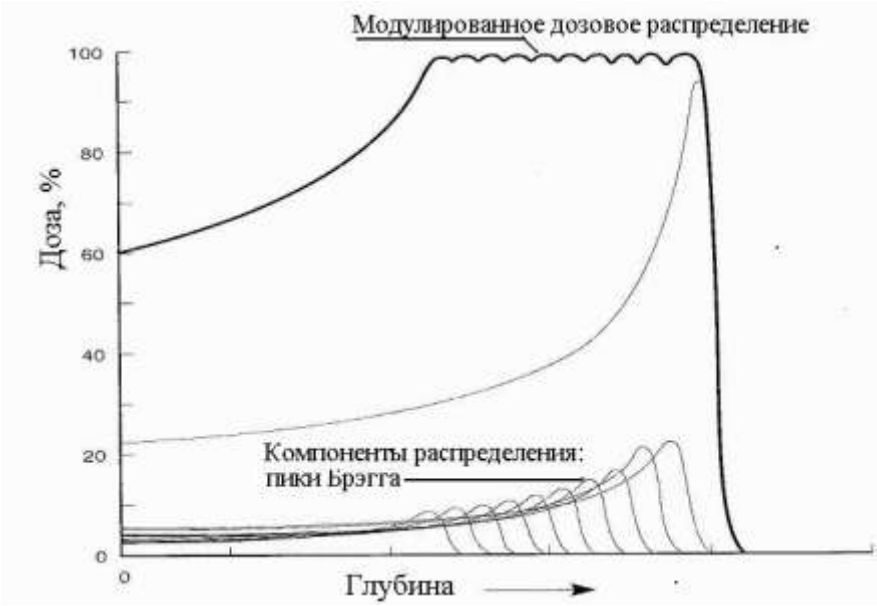

Рис. 6. Глубинное распределение дозы, создаваемое в воде модулированным по спектру пучком протонов. Тонкие линии представляют компоненты суммарного распределения

Форма кривой глубинной зависимости дозы существенно отличается от таковой для моноэнергетических протонов. Доза в ОНД теперь ненамного меньше дозы в ОВД и довольно быстро возрастает с увеличением глубины.

Для узких пучков сильноевлияние на форму кривой Боказывает размытие пучка и выход протонов из пучка вследствие кулоновского рассеяния на ядрах, а также уменьшениефлюенса вследствие ядерных реакций. Влияние этих факторовдля пучков малых поперечных размеровпоказано на рис. 7, из которого видно, что, хотя пик Б для узких пучков сохраняется, значение дозы в нем может оказаться даже меньше, чем в начальной части пробега.

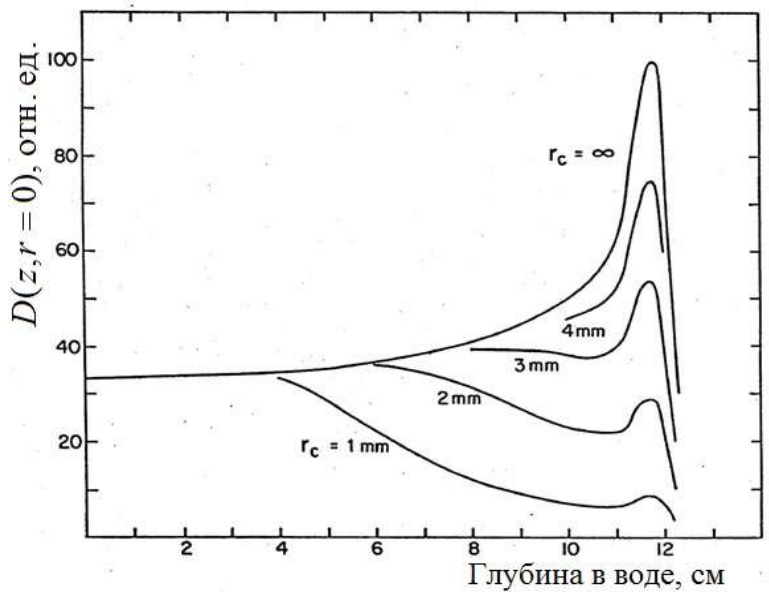

Рис. 7. Глубинная зависимость дозы на оси мононаправленных узких пучков протонов разного радиуса [8]

Отметим, что несмотря на все изменения формы глубинных кривых суперпозиционное распределение сохраняет очень ценную для лучевой терапии особенность, а именно

быстрый спад дозы почти до нуля за дальней границей ОВД. Эта особенность имеет решающее значение при сравнении дозовых распределений, создаваемых пучками фотонов и протонов при облучении опухоли с разных направлений. Пример такого сравнения при облучении мишени двумя встречными пучкамифотонов и протоновпоказан на рис. 8. Пример ярко иллюстрирует преимущество протонов перед фотонами с точки зрения уменьшения облучения нормальных тканей, прилегающих к опухоли.

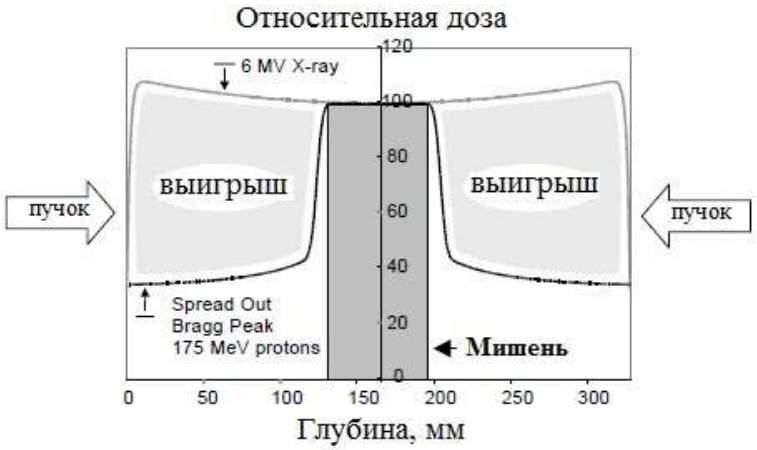

Рис. 8. Сравнение дозовых распределений в водном фантоме, создаваемых круглыми встречными пучками (диаметр = 7 см) тормозных фотонов6 МВ и протонов 175 МэВ (адаптировано из [9])

4. Ускорители протонов и гантридля лучевой терапии

Детальный анализ характеристик, достоинств и недостатков различных ускорителей, применяемых в настоящее время для протонной терапии выполнен в работе [10], поэтому коснемся этого вопроса кратко.

Ускорители протонов, предназначенные для лучевой терапии, должны иметь энергию пучка, изменяющуюся в диапазоне от ~50до 250МэВ, чтобы было возможно облучение как глубоко, так и близко расположенных к поверхности опухолей. Для ускорения протонов в центрах ПЛТ можно использовать линейные ускорители, циклотроны и синхротроны. Однако линейные ускорители из-за их большой длины не нашли практического применения.

Достоинством циклотрона является отсутствие инжектора, в котором происходит предварительное ускорение протонов, достаточно простая конструкция и высокая интенсивность пучка (рис.9,*а*). В то же время вывод пучка из циклотрона происходит при достижении протонами максимальной энергии, т.е. циклотрон должен оснащаться дополнительными устройствами, с помощью которыхизменяется энергетический спектр пучка. Однако в таких устройствахпроисходит существенно уменьшение интенсивности пучкаи активируется материал, в котором происходит торможение и коллимирование пучка протонов. К недостаткам циклотрона относится и большое потребление электроэнергии, так как он работает в непрерывном режиме.

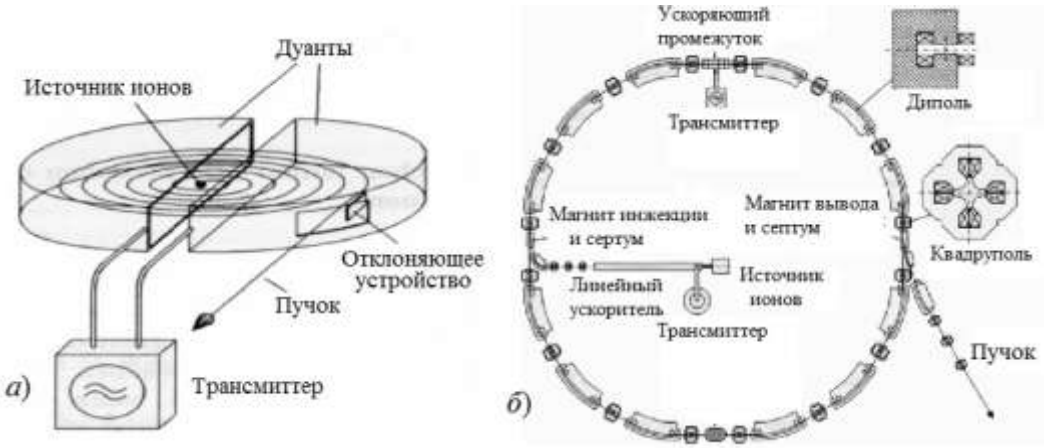

Рис. 9. Принципиальные схемы ускорения частиц в циклотронах (*а*) и в синхротронах (*б*)

Синхротрон является ускорителем импульсного действия (рис. 9,*б*). Максимально достижимая энергия протонов зависит от размеров синхротрона и она изменяется при переходе от одного цикла ускорения к другому. Энергия внешнего пучка протонов в каждом цикле ускорения определяется моментом вывода пучка из ускорителя, т.е. имеется возможность вывода протонов с нужным значением энергии. Диаметр синхротрона примерно в два раза больше, чем у циклотрона на такую же максимальную энергию, но вес и электропотребление у синхротрона значительно меньше.Вместе с тем, синхротроны, как правило, имеют более высокую стоимость и более сложную систему ускорения и управления пучком.

В традиционной лучевой терапии (ЛТ) применение многопольного и ротационного облучения является эффективным средством повышения дозы в опухоли по сравнению с окружающими тканями. Однако в первых центрах ПЛТ использовались только горизонтальные пучки, что объясняется непростыми проблемами, связанными с созданием гантри, поворачивающими пучок протонов с горизонтального на вертикальное направление и обеспечивающими вращение пучка вокруг горизонтально расположенного пациента. Это, естественно, сужало сферу применения ПЛТ. Появление в 1991 г. первых гантри для протонных ускорителей позволило расширить список онкологических заболеваний, которые можно лечить с помощью ПЛТ (до 30 % от всего перечня). На рис. 10показана схема и внешний вид гантри, производимой компанией *IBA*. В этомгантри с помощью поворотных магнитов проводится параллельный перенос оси пучка протонов на некоторое расстояние (несколько метров) от оси вращения устройства. Затем пучок, пройдя еще два поворотных магнита, направляется на пациента. Магнитная система как единое целое может поворачиваться вокруг оси на 360^{o}.

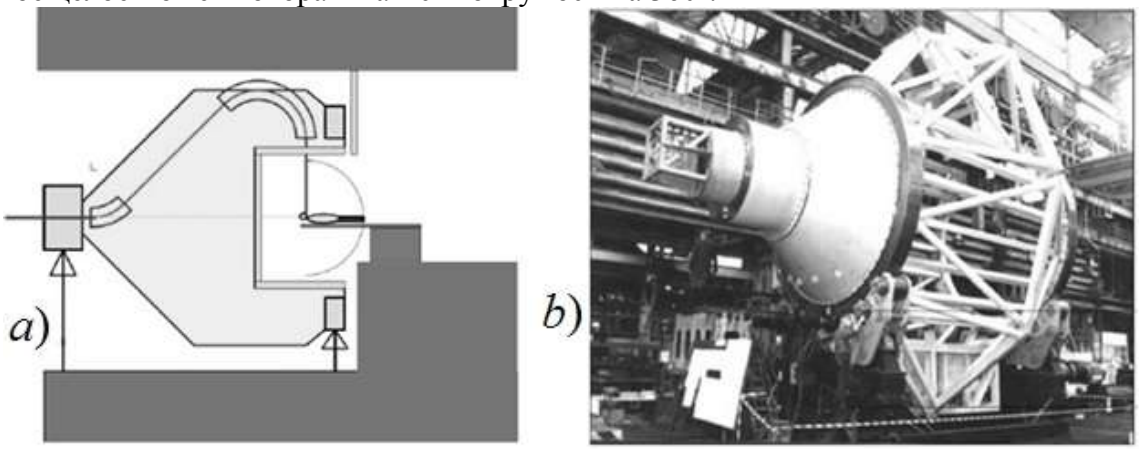

Рис. 10. Принципиальная схема (*a*) и внешний вид (*b*) классической конструкции гантри, производимой компанией *IBA*

Классическая гантри протонного ускорителя является крупногабаритным инженерным сооружением (около 15x11x11 $м^3$) свращаемым весом от 100 до 200 тонн. Причем отклонение пучка протонов от изоцентра во всем диапазоне углов должно обеспечиваться в пределах $\pm 0{,}1$ мм. Строительство классического гантрипредставляетсложнейшую техническуюи очень дорогую в реализации задачу, поэтому массовое применение подобных установок вряд ли возможно.

Альтернативным подходом является вращение пациента. Однако, если вращать пациента в лежачем положении вокруг горизонтальной оси, то будет происходить значительное смещение внутренних органов. Вращение же в положении стоя, по мнению радиационных онкологов, подходит только для относительно небольшого процента новообразований. Данная точка зрения в настоящее время подвергается серьезной критике со стороны ряда известных ученых. Например, создатель компактного синхротрона для ПЛТ (рис. 2) член-корр.РАН В.Е. Балакин с коллегами в своих работах отстаивают преимущества вращения в положении стоя[11].Один из главных доводов их аргументации заключается в том, что серьезным препятствием для повышения точности облучения опухолей является движение внутренних органов при дыхании. Коллектив ЗАО «Протом» исследовал амплитуду перемещения внутренних органов при положении пациента стоя и лежа и получил, что в положении стоя перемещение внутренних органов во время дыхания в полтора-два раза меньше, чем в положении лежа[11].

Многие врачи аргументируют преимущество горизонтального положения пациента и вращения гантри тем, что диагностическая аппаратура также работает при положении пациентов лежа. В ответ сторонники вертикального положения пациента утверждают, что при появлении спроса на вертикальные томографы онинезамедлительно появятся на рынке. И тому уже есть примеры (www.p-cure.com).

Было предложено такженесколькокомпромиссных решений. Например, российский физик М. Кац, опубликовал ряд работ по данному направлению, в частности обзорную работу [12]. Один из вариантов заключается в отказе от гантри и выводе пучка в зал облучения под углами 0^0 и 45^o. Для увеличения диапазона возможных направлений облучения пациента предлагается применять небольшие (<±15 градусов) повороты процедурного стола вокруг горизонтальной оси (рис. 11).

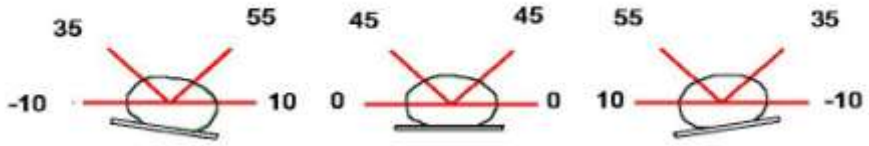

Рис.11.Диапазон возможных направлений облучения при выводе пучка под фиксированными углами 0^0 и 45^o и небольших поворотах стола (< $\pm 15^o$) вокруг горизонтальной оси

Наиболее дешевыми и простыми, с точки зрения механики, являются так называемые плоские системы. В плоских системах повороты пучка осуществляются неподвижными магнитами и только в вертикальной плоскости. При этом естественно перемещаются входные траектории пучка протонов, поэтому необходимо будет перемещать по вертикали процедурный стол с пациентом (рис. 12)

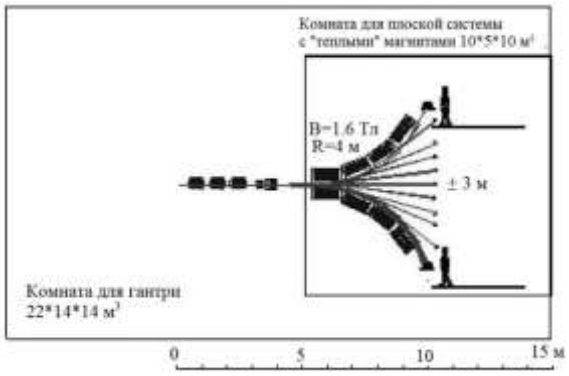

Рис. 12. Плоская система поворота пучка протонов (адаптировано из[13])

В наиболее продвинутых центрах ПЛТ обычно имеется несколько процедурных кабинетов, оснащенных гантри, и кабинеты с фиксированными горизонтальными пучками. Это позволяет значительно повысить эффективность работы дорогостоящего оборудования. Ускоритель и медицинские кабинеты связываются между собой каналами транспортировки пучка, которые включают в себя поворотные и фокусирующие пучок магнитные системы.На рис. 13 показанасхема разводки пуков вцентре протонной терапии вДимитровграде.

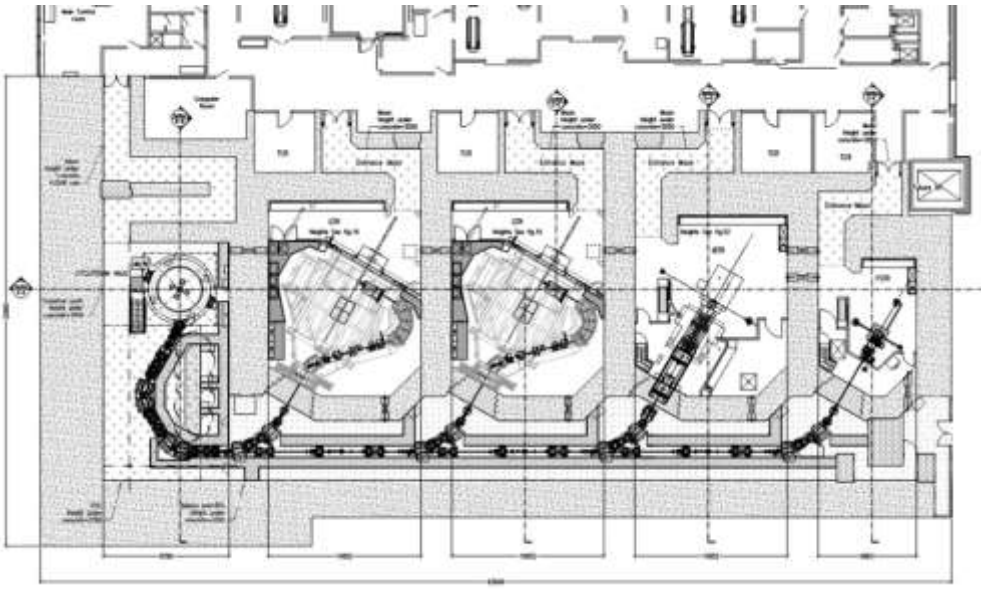

Рис. 13. План транспортировки пучка от ускорителя к процедурным кабинетам в центре протонной терапии в г. Димитровграде

5. Методы доставки протонов к мишени

Пучок протонов, выходящий из ускорителя, является почти моноэнергетическим и имеет малое поперечное сечение. Преобразование такого пучка в индивидуальный клинический пучок происходит в специальной системе, которую в последнее время принято называть “носик” (англ. “nozzle”). Носик монтируется на конечной части системы доставки пучка перед позиционером (процедурным столом) для размещения больного. В некоторых работах носик иногда называют “линией пучка”. Системы доставки пучка делятся на два класса в соответствии с методом расширения пучка: системы, использующие пассивный метод рассеяния пучка при его прохождении через специальные фольги (рис. 14,*a*); системы, использующие метод динамического электромагнитного сканирования узкого пучка (тонкого луча) по объему мишени (рис. 14,*b*). Остановимся подробнее на первом.

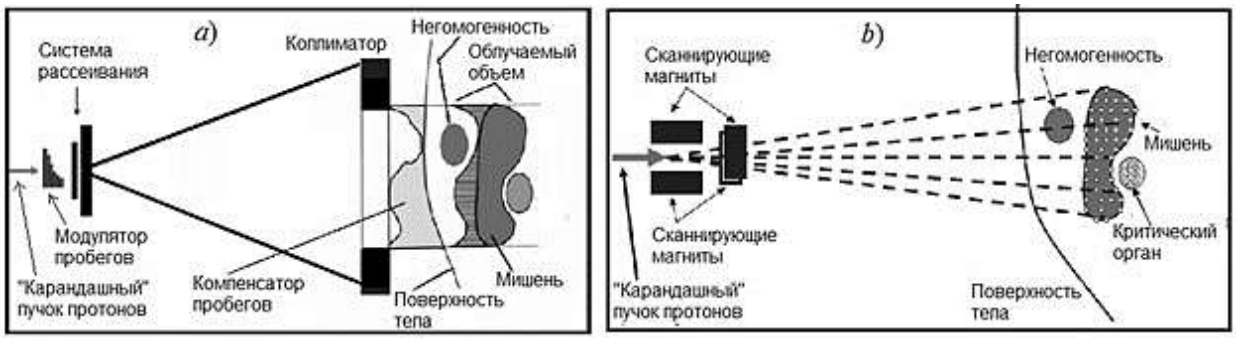

Рис. 14. Системы доставки пучка: *a*) система пассивного рассеяния; *b*) система сканирования тонкого луча

В современных пассивных системах у протонного носика можно условно выделить две основные части: линия пучка и конечная часть носика. На линии пучка происходит преобразование узкого и, как правило, моноэнергетического пучка протонов в расходящийся пучок с требуемым энергетическим спектром. Конечная часть носика предназначена для индивидуальной трехмерной подстройки пучка к конкретному пациенту и локализации его опухоли. На рис. 15 дается схематическое изображение носика.

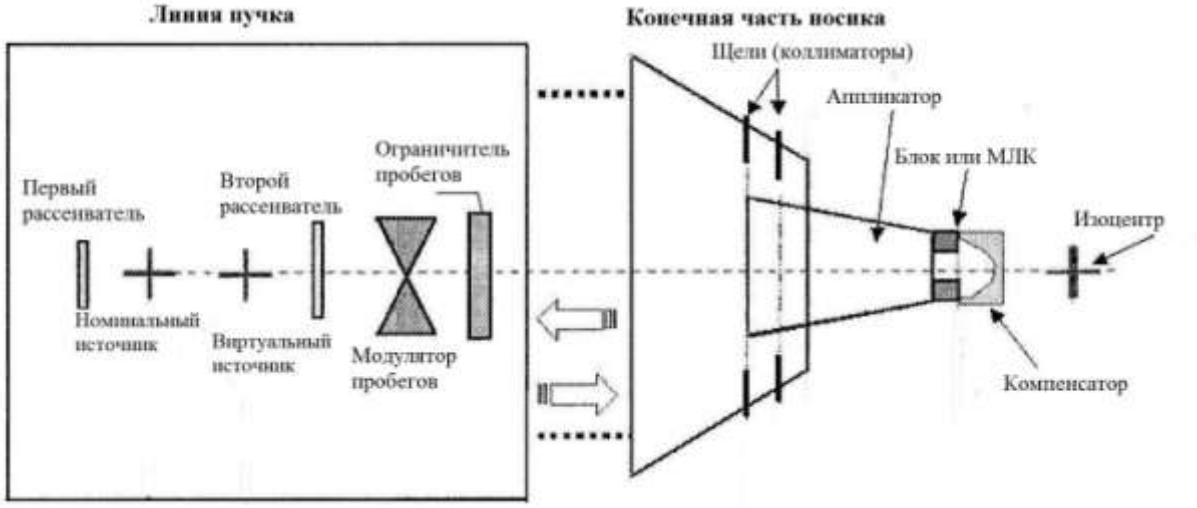

Рис. 15. Схематическое изображение носика протонного облучателя

Первым элементом на линии пучка в носике является устройство расширения пучка и формирования равномерного поперечного дозового распределения. Это достигается с помощью нескольких фольг из материала с высоким атомным номером, которые обеспечивают рассеяние протонов на большие углы при малой потере энергии. Далее следует устройство формирования требуемого энергетического спектра пучкаили распределения протонов по пробегам для создания протяженной ОВД (*SOBR*). Принцип создания *SOBR* основан на введении в пучок поглотителей разной толщины, которые уменьшают первоначальный пик Брэгга как по энергии, так и по амплитуде. В результате сложения пиков, соответствующих разным энергиям протонов, формируется ОВД (рис. 4). Шириной плато можно управлять, изменяя разность между минимальной и максимальными толщинами поглотителей, вводимых в пучок.Простейшим и наиболее часто используемым модуляционным устройством является вращающийся поглотитель (“пропеллер”) переменной толщины (рис.16), впервые предложенный в [14].

Рис. 16. Модулятор пробегов в виде вращающегося колеса («пропеллер»)

После модулятора пробегов на линии пучка располагается устройство, которое за счет торможения ограничивает максимальную длину пробега протонов в пучке, чтобы область ОВД заканчивалась вблизи дальней поверхности мишени. Такой ограничитель изготовляется из слабо рассеивающего материала с возможностью вариации толщины. Далее пучок через коллиматоры попадает в оконечную часть носика, задачей которой является формирование индивидуального дозового поля для каждого пациента. Эта задача выполняется с помощью: коллиматоров (диафрагм), которые делают поперечное сечение поля конформным к проекции облучаемой мишени на плоскость, перпендикулярную оси пучка с данного направления; болюсов, которые формируют дальнюю поверхность дозового поля конформным к соответствующей поверхности облучаемой мишени с данного направления. Иногда в состав оконечной части включается еще один ограничитель пробегов.

Второй класс доставки пучка к мишени использует технику сканирования «пятна» облучения (местоположение и форма области высокой дозы узкого пучка протонов (конечный участок траектории узкого пучка)), часто называемую «сканирование тонкого луча» (англ. Pencilbeamscanning). В этой технике пикБрегга«карандашного» пучка перемещается по объему мишени с помощью сканирующих магнитов в поперечном направлении (x,y) и с помощью изменения энергии пучка в продольном направлении (z). Для изменения энергии в процессе сканированияможно использовать разные подходы: а) изменение энергии в ускорителе, когда применяется синхротрон; б) выделение требуемого значения энергии из спектра пучка, когда применяется циклотрон; в) любой из этих методов в сочетании с дополнительным ограничителем пробегов в носике системы доставки пучка.Этатехнология сканирования показана на рис. 14,*b*.

Технология сканирования может использоваться вместо технологии пассивного рассеяния для «размазывания» пучка в поперечном направлении с целью формирования однородного дозового поля. Такую методику часто называют wobbling (колебательной), но для большей ясности в работе[15] предлагается ее называть «сканирование однородного поля». Достоинствами этой технологии являются возможность создания большого по размерам поля (до 40 х 40 $см^2$), отсутствие системы двойного рассеивания пучка и, следовательно, существенно меньшие потери интенсивности пучка и уменьшение количества образующихся нейтронов. Кроме того, увеличивается на 1 – 3 $г/см^2$ глубина проникновения протонов, так как не происходит потеря энергии протонами в рассеивающей системе. Однако результирующее дозовое распределение в пациенте близко к распределению, получаемому при технологии рассеивания, т.е. возникают такие же сложности с устранением погрешностей, связанных с движением мишени и критических органовво время сеанса облучения.

В другом варианте технологии сканирования применяется оптимизационный подход, в котором результирующее распределение дозы (обычно однородное в мишени) является

решением оптимизационной задачи с определенной целевой функцией. Определениеконкретного вида целевых функцийможет проводиться в том числе для оптимизации образцов «пятна» при облучении одиночными полями, при этом дозиметрический план может включать как одно поле, так и суперпозицию нескольких полей. Эту технологию по рекомендации [15] следовало бы называть методом «одиночного оптимизированного однородного поля», однако на практике применяется термин «однородная доза одиночного поля» (англ. “singlefielduniformdose” – *SFUD*). Дозиметрический *SFUD* план облучения, как правило, состоит из нескольких индивидуально оптимизированных планов.

Наиболее перспективной технологией сканирования в настоящее время является протонная терапия с модуляцией интенсивности ТЛ протонов*IMPT* (русск. ПТМИ), которая во многом похожа на*IMRT* (русск. ЛТМИ) при фотонной терапии. В этом варианте доставки дозы оптимизируется положение и интенсивностьвсех пиков Брегга от всех полей с ограничениями(или без них) на дозы в органах риска, чтобы в результате облучения получить желаемое пространственное распределение дозы в теле пациента.Причем в отличие от ЛТМИ в ПТМИ желаемое распределение достигается не только с помощью модуляции интенсвности, но также и с помощью изменения энергии пучка. На рис. 17 показан план облучения, являющийся результатом сложения доз, создаваемых четырьмя неоднородными оптимизированными полями и приводящий к окончательному однородному дозовому распределению в мишени.

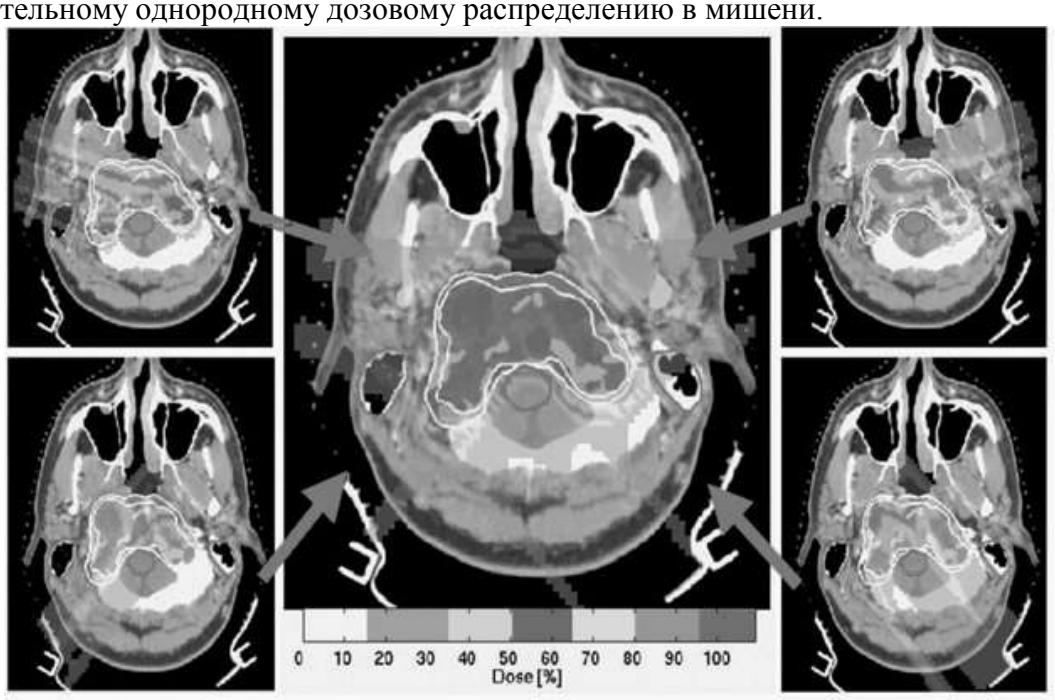

Рис. 17. Иллюстрация технологии ПТМИ. Дозовые распределения, создаваемые четырьмя неоднородными оптимизированными полями, приводящее в результате суперпозиции к однородному дозовому распределению в мишени [15]

Для сканирования «пятна» применяются два метода: дискретное сканирование с выключением пучка при его перемещении и динамическое растровое сканирование, которые подробнее рассматриваются ниже.

6. Алгоритмы расчета пространственных дозовых распределений

Достаточно подробное описание наиболее распространенных алгоритмов расчета дозовых распределений, создаваемых пучками протонов в гомогенных и гетерогенных средах, дано в работе [16]. Поэтому здесь мы остановимся,главным образом,на принципиальных особенностях этих алгоритмов.

6.1.*Аналитический расчет дозы в одномерной геометрии*. Аналитическое решение для дозового распределенияв одномерной геометрии для широкого мононаправленного пучка протонов в гомогенной среде было получено Т. Бортфельдом[5]. Учитывая малость пробегов δ-электронов, образующихся при взаимодействии протонов с веществом, можно принять, что поглощенная доза равняется потерям энергии протонами в единице массы среды. Пусть в среде известно распределение флюенса протонов Φ(z) и их кинетическая энергия $E(z)$. Введем понятие флюенса энергии ψ(z), равное:

$\Psi(z) = E(z) \cdot \Phi(z)$. (12)

Потеря энергии протонами в единице массы определяется из уравнения:

$$\hat{D}(z) = -\frac{1}{\rho}\frac{d\Psi}{dz} = -\frac{1}{\rho}\left(\Phi(z)\frac{dE(z)}{dz} + \gamma\frac{d\Phi(z)}{dz}E(z)\right), \qquad (13)$$

Первый член в выражении (13) представляет уменьшение энергии протонов вследствие их взаимодействия, в основном, с атомными электронами. Второй член описывает изменение числа протонов вследствие ядерного неупругого взаимодействия. Здесь не очень ясно, где и как поглощается энергия, освобождаемая протонами при ядерном взаимодействии. В опубликованных алгоритмах дозиметрического планирования этот вопрос решается в основном эвристически, от полного пренебрежения этой энергией до ее локального поглощения. В работе [5] предложен промежуточный подход, смысл которого в том, что определенная доля γ этой энергии поглощается локально, а остальная часть игнорируется. В некоторых исследованиях (например, [17]) получено, что значение γ для большинства энергий и глубин немного больше 0,5.

Используя связь между энергией и пробегом в виде (6), можно существенно упростить расчеты. Энергия протона поглощается в среде на всем пути протона отz= 0 до $z= R_0$. После прохождения пути z оставшейся у протона энергии должно быть достаточно для прохождения расстояния $R_0 - z$. Согласно связи между пробегом и энергией $R_0 - z = \alpha E^p(z)$, или остаточная энергия протона равна:

$$E(z) = \frac{1}{\alpha^{1/p}}(R_0 - z)^{1/p} \quad (14)$$

Линейная тормозная способность с учетом (14) теперь определяется из формулы:

$$S(z) = -\frac{dE}{dz} = \frac{1}{p\alpha^{1/p}}(R_0 - z)^{(1/p)-1} \quad (15)$$

Для учета выбывания протонов из пучка вследствие ядерного взаимодействия в работе [5] используется упрощенная линейная аппроксимация для Φ(z), нормированная на величину первичного флюенса со значением β = 0,012 см$^{-1}$:

$$\Phi(z) = \Phi_0 \frac{1 + \beta(R_0 - z)}{1 + \beta R_0}. \qquad (16)$$

Результирующее выражение, полученное в [5] с учетом (13), (15) и (16) для глубинного распределения дозы без учета флуктуаций в потерях энергии, имеет вид:

$$\hat{D}(z) = \left\{ \begin{array}{l} \Phi_0 \dfrac{(R_0 - z)^{(1/p)-1} + (\beta + \gamma\beta p)(R_0 - z)^{1/p}}{\rho p \alpha^{1/p}(1 + \beta R_0)} \text{ для } z < R_0 \\ 0 \text{ для } z > R_0 \end{array} \right\}. (17)$$

Учет флуктуаций в потерях энергии при взаимодействии (страгглинг пробегов) и определенной немоноэнергетичности первичных протонов проводилосьв [5] в

предположении, что флуктуации и энергетическое распределение первичных протонов подчиняются гауссовскому распределению с дисперсией σ(z), зависящей от глубиныпроникновения протонов. Окончательная формула довольно сложная, но легко поддающаяся численной оценки:

$$D(z)=\Phi_0\frac{e^{-\varsigma^2/4}\,\sigma^{1/p}\Gamma(1/p)}{\sqrt{2\pi}\rho p\alpha^{1/p}(1+\beta R_0)}\times\left[\frac{1}{\sigma}Y_{-1/p}(-\varsigma)+(\frac{\beta}{p}+\gamma\beta)Y_{-1/p-1}(-\varsigma)\right],(18)$$

где $\varsigma=(R_0-z)/\sigma;\Gamma(x)-$ гамма функция; $Y_y(x)-$ параболлическая цилиндрическая функция [18].

Полная ширина распределения σ(z) определяется из уравнения:

$$\sigma^2=\sigma_{mono}^2+\sigma_{E_0}^2\left(\frac{dR_0}{dE_0}\right)^2=\sigma_{mono}^2+\sigma_{E_0}^2A^2p^2E_0^{(2p-2)},\qquad(19)$$

где σ_{mono}–дисперсия страглинга пробегов для моноэнергетических протонов.

На рис. 18 приведены результаты расчета дозовых распределений по формуле (18) для двух энергий протонов и разных значений дисперсии. Из рис. 18 видно, что амплитуда и положение пика Брегга зависят не только от номинальной энергии пучка, но также от дисперсии энергетического распределения первичного пучка и от дисперсии потерь энергии протонами при взаимодействии с веществом (страгглинг).

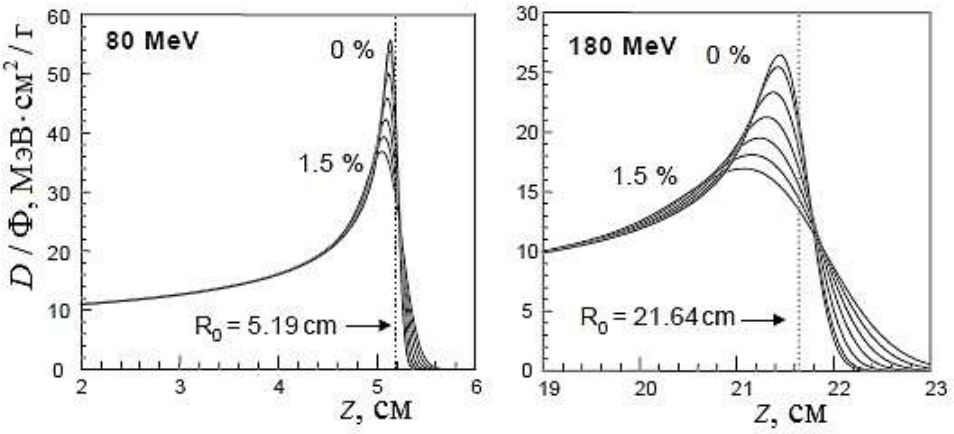

Рис. 18. Зависимость дозы на единичный флюенс от глубины в воде для широких пучковпротонов с энергией 80 и 180 МэВ для различных значений относительной дисперсии от 0 % до 1.5 %. Доза на входе для 180 МэВ пучка 5.78 МэВ•см^2/г и для 80 МэВ пучка 9.32 МэВ•см^2/г [9]

6.2.*Аналитическое решение в 3-мерной геометрии.* Аналитическое решение Бортфельда, полученное для одномерной геометрии, не подходит для практических расчетов при планировании в реальной многомерной геометрии тела пациента. Для таких задач вряде работ предложен аналитический 3-мерный алгоритм, развитый в работах [14,15]. Основное приближение данного подхода заключается в предположении о независимости друг от друга потери энергии и поперечного расширения пучка протонов. Физический базис этого допущения лежит в законах сохранения момента количества движения и энергии. Поперечное расширение пучка вызывается многократным кулоновским рассеянием, происходящим на малые углы при малых потерях энергии. Основные же потери энергии связаны с неупругим рассеянием протонов на электронах, при этом протоны мало отклоняются от своей траектории в силу большой массы по сравнению с электронами. Следовательно, с достаточной для практики точностью 3-мерное распределение дозы можно представить в виде:

$$D(x,y,z)=D(z)\cdot OAR(x,y,z),\qquad(20)$$

где *x*, *y*– поперечные координаты; *z*– координатаглубины вдоль оси пучка; *D*(*z*) – глубинная дозоваякривая для широкого пучка, т.е. в условиях поперечного равновесия

протонов (см. выше); *OAR*(*x*,*y*,*z*) –член, учитывающий особенности поперечного дозового распределения, при его расчете устройства, модифицирующие поперечную форму пучка, считаютсяабсолютно черными телами.

Расчетное выражение для определения дозового распределения имеет вид:

$$\frac{D(x,y,z)}{MU}=\sum_{i=1}^{N}\frac{DD_i(z_{eff})}{MU}\cdot\omega_i^{SAF}\cdot\omega_i^{RMW}\cdot\left(\frac{SSD+z_{eff}}{SSD+z}\right)^2\cdot OAR_i\cdot\Gamma_i, \qquad (21)$$

где *N* – число шагов модуляции пробегов; ω^{SAF}–весовой фактор, учитывающий рассеяние и ослабление флюенса, ω^{RMW} – весовой фактор, учитывающий модуляцию пробегов; *OAR*– внеосевое отношение; Г – модификация пучка коллиматорами.

Данный алгоритм учитывает краевые эффекты и страгглинг пробегов и хорошо согласуется с результатами эксперимента в гомогенной среде. Однако при наличии в среде гетерогенностей, особенно когда они расположены дальше по пучку, этот метод расчета не обеспечивает требуемую в лучевой терапии точность.

6.3.*Метод тонкого луча*(анг. pencilbeam). Этот алгоритм является наиболее применяемым, так как позволяет значительно уменьшить погрешность расчета дозы в гетерогенных средах. Тонкий луч (ТЛ) по существу представляет математическую абстракцию, не имеющую точной и прямой аналогии в физическом мире. Это понятие связывают с пучком с бесконечно малым поперечным сечением. С помощью суперпозиции достаточного количестваТЛ моделируется дозовое распределение, создаваемое реальными источниками. Благоприятным обстоятельством служит также то, что многие свойства алгоритма широкого пучка оказываются применимы и к алгоритму ТЛ.

Сегодня предложено несколько вариантов (алгоритмов) этого метода. Условно их можно подразделить на три группы. К первой группе отнесем алгоритмы, основанные на комбинации дозового распределения, измеренного для широкого пучка протонов с теорией многократного рассеивания заряженных частиц для определения внеосевого отношения. Первоначально такой подход был предложен для пучков электронов Хогстромомс сотрудниками [20]и позже применен к протонамЛ. Хонгом[21]. Падающий на пациента пучок протонов делится на множество «подпучков» с малым, но конечным поперечным сечением (приближение к ТЛ) и дозовое распределение для каждого ТЛ определяется как произведение центрально-осевого члена и внеосевого распределения. Конечный результат расчета дозы в точке интереса в пациенте (D_p(x,*y*,*z*)) определяется суммированием дозовых распределений от каждого ТЛ:

$$D_p(x,y,z)=\iint dx'dy'S(x',y')PDD(z_{eff})\left(\frac{SSD+z_{eff}}{SSD+z}\right)^2\frac{1}{2\pi\sigma_{tot}^2(z)}\exp\left(-\frac{(x'-x)^2+(y'-y)^2}{2\pi\sigma_{tot}^2(z)}\right), \qquad (22)$$

где $S(x^{'},y^{'})$ – относительная интенсивность ТЛ в точке $x^{'},y^{'}$; *PDD*(*z*) –центрально-осевая процентная доза; *SSD*–расстояние виртуальный источник – поверхность; z_{eff}–эффективная (радиологическая) глубина точки интереса; σ_{tot}^2 – описывает результирующее поперечное распределение (расширение) ТЛ с учетом многократного кулоновского рассеяния (англ. *MCS*) в каждом устройстве модификации пучка и в теле пациента.

В дальнейшем появилось много усовершенствований данного метода (например, работы [22 – 26]), направленные на повышение точности, уменьшение времени расчета, более корректныйучетгетерогенностей и краевых эффектов.

Ко второй группе отнесем алгоритмы, в которых распределение дозы для широкого пучка протонов получают расчетным путем. Например, так сделано в системепланирования протонного облучения «Eclips» компанииVarian. В ней доза для широкого пучка рассчитывается отдельно для первичных протонов, вторичных протонов и ядер отдачи на основе теоретического описания передачи энергии в вещество при взаимодействии протонов с электронами и ядрами (формула ББ (3)). Внеосевое же

распределенит дозыопределяется также как и в первой группес использованием теории многократного рассеяния (формула (9)).

К третьей группе отнесем алгоритмы, в которых дозовое распределение ТЛ рассчитывается методом Монте-Карло, но в гомогенной среде, так как невозможно заранее пересмотреть все варианты негомогенных сред.

Каждый из рассмотренных вариантов обладает своими достоинствами, но все три имеют общий недостаток, заключающийся в существенных погрешностях при расчете дозы в сильно гетерогенных средах, особенно, если в них находятся гетерогенности с высокими атомными номерами, например, различные металлические импланты. Для таких задач наиболее подходящим методом является полномасштабный расчет методом Монте-Карло.

6.4.*Метод Монте-Карло*. Этот метод находит все большее распространение в ЛТ. Он успешно справляется с расчетом доз в многомерных средах с любыми гетерогенностями, так как является численным моделирование транспорта всех видов ионизирующего излучения в средах на основе вероятностного учета всех физических особенностей взаимодействия элементарных частиц с веществом. Причем его можно применять не только для расчета доз внутри пациента, но и для расчета пространственного, энергетического и углового распределенийфлюенса протонов в падающем на пациента пучке протонов. Другими словами, появляется возможность рассчитывать все модифицирующие пучок устройства на линии пучка и в носике.В ряде исследовательских лабораторийразработаны универсальные программы расчета переноса протонов в средах с помощью метода Монте-Карло (например, [28, 29]). Некоторые из них [28] имеют гибкие геометрические модули. Для примера на рис. 18 приводятся следы траекторий протонов пучка, проходящего через рядустройств на линии пучка и в носике, смоделированные по программе [28].

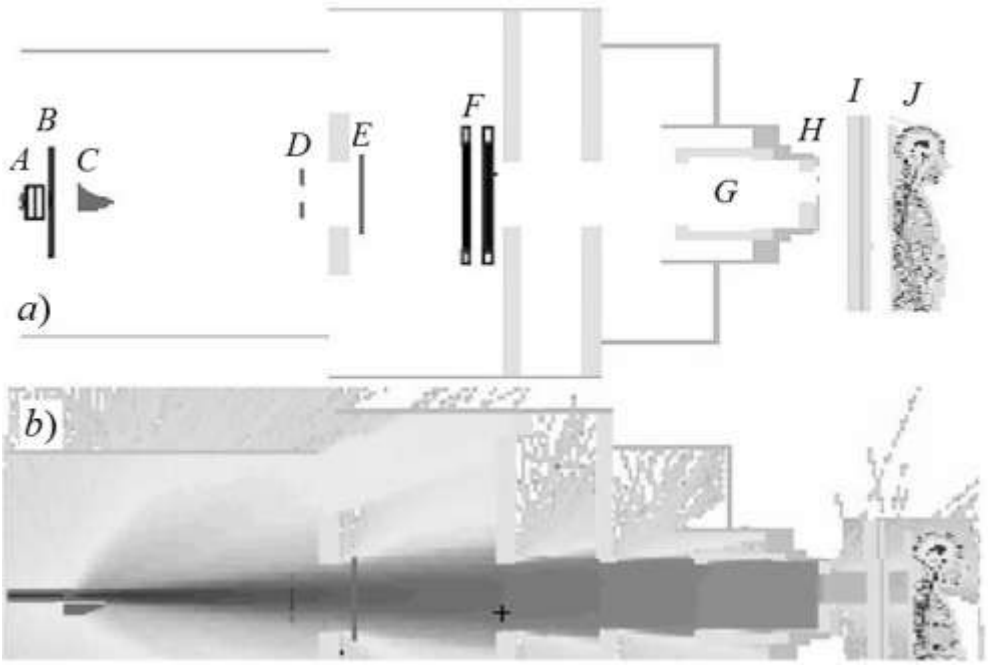

Рис. 18. Геометрическая модель (*a*) части установки для протонной терапии и воксельного фантома пациента, ориентированного спиной к пучку. Система доставки пучка включает вакуумное окошко (A), монитор профиля пучка (B), пропеллерный модулятор пробегов (C), второй рассеиватель (D), устройство сдвига пробегов (E), мониторы пучка (F), оконечная часть носика (сопло или снаут) (G), компенсатор пробегов (H), кушетка пациента (I) и пациент (J). Внизу (*b*) показаны траектории протонов, полученные в результате моделирования методом Монте-Карло [30]

Вместе с темпривсех своих положительных качествах метод Монте-Карло обладает очень существенными недостатком, а именно, большой трудоемкостью, и следовательно большим временем расчета, необходимым для получения достаточной для ЛТ точности. Для примера укажем, что расчет дозиметрического плана облучения краниоспинальной области потребовал 10^4 часов в работе [31] в 2009 г.Обнадеживающим обстоятельством является то, что за последние годы было разработано много усовершенствований в расчетных алгоритмах, появилась возможность распараллеливать вычисления, применять графические процессоры [32] и сеточные технологии [33]. Использование этих приемов позволяет надеяться на возможность уменьшения времени расчета на несколько порядков.

7. Относительная биологическая эффективность протонов

Планирование облучения пациентов в ЛТ обычно базируется на специфических предписываемых дозах для мишеней и дозовых ограничениях (толерантные дозы) для нормальных тканей и не связывается с окончательными клиническими результатами (англ. endpoints) такими, как например, вероятность контроля над опухолью (англ. *TCP*) и вероятность осложнения в нормальных тканях (англ. *NTCP*). И хотя предпочтительнее основывать планы облучения на более подходящих с клинической и биологической точек зрения величинах, в ЛТ используются дозиметрические индикаторы как для фотонов, так и для протонов. Поэтому при облучении разными ионизирующими излучениями необходимо учитывать потенциальное различие в их радиобиологической эффективности. Эта проблема решается, если бы были известны значения предписываемых и толерантных доз для разных излучений и клинических случаев. Однако сегодня подобные данные, полученные в результате обобщения почти столетней клинической практики и радиобиологических исследований, имеются только для фотонного излучения. Чтобы их использовать вПЛТ, предписанные дозы для фотонной терапии умножаются на коэффициент, учитывающий различие в биологических эффектах при одной и той же дозе. Этот коэффициентназывают относительной биологической эффективностью (ОБЭ, англ. *RBE*) и определяют, как отношение поглощенной дозы образцового рентгеновского излучения к поглощенной дозе рассматриваемого вида излучения, приводящих к одинаковому биологическому эффекту. Строго говоря, ОБЭ зависит от многих факторов, в том числе от дозы, мощности дозы, конкретного биологического эффекта и др. Но основным фактором считается линейная потеря энергии (ЛПЭ). Для протонных пучков в клинически значимой области энергии ЛПЭ достаточно сильно зависит от энергии (рис. 19). Как видно из рис. 19, если на входе протона в воду с энергией 250 МэВ ЛПЭ протона не сильно отличается от ЛПЭ фотонов, то в конце пробега в области пика Брегга ЛПЭ протонов превышает ЛПЭ фотонов уже почти на два порядка.

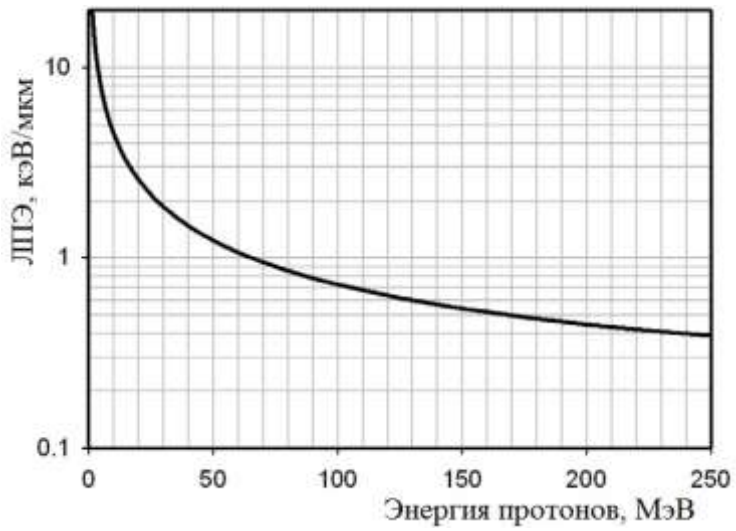

Рис. 19. Зависимость ЛПЭ от энергии протонов для воды [34]

ОБЭ зависит также от уровня эффекта, что иллюстрируется на рис. 20, где показаны кривые доза-эффект для выживаемости одного из видов биологических клеток при облучении их протонами и фотонами..

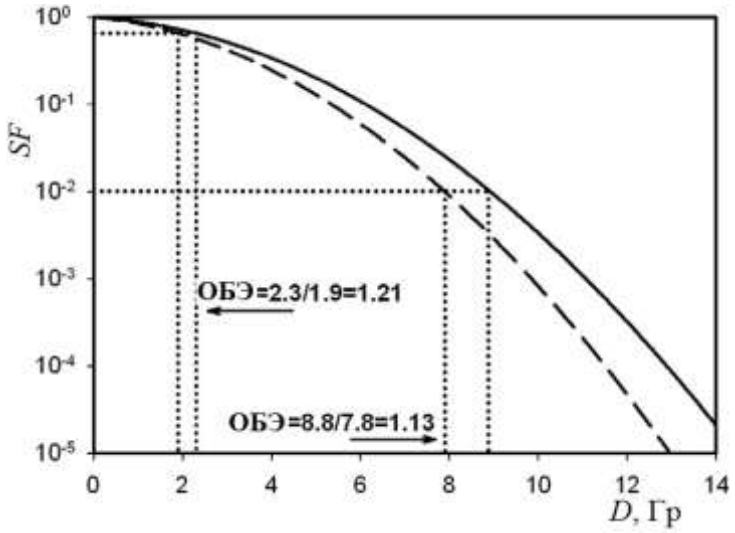

Рис. 20. Кривые доза-эффект для выживаемости клеток при облучении их фотонами (—) и протонами (- - -) [35]

Несмотря на эти и подобные им факты МКРЕрекомендует для протонного облучения постоянное значение ОБЭ = 1,1. И это не случайно, так как данная проблема очень сложная. Детальный аналитический обзор последних данных по ОБЭ протонов сделанв работе [35]. Приведем некоторые выводы, сформулированные автором[35]:

- Вызывает удивление, что при том громадном количестве данных по ОБЭ для клинически значимых значений ЛПЭ, α/β-отношения (радиобиологический параметр) и доз эта величина ассоциируется до сих пор со значительными неопределенностями;
- Несмотря на обилие *invitro* и *invivo*свидетельств, что ОБЭ протонов зависит от многих факторов, использование универсального значения ОБЭ = 1,1 при облучении дозой 2 Гр не кажется неразумным, если усреднение проводится по всей области *SOBR*(хотя на самом деле среднее значение немного выше ~ 1,15). Осторожность только требуется при небольшой ширине модуляции пробегов и/или при малых значения отношения α/β;
- ОБЭ увеличивается с увеличением глубины проникновения протонов и особенно высокое значение имеет в конце *SOBR.* Для типичного размытия пика Брегга и усреднении значений по α/β, средние значения ОБЭ во входном районе*SOBR* ~1,1, ~1,15 в центре и ~1,35 в дальнем районе *SOBR,* и только на дальнем спадающем участке*SOBR* значение ОБЭ достигает~1,7;
- Значения ОБЭувеличиваются с уменьшением отношения α/β, но не систематически. Значения ОБЭ протонов потенциально недооценены при низких α/β и переоценены при высоких α/β;
- ОБЭ в экспериментах по выживаемости клеток в общем растут с уменьшением дозы, особенно при высоких ЛПЭ или низких α/β.

8. Клинические рекомендации для применения протонной терапии

Применение ПЛТдля лечения опухолевых новообразований является наиболее перспективным направлением в радиационной онкологии, но связано с разработкой,

реализацией и использованием сложных систем облучения, более того нуждается в создании специализированных медицинских центров. Наблюдения Р. Вильсона о потенциальных преимуществах протонов при лечении рака создали интерес и привели к гипотезе, что сильно локализованное распределение дозы, полученное с помощью протонных пучков, приведет к более высокой вероятности локального контроля, безрецидивной выживаемости, общей выживаемости, а также снижению вероятности повреждения нормальных тканей. Эта гипотеза до сих пор остается движущей силой для проведения клинических исследований и создания компактных систем ПЛТ.

К настоящему времени накоплен достаточный клинический опыт и получены результаты, подтверждающие эффективность ПЛТдля большинства самых распространенных локализаций опухолей.Результаты значительно превосходят по своей эффективности результаты от фотонного излучения, а в ряде случаев, таких как меланома глаза, ПЛТ является безальтернативным методом лечения. Рассмотрим клинические результаты, полученные при облучении протонами некоторых видов злокачественных новообразований.

8.1. Меланома глаза

Меланома глаза представляет собой почти «идеальную» модель опухоли, требующей в силу своей радиорезистентности подведения высоких разовых и суммарных доз и оптимальной дозовой конформности. Протонная терапия меланомы глаза уже стала стандартом лечения.

Меланома является одним из видов опухоли, которая развивается из меланоцитов – клеток, содержащих тёмный пигмент (меланин), определяющий цвет кожных покровов. Чаще всего меланома характерна для кожных заболеваний, однако меланоцитывстречаются и в других органах, где вырабатывается меланин. По сравнению с другими солидными опухолями, меланома глаза вызывает лишь небольшое число случаев смерти от рака в год и поддается лечению, однако около 25% [36] всех пациентов данной группы, в конечном счете, страдают от метастастазов. Терапия заболевания меняется в зависимости от размера опухоли и ее локализации и включает также местные аблативные процедуры глаза (энуклеация – удаление всего глазного яблока и других структур глазницы).

ПЛТ меланомы глаза и его придаточного аппарата можно проводить в качестве первичного лечения, в качестве спасительной терапии рецидива опухоли, а также в качестве неоадъювантной терапии до хирургической резекции. Физические свойства протонных пучков позволяют обеспечить высокие дозы излучения в опухоли, минимизируя дозовую нагрузку на окружающие здоровые ткани. Эта форма терапии является эффективней для большинства разновидностей меланомы глаза, чем любой другой метод, обеспечивая исключительно высокуювероятность локального контроля опухоли, особенно в случае диффузной меланомы радужной оболочки, многие из которых являются неоперабельными. Сопутствующий ущерб здоровым глазным структурам является предсказуемым и поддается лечению, как в случае катаракты. Синдром токсичности опухоли менее предсказуем, но часто поддается лечению с помощью различных методов. Следует отметить также, что для опухолей больших размеров традиционные лучевые или хирургические органосохраняющие методы являются бесперспективными. Поскольку больные зачастую отказываются от удаления глаза, то предлагаемая альтернатива протонного лечения приносит определённое улучшение в смысле выживаемости и повышения качества жизни этих больных [37].

Традиционно перед началом лечения в зависимости от расположения и размера опухоли в область интереса, как правило, под общим наркозом, вживляют от 3 до 5 танталовых меток (рис. 21) для последующего позиционирования опухоли под рентгенологическим наблюдением по совпадению рентгеноконтрастных маркеров (скрепок) с дозно –

анатомическим планом. Для определения в системе планирования области облучения, измеряют расстояние между ними, а также до края опухоли и лимба.

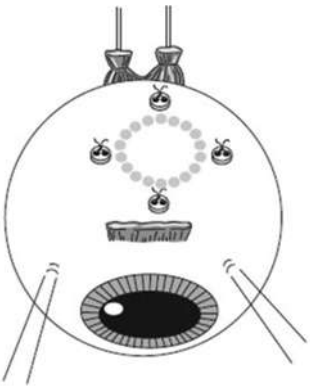

Рис. 21. Танталовые маркеры, пришитые к склере

Рис. 22. Иммобилизация пациента термопластической маской.

Во время процедуры лечения пациента фиксируют термопластической маской (рис. 22) в вертикальном положении. Взгляд неподвижно фиксируется, при этом веки по возможности убираются из поля облучения. Облучение происходит одним горизонтальным пучком, но для достижения оптимальной конформности с нескольких направлений и с использованием различных коллиматоров и компенсаторов в соответствии с направленным пучком и формой мишени в данной проекции (рис. 23).

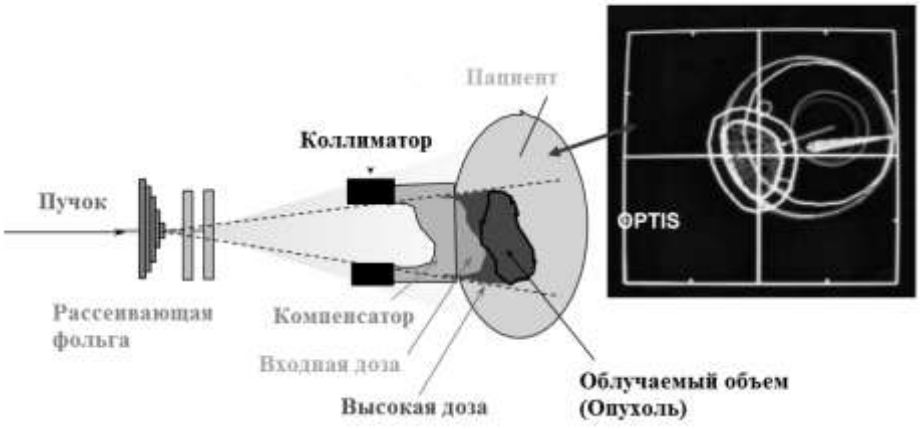

Рис. 23. Меланома глаза – типичная настройка доставки пучка протонов (адаптировано [38])

Накопленный многолетний клинический опыт, как в России, так и за рубежом, свидетельствует о том, что ПЛТ обеспечивает:

• Безопасность в отношении здоровых тканей глаза – точная фокусировка пучка позволяет воздействовать на область локализации опухоли с миллиметровой точностью, не оказывая негативного влияния на сосуды и нервные окончания глаза. Также

разрушающему действию не подвергаются и ткани, расположенные за опухолью, так как вся энергия протонов локализована только на опухоли (эффект пика Брэгга).

- Безопасное и эффективное лечение рецидива рака, так как это дает дозиметрические преимущества в контексте интегральной дозы и высоких доз на критические структуры, располагающиеся близко к мишени, особенно в случае предварительно проведенной лучевой терапии или брахитерапии.
- Локальный контроль опухоли в 95%.
- Сохранение глаза и его функции.
- Возможность комбинации с другими методиками терапии меланомы глаза, в первую очередь с применением иммуностимулирующего лечения.

8.2. Опухоли основания черепа

Опухоли основания черепа– редкие опухоли, лечение которых создает ряд проблем, не только для нейрохирургов, но и для радиационных онкологов. Эти опухоли постоянно являются предметом исследований, поскольку грозят серьезными повреждениями из-за их анатомического расположения. Как правило, хирургическая резекция представляет наиболее фундаментальное средство для лечения опухолей головного мозга. Однако лучевая терапия является предпочтительным методов лечения злокачественных и доброкачественных внутричерепных опухолейи опухолей основания черепа из-за трудностей в выполнении широкой или полной резекции опухоли в связи с близостью жизненно важных сосудов, черепно-мозговых нервов, ствола головного мозга и др. Это делает роль послеоперационной лучевой терапии важной. Аналогичным образом локальноеоблучение традиционными методами может иногда оказаться неэффективным при лечении опухолей головного мозга, так как толерантные дозы для зрительных нервов, глаз и ствола мозга строго ограничены. В этих условиях ПЛТ имеет огромное преимущество, позволяя локализовать дозу в объеме мишени различной формы с сохранением окружающих критических структур мозга.

Такие резистентные опухоли, как глиобластомы и анапластические менингиомы, требуют подведения высоких доз для установления прочного локального контроля опухоли и выживаемости с приемлемыми рисками. Протонное облучение позволяет достичь более конформного распределения дозы по сравнению с 3D конформной лучевой терапией с модулированной интенсивностью (ЛТМИ), и преимущество протонов становится еще более очевидным для больших объемов. Распределение низких и средних доз облученного головного мозга отличает большое преимущество протонов перед фотонами, а также способствует использованию протонов у более молодых пациентов, снижая риск возникновения вторичного радиационно-индуцированного новообразования. Кроме того, ПЛТ можнопроводить в режимеоднократного или малофракционированногооблучения с применением фиксирующих приспособлений и систем точного наведения в мишень.

В работе [39] сообщается о 51 больных с менингиомой основания черепа, пролеченных в период с 1994 по 2002 годы комбинированной терапией фотонами и протонами в Институте Кюри в Орсэ. При медиане наблюдения 25,4 месяцев 4-х летний локальный контроль и общая выживаемость составили 98% и 100% соответственно. Неврологическое улучшение наблюдалидля 69% пациентов и стабилизация в 31%. В работе [40] сообщили о 46 больных с частично резецированными или рецидивирующими менингиомами, пролеченных с 1988 по 1996 гг. комбинированным методом фотонной и протонной лучевой терапии в больнице штата Массачусетс (MGH). При среднем сроке наблюдения в 53 месяца общая выживаемость на 5 и 10 лет составила 93 и 77% соответственно, а безрецидивная выживаемость на 5 и 10 лет составила 100% и 88%. У трех пациентов имелись рецидивы опухоли в 61, 95 и 125 месяцев. У 17% пациентов развились тяжелыеотдаленныеосложнения от ПЛТ, в том числе в виде офтальмологических, неврологических и отологических осложнений. В работе [41] при медиане наблюдения 40 мес. контроль опухоли было отмечен для 89%у 27 пациентов с менингиомами основания

черепа большого размера (средний объем 43,7 $см^3$), пролеченных методамиПЛТ. Постоянные неврологические нарушения были зарегистрированы у 3 пациентов.
Таким образом, сами по себе или в сочетании с фотонным облучением протоны эффективны для борьбы с менингиомами при контроле опухоли и токсичности в диапазоне фотонной терапии. На основе дозиметрических преимуществ протонов, включая улучшение конформности и снижение интегральной дозы в нормальной ткани, фракционированное облучение протонами можнорекомендовать для пациентов с большими и/или сложными формами менингиоми для более молодых пациентов, снизив тем самым в долгосрочной перспективе поздние лучевые осложнения.
Хордомы также являются разновидностью опухолей основания черепа, хоть и редкой, но локально агрессивной и, как правило, не поддаются полной резекции. В этом случае послеоперационная ПЛТ является предпочтительным методом лечения.
Для доброкачественных опухолей черепа, таких как аденомы гипофиза, краниофарингиомы и доброкачественные менингиомы, протонная терапия способна более эффективным образом сохранить оставшуюся нормальную паренхиму головного мозга, снизив риск возникновения радиационно-индуцированного вторичного злокачественного новообразования и когнитивных эффектов.

8.3. Педиатрия

Протонная терапияоказалась наиболее эффективной и более безопасной, чем фотонная лучевая терапия в области педиатрии. В детской онкологии избежание даже умеренного облучения в нормальных тканей имеет первостепенное значение, так как дети наиболее чувствительны к побочным эффектам лучевой терапии. Поскольку лучевая терапия онкологических новообразований дает более широкие возможности, повышенное внимание в детской онкологии сфокусировано именно на токсичности лечения, то есть на уменьшении нежелательных ранних и поздних побочных эффектов терапии. Для поздних осложнений ожидается, что уменьшение дозы и облучаемого объема снизит и их количество. Тем не менее, полное выражение поздних эффектов могут возникнуть у детей через пять/десять лет после лечения, или даже позже [42]. Поздние лучевые реакции у детей стали одним из основных направлений лечения [43-46] необратимых долгосрочных побочных эффектов лучевой терапии педиатрических раковых заболеваний, особенно, таких как нарушение роста, нейрокогнитивная токсичность, ототоксичность, которые впоследствии воздействует на обучаемость и развитие речи, почки и приводят к дисфункции эндокринных и половых желез [45, 47, 48]. Еще одним очень серьезным побочным эффектом лучевой терапии, которым в высшей степени подвержены именно дети, является радиационно-индуцированное вторичное злокачественное образование [49].

Тот факт, что биологический эффект протонов и фотонов по существу близок, то скорость контроля опухоли или самого лечения вряд ли отличаются между этими двумя методами. Однако физические свойства протонов позволяют снизить дозы на окружающие нормальные ткани (рис. 24), а, следовательно, решить главные задачи в детской радиационной онкологии – существенно улучшить результаты лечения, снизив вероятность возникновения ранних и поздних лучевых реакций, и увеличить тем самым показатели долгосрочной выживаемости и качества жизни пациента.

С началом применения протонной терапии в США детская выживаемость с конца 1960-х годов по настоящее время увеличилась с 30% до 70-80% [52].

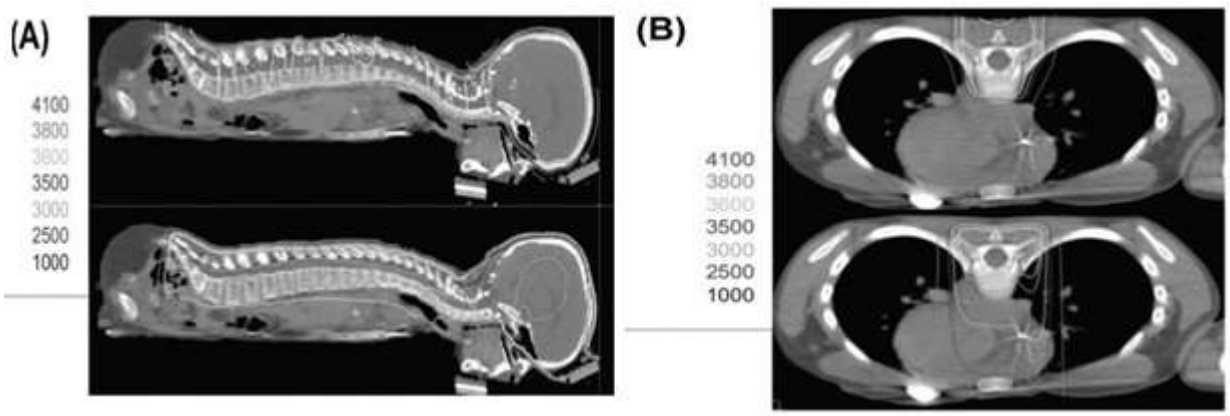

Рис. 24. Сравнение ПЛТ и ЛТМИ фотонами: Саггитальная (А) и аксиальные (В) изображения протонного излучения (вверху) и ЛТМИ (внизу) в лечении краниоспинальной оси при медуллобластоме высокого риска дозой 36Гр. В левой части каждой панели приведены дозы в сГр. Протоны обеспечивают покрытие мишени предписанной дозой при ее ограничении дистально по отношению к облучаемой области. При ЛТМИ увеличивается доза для всей брюшной полости (рис. А) и доза на сердце (рис. В)[51].

8.4. Рак молочной железы

Одной из самых распространенных локализаций, при которой протонная терапия может оказаться предпочтительной, является рак молочной железы (РМЖ). Послеоперационная лучевая терапия существенно улучшает локальный контроль при лечении как раннего, так и местно-распространенного РМЖ, снижает риск возникновения местного рецидива и умеренно снижает смертность от рака, но может приводить к повышенной поздней смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и вторичных злокачественных новообразований [52]. Хотя локальноеоблучение как фотонами, так и электронами, ограничивается непосредственно молочной железой или грудной стенкой, как правило при простых методах планирования с минимальной поздней токсичностью, в том числе регионарного лечения лимфатических узлов, малым дозам облучения могут подвергаться и здоровые органы, находящиеся вне зоны поражения. Одной из главных задач дозиметрического планирования при радиационном лечении РМЖявляется уменьшение возможных негативных отдаленных последствий лучевой терапии.

Усложнение методов облучения молочной железы и грудной стенки, в том числе и ЛТМИ показало[53], что заметно снижается уровень облучения сердца и легкого. Кроме того, современные системы адъювантного лечения, такие как антрациклиновая химиотерапия с добавлением или без таксанов или трастузумаба напрямую связаны с кардиотоксичностью [54]. Подведение высоких доз к сердцу может дополнительно увеличить этот риск. Как показывает работа [55] зачастую фотонная лучевая терапия была связана с кардиотоксичностью. Несмотря на то, что ЛТМИ значительно снижает среднюю дозу в контралатеральной молочной железе по сравнению с обычными тангенциальными методами облучения [56], но при этом происходит увеличениеоблучения нормальных тканей [57].

Рис. 25. Аксиальные изображения на уровне сердца для 3-хмерной лучевой терапии фотонами (слева), электронами (в центре) и протонов (справа)

ПЛТ позволяет значительно уменьшить «паразитную» дозу в контралатеральной молочной железе и интегральную дозу, получаемую пациентом. Следовательно, логично предположить, что для определенных клинических ситуаций, например,местнораспространенная стадия РМЖ, вовлечение в процесс парастернальных лимфоузлов, осложнения в виде кардиотоксичности после проведенной химиотерапии, молодой возраст пациентки, наличие постоянных имплантов, «неудачное» расположение сердца, медиально-расположение опухоли левой молочной железы, уже существующие патологии сердца, сниженная подвижность верхних конечностей и предрасположенность к множественным злокачественным новообразованиям может быть рекомендована протонная лучевая терапия, приводящая к снижению интегральной дозы на критические органы, находящиеся в непосредственной близости от облучаемой области груди и грудной стенки.

8.5. Рак предстательной железы

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) продолжает играть важную роль в лечении пациентов с раком предстательной железы (РПЖ). С широким внедрением скрининга ПСА, увеличилась доля пациентов с диагнозом на ранней стадии заболевания. Для многих из этих пациентов ДЛТ представляет собой эффективный вариант лечения с четко определенным профилем токсичности. Способность уничтожать локализованный РПЖ зависит от дозы облучения, которую необходимо подвести к железе. Эта доза часто ограничивается допуском здоровых органов и тканей (прямой кишки, мочевого пузыря). Пациенты сРПЖ были одними из первых, позволившими извлечь выгоду из клинического использования ЛТМИ еще в середине 1990-х годов в США [58]. Используя современные методики обратного планирования, ЛТМИ позволила улучшить распределение дозы в объеме опухоли иснизить облучение здоровых тканей.

ПЛТ используется при лечении рака предстательной железы уже в течение нескольких десятилетий, и интерес общественности к ее использованию продолжает расти.В литературе опубликованомного исследований, цель которых состояла в том, чтобы определить относительные дозиметрические преимущества и недостатки методов ЛТМИ и конформной ПЛТ с учетомряда факторов, приводящих к неопределенности в значениях дозы от протонов , таких как чувствительность к подвижности мишени.

Первое описание протонов в лечении РПЖ было опубликовано в 1979 г. для лечения 17 пациентов с локализованным раком простаты в больнице общего профиля штата Массачусетс [59]. Лечение хорошо переносилось, и этот опыт помог заложить основу для дальнейшего изучения методов ПЛТ, эскалации дозы, подводимой к простате, и уменьшения токсичности, связанной с лечением.

С появлением техники активного сканирования значительно изменились методика протонной терапии, и уже несколько центров используют такие технологии, как сканирование тонкого пучка. Тем не менее, хотятеоретически и доказаны дозиметрические преимущества протонного пучка, клинически значимые улучшения для больных РПЖ неизвестны. Данные, полученные из опыта применения ПЛТ с пассивно рассеянным пучком для лечении РПЖ на ранней стадии, показалине очевидные результаты в сравнении с современными методами ЛТМИ. Протоны имеют теоретическое преимущество, но до сих пор существует мало доказательств, подтверждающих их значительное превосходство при лечении РПЖ. Чтобы определить, какое лечение в данном случае лучше, потребуется большее количество пациентов, участвующих в рандомизированном исследовании, и большее количество лет наблюдения.

8.6. Немелкоклеточный рак легкого

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)является еще одним перспективным направлением, где ПЛТ имеет потенциально преимущественную эффективность. Однако клинические сравнения пациентов, получавших либо фотонную, либо протонную терапии

при раке легкого встречаются довольно редко из-за относительно небольшого общего количествaподобных исследований, отчасти из-за трудностей в получении страховки, покрывающей лечение НМРЛ методом ПЛТ. Но выполненный в работе [60] ретроспективный сравнительный анализ проведенной химиотерапии совместно с лучевой терапией – стандарт медицинской помощи для 3 стадии НМРЛ выявил сильную токсичность у большинства пациентов. При фотонной лучевой терапии не возможноподведение дозы, приводящеек высокой вероятностью контроля опухоли без чрезмерной токсичности. Авторы выдвинули гипотезу, что ПЛТ позволит подводить более высокие дозы к опухоли и с меньшиедозы в нормальных тканях, чем фотонная лучевая терапия в виде конформнойДЛТ или ЛТМИ. Они сравнили результаты ПЛТ + химиотерапия (n = 62), 3D фотонная ЛТ + химиотерапия (n = 74) или ЛТМИ + химиотерапия (n = 66). Средняя общая доза облучения составила 74 Гр для группы протонов и 63 Гр для других групп. Тяжелый (степень 3+) пневмонит и эзофагит в группе протонов (2% и 5%) были ниже, несмотря на более высокую дозу облучения (для3DДЛТ 30% и 18%; ЛТМИ 9% и 44%). Медиана выживаемости составили 17,7 мес. для группы 3DДЛТ, 17.6 мес. для группы ЛТМИ и 24,4 мес для группы ПЛТ. Авторы обнаружили, что к опухоли легких могут быть подведены более высокие дозы ПЛТ с более низкими показателями эзофагита и пневмонита.

Приведенные выше результаты были достаточно многообещающими для инициации нового рандомизированного исследования «ЛТМИ против ПЛТ». В настоящее время планируется еще одно исследование для выявления потенциальных клинических преимуществ ПЛТ по сравнению с фотонной ЛТ. Технология продолжает совершенствоваться и сканирование тонкого пучка и протонная терапияс модулированной интенсивностью (ПТМИ) могут показать лучшие клинические результаты, чем ПЛТ с пассивно рассеянным пучком. Наряду с развитием системной терапии усовершенствование методов ЛТ должны положительно повлиять на лечение неоперабельного рака легкого. Протоны позволяют безопасно повышать дозы до уровней, губительных для опухоли, щадя при этом критические здоровые органы и ткани, что невозможно осуществить, используя фотоны, ни методом 3DДЛТ, ни ЛТМИ [61].

9. Перспективные разработки аппаратуры, технологий, и методов

9.1. Клиническое изучение

В настоящее время широкое распространение получило мнение, что один из основных путей повышения эффективности ЛТ в лечении рака заключается в максимальномповышении дозы в мишени при не превышении толерантных доз в нормальных тканях. В этом отношении ПЛТпри одинаковых условиях всегда имеет преимущество над фотонной терапиейдаже в случае применения ЛТМИ или стереотаксиса. При ПЛТинтегральная доза практически всегда оказывается меньше, а щажение нормальных тканей лучше, чем при фотонной терапии. Особенно это значимо в лечении онкологических заболеваний у детей и молодых пациентов с точки зрения возникновения вторичного рака, вероятность появления которого растет с увеличением интегральной дозы и временем жизни после лечения.Поэтому периодически возникающие в научном мире дискуссии о желательности проведения рандомизированного клинического исследования сравнительной эффективности ЛТ пучками протонов и фотонов, по существу не очень актуальны. Тем не менее трудно возражать против подобных дополнительных исследований в широкой области диагнозов и локализаций опухолей при тщательном клиническом контроле. Такие исследовательские программы должны быть направлены на получение результатов при максимально возможном уменьшении ошибок в планировании ПЛТ и подведении дозы. При этом особое внимание следует обращать на неопределенности в определении пробегов протонов в негомогенных тканях и погрешности, связанные с перемещением мишени в процессе облучения [63,64].К исследованиям подобного направления можно отнести, например, работы [65 –

67]. Представляет интерес также сравнение результатов облучения с помощью различных технологий протонной терапии.

9.2. Прогресс в ускорительной технике

Учитывая большую активность научных коллективов в области развития новых методов и технологий ускорения протонов и совершенствования конструкции ускорителей, в ближайшие годы следует ожидать существенный прогресс в этом направлении. Подробный аналитический обзор достижений в данной области был сделан в работе [10], поэтому остановимся на этом вопросе кратко.

В первую очередь отметим появление циклотронов и синхроциклотронов, работающих на магнитах со сверхпроводящими обмотками. Это позволило сделать компактные системы с увеличенной энергией ускорения. На рис. 26показано как изменялись размерыциклотронов/синхроциклотронов со временем, причем их вес уменьшался с 220 т (*IBA*,1995 г.) до 20 т (StillRiver, 2008 г.)

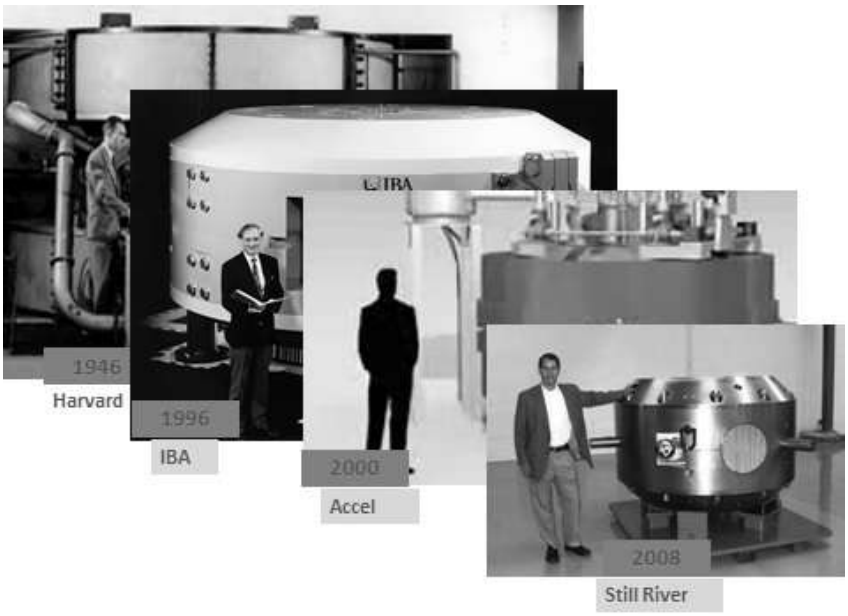

Рис. 26. Изменение размеров циклотронов/синхроциклотронов в результате совершенствования их конструкции и переходу к сверхпроводящим магнитным системам

Уменьшение веса ускорителя до 20 т позволило компании MevionMedicalSystem разработать компактную установку для ПЛТ, в которой сверхпроводящий фазотрон размещен на изоцентрическомгантри и может вращаться вокруг пациента (рис. 27). Такое решение дало возможность обойтись без больших и дорогих систем транспортировки пучка в процедурный кабинет, хотя при этом появился ряд дополнительных недостатков [10]. Подобные компактные ускорительные системы подходят для создания радиационных комплексов один ускоритель – один процедурный кабинет для облучения протонами, потребность в которых ощущается у малых и средних, в основном частных хорошо оснащенных клиник. Такую же задачу, по существу решает компактный синхротрон конструкции ЗАО «Протом» [11], правда для облучения на горизонтальном пучке.

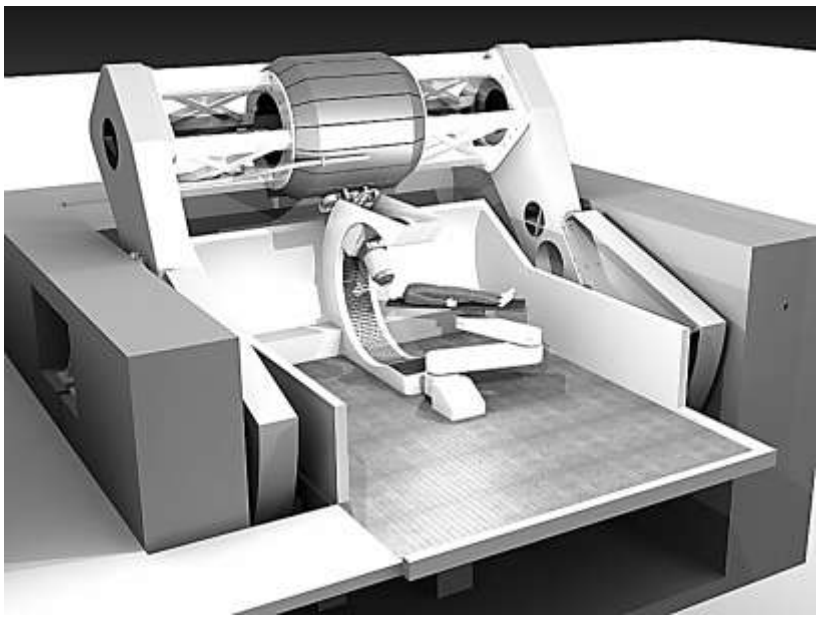

Рис. 27. Установка для протонной терапиикомпанииMevionMedicalSystem на базе сверхпроводящего фазотрона, размещенного на изоцентрическомгантри, которое вращается вокруг пациента

В настоящее время в большинстве центров ПЛТ используются изохронные циклотроны и синхротроны, однако вполне вероятно, что в ближайшем будущем эти типы ускорителей будут заменены *FFAG*-ускорителями (Fixedfieldalternatinggradient). Этот вид ускорителей сочетает многие положительные качества циклотронов и синхротронов с фиксированными магнитными полями, как у циклотронов и с импульсным ускорением, каку синхротронов. *FFAG*-ускорители могут иметь более короткие и частые циклы ускорения, чем синхротроны и, следовательно, более высокое значение среднего тока, что очень важно для технологии сканирования «пятна» Ограничением в этом случае является только скорость радиочастотного модулятора(*RF*). *FFAG*-ускорители имеют магнитное кольцо, как в синхротрононах, что позволяет выводить пучки протонов с различной фиксированной энергией. В сочетании с высокой частотой повторения импульсов (около 100 Гц) и возможностью пространственного управления «пятном» это качество делает их наиболее перспективными для ПЛТ, использующей технологию сканирования [68]. Несколько опытныхускорителейданного типа уже построено.

Большие перспективы имеет также новый вид ускорителей с диэлектрическими стенками. У таких ускорителей градиент потенциала ускорения может на два порядка превышать градиент ускорения обычных ускорителей, что позволяет ускорять протоны не только в коротких промежутках между дуантами, но и по всей длине ускорителя. Эта особенность естественно даст возможность значительного уменьшения размеров установки. Подобный тип ускорителя уже построен в*LNL* [69].

9.3. Совершенствование технологий подведения дозы

Большая часть пациентов, получивших к настоящему времени ПЛТ, облучалась по технологии пассивного рассеяния пучка. Современные системы пассивного рассеяния намного более совершенны, чем прежние устройства. В них не редко имеется возможность электромагнитной селекции требуемого энергетического интервала. Предпринимаются усилия по разработке многолепестковых коллиматоров для протонов. Однако эти коллиматоры пока менее эффективны, чем подобные устройства для фотонной терапии.

Технология сканирования ТЛ является по всей видимости более перспективной. Именно в направление ее совершенствования была выполнена большая часть научных и конструктивных исследований в последнее десятилетие. Важным обстоятельством здесь

является то, что данная технология делает возможным применение метода облучения с модуляцией интенсивности пучка протонов (ПТМИ, англ. *IMPT*). Теоретически такой способ доставки дозы позволяет существенно улучшить распределения дозы, уменьшая дозовую нагрузку на нормальные ткани и тем самым, открывая дополнительные возможности для увеличения дозы в мишени.

Последние разработки систем сканирования ТЛ перемещают «пятно» пика Брэгга в плоскости, перпендикулярной геометрической оси «носика» (2-мерное сканирование). Объем мишени при этом разделяется на отдельные «энергетические» слои (от максимальных к минимальным энергиям в соответствии с глубиной расположения слоев),и каждый слой облучается отдельно. Так же, как и в ЛТМИдля фотонов, в протонной ПТМИ перемещение «пятна» при облучении разных слоев мишени или с разных направлений может реализовываться двумя разными способами: а) дискретное перемещение «пятна»: облучение – выключение пучка – изменение энергии протонов для облучения другого по глубине слоя мишени или перемещение гантри на другое направление облучения – облучение, такой способ часто называют “StopandShoot”; б) динамическое (или непрерывное) перемещение «пятна» в растровом или в линейном вариантах без выключения пучка. При растровом динамическом сканировании принципиально может изменяться в зависимости от локализации «пятна» как скорость сканирования, так и интенсивность пучка (и возможно даже энергия протонов) по отдельности или вместе. Конкретные значения этих величин на каждый момент времени в новейших системах дозиметрического планирования ПЛТ определяются специальными оптимизационными модулями.

Важнейшей задачей при использовании в ПЛТ технологии сканирования является развитие методов уменьшения и даже исключения неопределенностей (погрешностей), вызываемых ошибками в определении пробегов протонов или перемещением (движением) объема мишени в процессе облучения. Перемещение мишени может происходить по разным причинам, важнейшей из которых является дыхание, поэтому особенно актуальна данная проблема при облучении легких. Сегодня в ПЛТ принципиально имеется два основных способа уменьшения погрешностей движения: а) выключение/включение пучка (англ. beamgating), когда пучок выключается на время выхода мишени из позиции, для которой происходило планирование облучения [70]; б) перепланирование («перекрашивание», англ. repainting) «пятна», перепланирование слоя или перепланирование всего облучаемого объема, что фактически означает неоднократное сканирование конкретной позиции «пятна», слоя или всего объема облучения. В литературе предлагаются разные варианты репэйтинга, например,в работе[71] описанакомбинация гэйтинга и репейтинга, в работе [72] рассматривается сочетание изменений положения «пятна» и энергии пучка.Достаточно подробный обзор разных методов уменьшения погрешностей, связанных с движением мишени, имеется в работе [73].

Отметим, что применение на практике быстрого репэйтинга всего объема облучения требует разработки новых технологий доставки пучка в области быстрого сканирования, увеличения частоты повторения импульсов и быстрого изменения энергии пучка протонов.

9.4. Совершенствование методов расчета распределенийдозы

В большинстве систем планирования (СП), предназначенных для установок с пассивным методом рассеяния пучка, в настоящее время используются различные модификации метода ТЛ. Этот методпри всех своих достоинствах не обеспечивает требуемую высокую точность расчета дозы в сложной по геометрии гетерогенной среде. Отметим при этом, что влияние гетерогенности на дозовые распределения для протонной терапии значительно сильнее, чем в фотонной. Применение метода Монте-Карло для расчета дозы в СП безусловно позволило бы резко улучшить точность расчетов, но такой подход

сопряжен с большим увеличением объема вычислений и, следовательно, с увеличением во много раз времени расчета. Тем не менее постоянное увеличение быстродействия компьютеров, применяемых в клиниках для планирования облучения, использование технологий параллельных расчетов и графических процессоров (*GPU*)позволяет надеяться, что в ближайшем будущем применение для планирования метода Монте-Карло станет рутинным.

На данном этапе метод Монте-Карло оказывается очень полезным для вычисления разных данных, требующихся при приемке СП для протонов, особенно для технологий сканирования, позволяя во много раз ускорить эту процедуру [74].

9.5. *Оптимизация планирования ПТМИ*

В силу большей чувствительности протонов к негомогенностям, чем фотонов, применяемые в настоящее время в СП оптимизационные алгоритмы недостаточно точно учитывают погрешности, возникающие из-за неопределенностей в значениях пробегов протонов и из-за изменения картины рассеяния в присутствии негомогенностей. В случае применения технологии пассивного рассеяния пучка возникающая проблема частично решается добавлением к объему мишени дополнительного окаймления или использованием внутреннего объема мишени, который находится из 4D компьютерной томографии. Однако для технологии ПТМИ, где результирующее дозовое распределение складывается из нескольких тысяч пиков Брэгга, каждый из которых может испытывать влияние негомогеностей, такой подход чреват появлением серьезных погрешностей в дозовых распределениях. Одно из предлагаемых в литературе решенийэтой проблемы состоит во включении возможных погрешностей в оптимизационные расчеты, чтобы гарантировать, что план облучения надежно предсказывает действительное дозовое распределение [75,76].

9.6. Применение ПЭТ для верификации облучения

Как отмечалось выше, часть взаимодействий протонов с веществом происходит в виде ядерных реакций, некоторые продукты которых, в частности ^{11}C, ^{15}O, ^{10}C, содержат больше протонов, чем требуется для стабильности ядер. В результате такие ядра испытывают радиоактивный распад с испусканием позитронов. Эта особенность переноса протонов привела к идее применения ПЭТдля визуализации треков протонов, образующихся в процессе облучения в теле пациентов. Данные по пространственному распределению β^+-активности далее можно сравнить с предварительно рассчитанными распределениями этой активности для реализуемого плана облучения.В результате получаем надежный, правда не дешевый, способ верификации облучения прямо *online* или непосредственно сразу после облучения. Естественно, что такая возможность верификации протонного облучения заинтересоваламногих физиков. Предварительные результаты исследований в этом направлении оказались многообещающими (например, [77,78]).

9.7. Протоннаякомпьютерная томография.

Идея применить протоны в радиологии возникла достаточно давно [79].С тех пор исследования в этом направлении продолжаются, особенно они активизировались после начала широкого применения ПЛТ. Результаты расчетных и экспериментальных работ на животных в этом направлении показали, что неточности, возникающие при планировании протонного облучения из-за неполноценного моделирования многократного кулоновского рассеяния и погрешностей в определении тормозных способностей протонов при использовании фотонной КТ, приводят к значимым отклонениям расчетных данных по дозам от результатов экспериментов.

Основная причина неточностей заключается в погрешностиконвертирования чиселХаунсфильда, измеряемых в фотонной КТ, в данные по тормозным способностям

протонов для элементов, входящих в состав организма и возможных имплантатов. Результирующие погрешности в определении пробегов протонов составляют 3 % и более. Они становятся особенно значимыми при использовании в расчетах доз метода ТЛ, в котором учет негомогенностей производится на основе перехода к радиологическим длинам. Эти погрешности можно существенно уменьшить, применяя прямое измерение относительных значений тормозных способностей протонов с помощью протонной КТ [80].В России над разработкой протонного варианта КТ активно работают в ОИЯИ и в коллективе ЗАО «Протом» под руководством В.Е. Балакина.

10. Снижение стоимости протонной терапии

В настоящее время протонная терапия является более дорогим способом лечения, чем фотонная. В 2003 г. по оценке авторов работы [81] ее стоимость при условииряда простых усовершенствований оценивалась примерно в 1.7 раза выше, чем стоимость фотонной терапии. Впоследствии в литературе регулярно появлялись публикации (например, [82,83]), авторы которых показывали, что по критерию польза/стоимостьтрадиционная фотонная терапия для лечении большинства локализаций новообразований уступает протонной терапии.Значение понятия «польза» при этом рассчитывалось на базе вероятностного подхода с применением теории риска, определения значений*TCP, NTCP*, увеличением времени дожития после лечения и т.п. Тем не менее есть смысл вслед за работой [15] указать некоторые пути уменьшения абсолютной стоимости протонной терапии:

- Наличие отдельных помещений вне кабинетов облучения для подготовки к облучению особенно пациентов детского возраста, для которых необходима анестезия, что позволит увеличить пропускную способность лучевого отделения;
- Применение быстрой автоматизированной техники для позиционирования пациентов;
- Применение роботов как внутри, так и снаружи кабинетов облучения для перевозки и укладки пациентов, перемещения устройств визуализации и ручного оборудования, необходимого при облучении;
- Применение усовершенствованных ускорителей, линий транспортировки пучка и технологий доставки дозы к мишени, позволяющих быстрее изменять энергию протонов и переключать пучок между процедурными кабинетами;
- ПрименениеПТМИтехнологии, не требующей ручной установки коллиматоров для формирования формы поля, компенсаторов пробега и т.п., индивидуальных для каждого направления облучения;
- Применение по возможности гипофракционирования облучения, так как протоны дают возможность уменьшить дозы на нормальные ткани по сравнению с фотонным облучением;
- С увеличением спроса на оборудование для протонной терапии следует ожидать повышение конкуренции между компаниями, производящими это оборудование, и, соответственно, уменьшения его цены.

11. Заключение

Основное преимущество ПЛТ перед фотонной заключается в том, эта технология позволяет резко снизить облучение здоровых тканей и тем самым дает возможностьповысить дозы в опухоли до уровней, недостижимых с помощью фотонной терапии. Наравне с этим уменьшение дозы в здоровых тканяхприводит к улучшению переносимости комбинированной химио − и лучевой терапии.Как следствие ожидается, что при использовании протонной терапии можно будет свести к минимуму перерывы между химио − и лучевой терапией у пациентов, получающих комплексное лечение. Отсюда появляется преимущество одновременного улучшения результатов как локального, так и системного лечения.

Не менее важным является преимущество уменьшения вероятности возникновения ранних или поздних лучевых осложнений в нормальных тканей, включая вторичные радиационно-индуцированные новообразования. Важность этого вопроса не может быть переоценена при рассмотрении облучения детей и молодых пациентов.

Следует также отметить, что покабольшинство из анализируемых в научной литературе результатов лечения ПЛТ были получены при лечение горизонтальным пучками с пассивным рассеянием, пучкамис неоптимальным энергетическим спектром, и другими менее совершенными методами, которые доступны и могут быть реализованы в настоящее время. Однако уже на основании этих предварительных результатов можнопредполагать, что при лечении пациентов с помощью протонных пучков на базе современных специализированных центров с усовершенствованнымиметодами планирования и технологиями подведения протонного пучка к мишени могут быть получены дополнительные клинически значимые достижения, в том числе снижена ранняя и поздняя токсичность лучевоголечения разных групп онкологических заболеваний.

Несмотря на потенциальную эффективность ПЛТ при лечении практически всех видов и локализаций опухолей на данный момент только для меланомы глаза и опухолей основания черепа имеются рандомизированные клинические подтверждения того, что протоны превосходят по своей эффективности 3D конформную лучевую терапию и ЛТМИ. Результаты многолетних исследований показали, что наиболее перспективными показаниями для применения ПЛТ являются в первую очередь радиорезистентные опухоли и опухоли, расположенные близко к критическим структурам. Для других локализаций клиническое превосходство еще должно быть доказано. Среди них:

- Опухоли с плохим ответом на обычную лучевую терапию, которые, как ожидается, лучше реагируют на более разовые высокие дозы. Примеры: аденокарцинома предстательной железы или слюнных желез.
- Опухоли, для которых важно уменьшить общий объем облучаемой ткани. Примеры: опухоли у детей, опухоли в области головы и шеи, грудная стенка послеоперации на молочной железе.
- Генерализованные опухоли с плохим прогнозом, где протоны могут обеспечить лучшую паллиативную помощь с меньшим количеством осложнений. Пример: опухоли поджелудочной железы.

В заключение подчеркнем, что для реализации всего потенциала ПЛТ необходимо полное интегрирование этого направления в клиническую среду, поисковые междисциплинарные научные исследования для повышения ее эффективности и разработка новых более совершенных медицинских, физических и технических технологий, органично сочетающихся с особенностями этого вида лучевого лечения.

Список литературы

1. WilsonR.R. Radiologicaluseoffastproton // Radiology. V. 47, 1946,P. 487 – 491.
2. LawrenceJ.H. etal. Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report //Cancer Res.V.18,1958, P. 121–134.
3. PTCOG patient statistics of particle therapy centers per end of 2014.PTCOG2015
4. Newhauser W.D., Zhang R. The physics of proton therapy// Phys. Med. Biol. V.60, 2015, R155 – R209.
5. Bortfeld T. An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams // Med. Phys. V.24 (12). 1997. P. 2024 – 2033.
6. ICRU Report 49: Stopping powers and ranges for protons and alpha particles// Bethesda, MD, 1993.

7. Mazal A. Proton beams in radiotherapy // In: handbook of radiotherapy physics / Eds. P. Mayles, A. Nahum, J-C Rosenwald. P. 1005 – 1032. Taylor&Francis Group. 2007.
8. Preston W.M., Koehler A.M. Proton beam dosimetry// 1968. Harvard Cyclotron Laboratory, personal communication.
9. Sjirk Niels Boon. Dosimetry and quality control of scanning beams// Thesis. 1968. Groningen.
10. Кленов Г.И., Хорошков В.С., Черных А.Н. Ускорители для протонной лучевой терапии// Медицинская физика. № 1(61), 2014, С. 5 – 17.
11. http://www.protom.ru.
12. Кац М.М. Развитие центров терапии пучками протонов и ионов. Обзор // Медицинская физика. № 2, 2005, С. 25 – 39.
13. Kats M.M. Compact and non expensive systems for transport proton and ion beams between of medical accelerator and fixated horisontally patient at many directions // Report on RuPAC 2008. Zvenigorod, Russia, 2008.
14. Koehler A.M., Schneider R.J., Sisterson J.M. Range modulator for proton and heavy ions//Nucl. Instrum. Methods, V. 131, 1975,P. 437 – 440.
15. Smith A.R. Proton therapy// Med. Phys. V. 36 (2), 2009, P. 556 – 568.
16. Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 2// М.: изд. НИЯУМИФИ. 2011.
17. Berger M.J. Penetration of proton beams trough water I. Depth-dose distribution, spectra and LET distribution// Report NISTIR 5226, National institute of standards and technology, physics laboratory, (Gaisersburg, 1993).
18. Abramowitz M., Stegun I.A. Eds. Handbook of Mathematical Functions// (Dover, New York), 1972.
19. Koch N., Newhauser W. Virtual commissioning of a treatment planning system for protontherapy of ocular cancers//Radiat. Prot. Dosim. V. 115, 2005, P. 159–163.
20. Hogstrom K. R., Mills M. D., Almond P. R. Electron beam dose calculations// Phys. Med. Biol. V. 26, 1981, P. 445–459.
21. Hong L., Gotein M., Buccuilini M. et al. Pencil beam algorithm for proton dose calculations// Phys. Med. Biol. V. 41, 1996, P. 1305–1330.
22. Schaffner B., Pedroni E., Lomax A. Dose calculation models for proton treatment planning using a dynamic beam delivery system: an attempt to include density heterogeneity effects in the analytical dose calculation// Phys. Med. Biol. V. 44, 1999, P. 27–41.
23. Szymanowski H., Oelfke U. 2D pencil beam scaling: an improved proton dose algorithm for heterogeneous media// Phys. Med. Biol. V. 47, 2002, P. 3313–3331.
24. Ciangaru G., Polf J. C., Bues M., Smith A. R. Benchmarking analytical calculations of proton doses in heterogeneous matter// Med. Phys. V. 32, 2005, P. 3511–3523.
25. Westerly D. C., Mo X., Tome W. A. et al. A generalized 2D pencil beamscaling algorithm for proton dose calculation in heterogeneous slab geometries// Med. Phys. V. 40,2013,P. 061706ю
26. Schaffner B. Proton dose calculation based on in-air fluence measurements// Phys. Med. Biol. V. 53, 2008, P. 1545 – 1562.
27. Parodi K, Mairani A., Sommerer F. MC-based parametrization of the lateral dose spread for clinical treatment planning of scanned proton and carbon ion beams// J. Radiat. Res. V. 54, 2013, P. i91– 6.
28. Pelowitz D.B. MCNPX User's Manual, Version 2.7.0// Los Alamos National Laborator. 2011.
29. Agostinelli S., Allison J., Amako K., Apostolakis J. Geant4—a simulation toolkit// Nucl. Instrum. Methods. A. V. 506, 2003, P. 250–303.
30. Zhang R., Fontenot J., Mirkovic D. et al. Advantages of MCNPX-basedlattice tally over mesh tally in high-speed Monte Carlo dose reconstruction for proton radiotherapy// Nucl. Technol. 183 2013a 101– 106.

31. Taddei P. J et al. Stray radiation dose and second cancer risk for a pediatric patient receivingcraniospinal irradiation with proton beams// Phys. Med. Biol. V. 54, 2009, 2259–2275.
32. Jia X., Schumann J., Paganetti H., Jiang S. B. GPU-based fast Monte Carlo dose calculation forproton therapy// Phys. Med. Biol. V. 57, 2012, P. 7783– 7797.
33. Vadapalli R., Yepes P., Newhauser W. D., Lichti R. Grid-enabled treatment planning for proton therapy using Monte Carlo simulations//Nucl. Technol. V.175, 2011, 16–21.
34. Janni J. F. Proton range energy tables, 1 keV–10 GeV Atomic Data// Nucl. Data TablesV. 27, 1982,P. 147–529.
35. Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy variations as a function of biological endpoint, dose and linear energy transfer// Phys. Med. Biol. V. 59, 2014, P. R419–R472.
36. https://www.oncolink.org/cancer-treatment/proton-therapy/overviews-of-proton-therapy/ocular-melanoma-and-proton-therapy.
37. Damato B. Developments in the management of uveal melanoma // Clin Experiment Ophthalmol, V.32, 2004, P. 639-647.
38. .МицынГ.В., Ольшевский А.Г., Сыресин Е.М.. Протоннаятерапиясегодняизавтра // ЕженедельникОИЯИ "Дубна".2008.N 32.
39. GoiteinG. P. Proton Radiation Therapy of Ocular Melanom // Teaching Course 2010 OPTIS PTCOG 49. 2010
40. Noël G, Bollet MA, Calugaru V.et al. Functional outcome of patients with benign meningioma treated by 3D conformal irradiation with a combination of photons and protons // Int J RadiatOncolBiol Phys. Vol. 62 I 5. 2005.P. 1412-22.
41. Wenkel E, Thornton A.F., Finkelstein D. et al. Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy //MunzenriderJE Int J RadiatOncolBiol Phys. Vol. 48.i. 5. 2000, P.1363-70.
42. Vernimmen et al. Stereotactic proton beam therapy of skull base meningiomas // Int J RadiatOncolBiol Phys. Vol. 49 i. 1.2001, P. 99-105.
43. Romb B., .VennariniS., Vinante L. et al. Proton radiotherapy for pediatric tumors: review of first clinical results // Ital J Pediatr.№ 40. 2014.P.74.
44. Robison L.L., Armstrong G.T., Boice J.D. et al. The childhood cancer survivor study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research // J ClinOncol, V. 27 i.14. 2009.P. 2308–2318.
45. Ishida Y, Sakamoto N, Kamibeppu K. et al. Late effects and quality of life of childhood cancer survivors: part 2: impact of radiotherapy // Int J HematolVol.92. i.1. 2010.P. 95–104.
46. Fischer E.G., Welch K., Shillito J. et al. Craniopharyngioma in children: long-term effects of conservative surgical procedures combined with radiation therapy // J Neurosurg. Vol.73. i.4. 1990.P. 534–540.
47. Schell M.J., McHaney V.A. et al. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation // Pubmed 2715805, Journal of Clinical Oncology.Vol. 7. no. 6. 1989.P. 754-760.
48. Adan L., Trivin C. et al. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults //Pubmed 11701685, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.Vol. 86. no. 1.2001. P. 5245-5251.
49. Schell M.J., McHaney V.A. et al. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation //Pubmed 2715805, Journal of Clinical Oncology.Vol. 7. no. 6.1989.P. 754-760.
50. Dores G.M., Metayer, C. et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years //Pubmed 12177110, Journal of Clinical Oncology.Vol. 20. no. 16. 2002.P. 3484-3494.
51. Mulhern R.K., Palmer S.L. Neurocognitive late effects in pediatric cancer // Pubmed 12855950, Current Problems in Cancer.Vol. 27. no. 4. 2003. P. 177-197.

52. Cotter S.E., McBride S.M.,Yock T.I. Proton Radiotherapy for Solid Tumors of Childhood // Technology Cancer Research Treatment. Vol.11. i.3.2012.P.267–278.
53. Clarke M, Collins R, Darby S. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials // Lancet. Vol. 366.i. 9503.2005, P. 2087-106.
54. Li J.S., Freedman G.M., Price R. et al. Clinical implementation of intensity-modulated tangential beam irradiation for breast cancer // Med Phys.Vol.31. i.5.2004.P. 1023-31.
55. Seidman A., Hudis C., Pierri M.K. et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience // ClinOncol., Vol.20. i.5.2002.P. 1215-21.
56. Mantini G, Smaniotto D, Balducci M. Radiation-induced cardiovascular disease: impact of dose and volume // Rays, V.30, i.2, 2005, pp. 157-68.
57. Bhatnagar A.K., Brandner E., Sonnik D. et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reducesthe dose to the contralateral breast when compared to conventional tangential fields for primary breast irradiation: initial report // Cancer J. Vol.10. 2004.P. 381–5.
58. Hall E.J. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers // Int J RadiatOncolBiol Phys. Vol.65. i.1.2006.P.1-7.
59. Burman C., Chui C.S. et al. Planning, delivery, and quality assurance of intensity-modulated radiotherapy using dynamic multileaf collimator: a strategy for large-scale implementation for the treatment of carcinoma of the prostate // Int J RadiatOncolBiolPhys.. Vol. 39. i.4.1997.P. 863-73.
60. Shipley W.U. et al. Proton radiation as boost therapy for localized prostatic arcinoma // JAMA,Vol. 241. i.18. 1979.P.1912–5.
61. Sejpal S., Komaki R., Tsao A. et al. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer // Cancer. Vol.117. i.13.2011.P. 3004-13.
62. Bradley J.D., Paulus R., Komaki R. et al. A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy with or without cetuximab for stage III non-small cell lung cancer: Results on radiation dose in RTOG 0617 // Lancet Oncology. Vol.16. i.2.2015.P. 187-99.
63. Goitein M., Cox J. Should randomized clinical trial be required for proton radiotherapy?// J. Clin. Oncol. Vol. 26,2008, P. 175–176.
64. Suit H. et al. Should positive phase III clinical trial data be required before proton beam therapy is more widely adopted? No// Radiother. Oncol. Vol. 86.2008.P. 148–153.
65. Cotter S.E., Herrup D.A., Friedmann A. et al. Proton radiotherapy for pediatric bladder/prostate rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and dosimetry compared to intensity modulated radiation therapy// Int. J.Radiat.Oncol. Biol. Phys.Vol. 81. 2011.P. 1367–1373.
66. Brodin N.P., MunckA.f., Rosensch P. et al. Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatricmedulloblastoma//ActaOncol. Vol. 50. 2011. P. 806–816.
67. Kristensen1 I., Nilsson K., Nilsson P. Comparative Proton and Photon Treatment Planning in Pediatric Patients with Various Diagnoses//International Journal of Particle Therapy. Vol. 3. 2015. P. 367 – 375.
68. Keil E., Sessler A. M., Trbojevic D. Hadron cancer therapy complex using nonscalingfixed field alternating gradient accelerator and gantry design// Phys. Rev. ST Accel. Beams.Vol. 10.2007.P. 054701.
69. Caporaso G. J. et al. A compact linac for intensity modulated proton therapy based on a dielectric wall accelerator// Phys. Medica. Vol. 24. 2008. P. 98–101.
70. Lu H. M., Brett K., Shapr G. et al. A respiratory-gated treatment system for proton therapy// Med. Phys. Vol. 34. 2007.P. 3273–3278.
71. Furukawa T., Inaniwa T., Sato S. et al. Design study of a raster scanning system for moving target irradiation in heavy-ion therapy// Med. Phys. Vol. 34.2007. P.1085–1097.

72. Bert C., Laito N., Schmidt A. Target motion tracking with scanned particle beam// Med. Phys. Vol. 34. 2007. P. 4768–4771.
73. Bert C., Durante M. Motion in radiotherapy: particle therapy// Phys. Med. Biol. Vol. 56. 2011. P. R113–R144.
74. Newhauser W. et al. Monte Carlo simulations for configuring and testing an analytical proton dose-calculation algorithm// Phys. Med. Biol. Vol. 52. 2007. P. 4569–4584.
75. Pflugfelder D., Wilkens J. J., Oelfke U. Worst case optimization: A method to account for uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy// Phys. Med. Biol. Vol. 53. 2008.P. 1689–1700.
76. Liao L, Lim G.J., Li Y.Robust Optimization for Intensity Modulated Proton Therapy Plans with Multi-Isocenter Large Fields// International Journal of Particle Therapy. Vol. 4.2016. P. 305 – 311.
77. Parodi K. et al.Patient study of in vivo verification of beam deliveryand range, using positron emission tomography and computed tomographyimaging after proton therapy// Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys. Vol. 68. 2007. P. 920–934.
78. Nishio T., Ogino T. Dose-volume delivery guided proton therapy using beam on-line PET system// Med. Phys. Vol. 33. 2006. P. 4190–4197.
79. Cormack A.M. Representation of a function by its line integrals with some radiological applications// J. Appl. Phys. Vol. 34. 1963. P. 2722–2727.
80. De Assis J. T. et al. Proton computed tomography as a tool for proton therapy planning: Preliminary computer simulations and comparisons with x-ray CT basics// X-Ray Spectrom. Vol. 34. 2005. P. 481–492.
81. Goitein M., Jermann M. The relative costs of proton and x-ray radiation therapy//Clin. Oncol. Vol. 15. 2003. P. S37–S50.
82. Mailhot V., Kim J., Bussière M. Cost effectiveness of proton therapy compared with photon therapy in the management of pediatric medulloblastoma// Cancer. Vol. 119(24). 2013. P. 4299-4307.
83. Reiazi R., Norozi A., Etedadialiabadi M. A. Literature Survey on Cost-Effectiveness of Proton Beam Therapy in the Management of Breast Cancer Patients// Iran J Cancer Prev. Vol. 8(6). 2015. P. 4373.

.

Proton Radiotherapy: Current Status and Future Perspective

Keywords: radiation therapy, cyclotron, synchrotron, protons, photons, relative biological effectiveness, methods for dose calculating, a pencil beam

[1]*NRNU MEPhI, Moscow*
[2] *SRC FMBC – A.I. Burnasyan, Moscow*

ABSTRACT

The work represents an analytical review of current status of proton therapy in the world and in Russia and advanced developments in the field of accelerator technology, dose delivery technology to target, methods of dose calculating, relative biological effectiveness of proton irradiation, clinical preferences, the cost of proton therapy, etc. The main sections of the article are preceded by a brief description of the interactions of protons with the matter, which is then used to explain the distinctive features of proton therapy compared with other options of radiation treatment.

REFERENCES

1. WilsonR.R. Radiologicaluseoffastproton // Radiology. V. 47, 1946, P. 487 – 491.
2. LawrenceJ.H. etal. Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report //Cancer Res.V.18,1958, P. 121–134.
3. PTCOG patient statistics of particle therapy centers per end of 2014.PTCOG2015
4. Newhauser W.D., Zhang R. The physics of proton therapy// Phys. Med. Biol. V.60, 2015, R155 – R209.
5. Bortfeld T. An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams // Med. Phys. V.24 (12). 1997. P. 2024 – 2033.
6. ICRU Report 49: Stopping powers and ranges for protons and alpha particles// Bethesda, MD, 1993.
7. Mazal A. Proton beams in radiotherapy // In: handbook of radiotherapy physics / Eds. P. Mayles, A. Nahum, J-C Rosenwald. P. 1005 – 1032. Taylor&Francis Group. 2007.
8. Preston W.M., Koehler A.M. Proton beam dosimetry// 1968. Harvard Cyclotron Laboratory, personal communication.
9. Sjirk Niels Boon. Dosimetry and quality control of scanning beams// Thesis. 1968. Groningen.
10. KlenovG.I., HoroshkovV.S.,ChernyihA.N.Accelerators for proton radiation therapy // Medical Physics. № 1 (61), 2014, P. 5 – 17 (Russian).
11. http://www.protom.ru.
12. KatsM.M. Developmentofthetherapycentreswith proton and ion beams. Review // MedicalPhysics. V. 2, 2005, P. 25 – 39 (Russian).
13. Kats M.M. Compact and non expensive systems for transport proton and ion beams between of medical accelerator and fixated horisontally patient at many directions // Report on RuPAC 2008. Zvenigorod, Russia, 2008.
14. Koehler A.M., Schneider R.J., Sisterson J.M. Range modulator for proton and heavy ions//Nucl. Instrum. Methods, V. 131, 1975,P. 437 – 440.
15. Smith A.R. Proton therapy// Med. Phys. V. 36 (2), 2009, P. 556 – 568.
16. Klimanov VA. Radiobiological and dosimetric planning of radiotherapy and radionuclide therapy. Moscow: Izd. NNIU MEPhI. 2011.

17. Berger M.J. Penetration of proton beams trough water I. Depth-dose distribution, spectra and LET distribution// Report NISTIR 5226, National institute of standards and technology, physics laboratory, (Gaisersburg, 1993).
18. Abramowitz M., Stegun I.A. Eds. Handbook of Mathematical Functions// (Dover, New York), 1972.
19. Koch N., Newhauser W. Virtual commissioning of a treatment planning system for proton therapy of ocular cancers//Radiat. Prot. Dosim. V. 115, 2005, P. 159–163.
20. Hogstrom K. R., Mills M. D., Almond P. R. Electron beam dose calculations// Phys. Med. Biol. V. 26, 1981, P. 445–459.
21. Hong L., Gotein M., Buccuilini M. et al. Pencil beam algorithm for proton dose calculations// Phys. Med. Biol. V. 41, 1996, P. 1305–1330.
22. Schaffner B., Pedroni E., Lomax A. Dose calculation models for proton treatment planning using a dynamic beam delivery system: an attempt to include density heterogeneity effects in the analytical dose calculation// Phys. Med. Biol. V. 44, 1999, P. 27–41.
23. Szymanowski H., Oelfke U. 2D pencil beam scaling: an improved proton dose algorithm for heterogeneous media// Phys. Med. Biol. V. 47, 2002, P. 3313–3331.
24. Ciangaru G., Polf J. C., Bues M., Smith A. R. Benchmarking analytical calculations of proton doses in heterogeneous matter// Med. Phys. V. 32, 2005, P. 3511–3523.
25. Westerly D. C., Mo X., Tome W. A. et al. A generalized 2D pencil beam scaling algorithm for proton dose calculation in heterogeneous slab geometries// Med. Phys. V. 40, 2013,P. 061706ю
26. Schaffner B. Proton dose calculation based on in-air fluence measurements// Phys. Med. Biol. V. 53, 2008, P. 1545 – 1562.
27. Parodi K, Mairani A., Sommerer F. MC-based parametrization of the lateral dose spread for clinical treatment planning of scanned proton and carbon ion beams// J. Radiat. Res. V. 54, 2013, P. i91– 6.
28. Pelowitz D.B. MCNPX User's Manual, Version 2.7.0// Los Alamos National Laborator. 2011.
29. Agostinelli S., Allison J., Amako K., Apostolakis J. Geant4—a simulation toolkit// Nucl. Instrum. Methods. A. V. 506, 2003, P. 250–303.
30. Zhang R., Fontenot J., Mirkovic D. et al. Advantages of MCNPX-based lattice tally over mesh tally in high-speed Monte Carlo dose reconstruction for proton radiotherapy// Nucl. Technol. 183 2013a 101– 106.
31. Taddei P. J et al. Stray radiation dose and second cancer risk for a pediatric patient receiving craniospinal irradiation with proton beams// Phys. Med. Biol. V. 54, 2009, 2259–2275.
32. Jia X., Schumann J., Paganetti H., Jiang S. B. GPU-based fast Monte Carlo dose calculation for proton therapy// Phys. Med. Biol. V. 57, 2012, P. 7783– 7797.
33. Vadapalli R., Yepes P., Newhauser W. D., Lichti R. Grid-enabled treatment planning for proton therapy using Monte Carlo simulations//Nucl. Technol. V.175, 2011, 16–21.
34. Janni J. F. Proton range energy tables, 1 keV–10 GeV Atomic Data// Nucl. Data TablesV. 27, 1982,P. 147–529.
35. Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy variations as a function of biological endpoint, dose and linear energy transfer// Phys. Med. Biol. V. 59, 2014, P. R419–R472.
36. https://www.oncolink.org/cancer-treatment/proton-therapy/overviews-of-proton-therapy/ocular-melanoma-and-proton-therapy.
37. Damato B. Developments in the management of uveal melanoma // Clin Experiment Ophthalmol, V.32, 2004, P. 639-647.
38. .Micyn G.V., Olshevski A.G., Cyiresin E.M. Proton therapy today and tomorrow // JINR weekly "Dubna". 2008. V. 32.
39. GoiteinG. P. Proton Radiation Therapy of Ocular Melanom // Teaching Course 2010 OPTIS PTCOG 49. 2010

40. Noël G, Bollet MA, Calugaru V.et al. Functional outcome of patients with benign meningioma treated by 3D conformal irradiation with a combination of photons and protons // Int J RadiatOncolBiol Phys. Vol. 62 I 5. 2005. P. 1412-22.
41. Wenkel E, Thornton A.F., Finkelstein D. et al. Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy //MunzenriderJE Int J RadiatOncolBiol Phys. Vol. 48. i. 5. 2000, P. 1363-70.
42. Vernimmen et al. Stereotactic proton beam therapy of skull base meningiomas // Int J RadiatOncolBiol Phys. Vol. 49 i. 1. 2001, P. 99-105.
43. Romb B., .VennariniS ., Vinante L. et al. Proton radiotherapy for pediatric tumors: review of first clinical results // Ital J Pediatr. № 40. 2014. P. 74.
44. Robison L.L., Armstrong G.T., Boice J.D. et al. The childhood cancer survivor study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research // J ClinOncol, V. 27 i.14. 2009.P. 2308–2318.
45. Ishida Y, Sakamoto N, Kamibeppu K. et al. Late effects and quality of life of childhood cancer survivors: part 2: impact of radiotherapy // Int J HematolVol. 92. i.1. 2010.P. 95–104.
46. Fischer E.G., Welch K., Shillito J. et al. Craniopharyngioma in children: long-term effects of conservative surgical procedures combined with radiation therapy // J Neurosurg. Vol.73. i.4. 1990.P. 534–540.
47. Schell M.J., McHaney V.A. et al. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation // Pubmed 2715805, Journal of Clinical Oncology.Vol. 7.no. 6. 1989.P. 754-760.
48. Adan L., Trivin C. et al. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults //Pubmed 11701685, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.Vol. 86.no. 1. 2001. P. 5245-5251.
49. Schell M.J., McHaney V.A. et al. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation //Pubmed 2715805, Journal of Clinical Oncology.Vol. 7.no. 6. 1989.P. 754-760.
50. Dores G.M., Metayer, C. et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years //Pubmed 12177110, Journal of Clinical Oncology.Vol. 20.no. 16. 2002. P. 3484-3494.
51. Mulhern R.K., Palmer S.L. Neurocognitive late effects in pediatric cancer // Pubmed 12855950, Current Problems in Cancer.Vol. 27.no. 4. 2003. P. 177-197.
52. Cotter S.E., McBride S.M.,Yock T.I. Proton Radiotherapy for Solid Tumors of Childhood // Technology Cancer Research Treatment. Vol. 11. i.3.2012.P. 267–278.
53. Clarke M, Collins R, Darby S. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials // Lancet. Vol. 366. i. 9503. 2005, P. 2087-106.
54. Li J.S., Freedman G.M., Price R. et al. Clinical implementation of intensity-modulated tangential beam irradiation for breast cancer // Med Phys. Vol.31. i.5. 2004. P. 1023-31.
55. Seidman A., Hudis C., Pierri M.K. et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience // ClinOncol., Vol. 20. i.5. 2002. P. 1215-21.
56. Mantini G, Smaniotto D, Balducci M. Radiation-induced cardiovascular disease: impact of dose and volume // Rays, V.30, i.2, 2005, pp. 157-68.
57. Bhatnagar A.K., Brandner E., Sonnik D. et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reducesthe dose to the contralateral breast when compared to conventional tangential fields for primary breast irradiation: initial report // Cancer J. Vol. 10. 2004. P. 381–5.
58. Hall E.J. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers // Int J RadiatOncolBiol Phys. Vol. 65. i.1. 2006. P.1-7.
59. Burman C., Chui C.S. et al. Planning, delivery, and quality assurance of intensity-modulated radiotherapy using dynamic multileaf collimator: a strategy for large-scale implementation for the treatment of carcinoma of the prostate // Int J RadiatOncolBiolPhys.. Vol. 39. i.4. 1997. P. 863-73.

60. Shipley W.U. et al. Proton radiation as boost therapy for localized prostatic arcinoma // JAMA,Vol. 241. i.18. 1979. P. 1912–5.
61. Sejpal S., Komaki R., Tsao A. et al. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer // Cancer. Vol. 117. i.13. 2011. P. 3004-13.
62. Bradley J.D., Paulus R., Komaki R. et al. A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy with or without cetuximab for stage III non-small cell lung cancer: Results on radiation dose in RTOG 0617 // Lancet Oncology. Vol. 16. i.2. 2015. P. 187-99.
63. Goitein M., Cox J. Should randomized clinical trial be required for proton radiotherapy?// J. Clin. Oncol. Vol. 26,2008, P. 175–176.
64. Suit H. et al. Should positive phase III clinical trial data be required before proton beam therapy is more widely adopted? No// Radiother. Oncol. Vol. 86. 2008. P. 148–153.
65. Cotter S.E., Herrup D.A., Friedmann A. et al. Proton radiotherapy for pediatric bladder/prostate rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and dosimetry compared to intensity modulated radiation therapy// Int. J.Radiat.Oncol. Biol. Phys. Vol. 81. 2011. P. 1367–1373.
66. Brodin N.P., MunckA.f., Rosensch P. et al. Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma//ActaOncol. Vol. 50. 2011. P. 806–816.
67. Kristensen1 I., Nilsson K., Nilsson P. Comparative Proton and Photon Treatment Planning in Pediatric Patients with Various Diagnoses//International Journal of Particle Therapy. Vol. 3. 2015. P. 367 – 375.
68. Keil E., Sessler A. M., Trbojevic D. Hadron cancer therapy complex using nonscalingfixed field alternating gradient accelerator and gantry design// Phys. Rev. ST Accel. Beams.Vol. 10. 2007. P. 054701.
69. Caporaso G. J. et al. A compact linac for intensity modulated proton therapy based on a dielectric wall accelerator// Phys. Medica. Vol. 24. 2008. P. 98–101.
70. Lu H. M., Brett K.,Shapr G. et al. A respiratory-gated treatment system for proton therapy// Med. Phys. Vol. 34. 2007.P. 3273–3278.
71. Furukawa T., Inaniwa T., Sato S. et al. Design study of a raster scanning system for moving target irradiation in heavy-ion therapy// Med. Phys. Vol. 34.2007. P. 1085–1097.
72. Bert C., Laito N., Schmidt A. Target motion tracking with scanned particle beam// Med. Phys. Vol. 34. 2007. P. 4768–4771.
73. Bert C., Durante M. Motion in radiotherapy: particle therapy// Phys. Med. Biol. Vol. 56. 2011. P. R113–R144.
74. Newhauser W. et al. Monte Carlo simulations for configuring and testing an analytical proton dose-calculation algorithm// Phys. Med. Biol. Vol. 52. 2007. P. 4569–4584.
75. Pflugfelder D., Wilkens J. J., Oelfke U. Worst case optimization: A method to account for uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy// Phys. Med. Biol. Vol. 53. 2008. P. 1689–1700.
76. Liao L, Lim G.J., Li Y.Robust Optimization for Intensity Modulated Proton Therapy Plans with Multi-Isocenter Large Fields// International Journal of Particle Therapy. Vol. 4. 2016. P. 305 – 311.
77. Parodi K. et al. Patient study of in vivo verification of beam delivery and range, using positron emission tomography and computed tomography imaging after proton therapy// Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys. Vol. 68. 2007. P. 920–934.
78. Nishio T., Ogino T. Dose-volume delivery guided proton therapy using beam on-line PET system// Med. Phys. Vol. 33. 2006. P. 4190–4197.
79. Cormack A.M. Representation of a function by its line integrals with some radiological applications// J. Appl. Phys. Vol. 34. 1963. P. 2722–2727.

80. De Assis J. T. et al. Proton computed tomography as a tool for proton therapy planning: Preliminary computer simulations and comparisons with x-ray CT basics// X-Ray Spectrom. Vol. 34. 2005. P. 481–492.
81. Goitein M., Jermann M. The relative costs of proton and x-ray radiation therapy//Clin. Oncol. Vol. 15. 2003. P. S37–S50.
82. Mailhot V., Kim J., Bussière M. Cost effectiveness of proton therapy compared with photon therapy in the management of pediatric medulloblastoma// Cancer. Vol. 119(24). 2013. P. 4299-4307.
83. Reiazi R., Norozi A., Etedadialiabadi M. A. Literature Survey on Cost-Effectiveness of Proton Beam Therapy in the Management of Breast Cancer Patients// Iran J Cancer Prev. Vol. 8(6). 2015. P. 4373.