

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
MINISTRY OF HEALTHCARE OF THE RUSSIAN FEDERATION
ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО (ФМБА РОССИИ)
FEDERAL MEDICAL BIOLOGICAL AGENCY (THE FMBA OF RUSSIA)

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ

И

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditsinskaia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

2019

Том 64

№ 2

Периодический научный журнал. Издается с 1956 года
Periodical scientific journal. Published since 1956

Журнал включен в перечень ВАК ведущих рецензируемых научных журналов,
рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований.
The journal is included in the list of VAK (Higher Attestation Commission) of the leading
peer-reviewed scientific journals recommended for publication of the results of thesis works

Журнал вошел в международную библиографическую базу данных Scopus
и в Перечень Russian Science Citation Index (RSCI), размещенный на платформе Web of Science
The journal entered the bibliographic database Scopus
and the Russian Science Citation Index (RSCI), hosted on the Web of Science platform

Москва
Moscow

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Журнал основан в январе 1956 года
(до 30 декабря 1993 года выходил под названием «Медицинская радиология»)
Периодичность издания: шесть выпусков в год

ISSN 1024-6177 (Print)

ISSN 2618-9615 (Online)

Журнал выходит при поддержке Федерального медико-биологического агентства России (ФМБА России)

Главный редактор В.В. УЙБА – д.м.н., проф.

Редакционная коллегия:

Г.М. Аветисов – д.б.н., проф.; Р.В. Арутюнян – д.ф.-м.н., проф.;
А.В. Бойко – д.м.н., проф.; А.П. Бирюков – д.м.н., проф.; А.Ю. Бушманов – д.м.н., проф.; А.А. Вайнсон – д.б.н., проф.;
В.Ф. Демин – д.т.н., к.ф.-м.н., доцент; И.П. Коренков – д.б.н., к.т.н., проф.;
А.Н. Котеров – д.б.н.; М. Марков – PhD, проф., США; Б.Я. Наркевич – д.т.н., к.ф.-м.н., проф., научный и выпускающий редактор;
К. Нурлыбаев – к.т.н.; В.В. Романов; А.С. Самойлов – д.м.н., зам. главного редактора, проф. РАН; М.К. Сневе – PhD, Норвегия;
С.И. Ткачев – д.м.н., проф.; И.Е. Тюрин – д.м.н., проф.; П. Урингтон – PhD, проф., США; Б.Н. Фаунтес – PhD, США;
Н.К. Шандала – д.м.н.; А.В. Шафиркин – д.б.н.; С.М. Шинкарев – д.т.н.

Редакционный совет:

С.С. Алексанин – д.м.н., проф., Санкт-Петербург; М.И. Балонов – д.б.н., проф., Санкт-Петербург;
А.Х. Гонзалес – академик, представитель НКДАР ООН, член МАГАТЭ, Аргентина; М.В. Забелин – д.м.н., проф.;
В.К. Иванов – д.т.н., проф., член-корр. РАН, Обнинск; Л.А. Ильин – д.м.н., проф., академик РАН;
П.К. Казымбет – д.м.н., проф., Казахстан; Н.М. Оганесян – д.м.н., проф., Армения;
М. Пинак – член МАГАТЭ; А.В. Рожко – д.м.н., доцент, Белоруссия; В.А. Саенко – д.б.н., ассоциированный проф., Япония

Все статьи в журнале печатаются бесплатно

Заведующий редакцией Э.С. Зубенкова
Компьютерная верстка В.В. Колесниченко
Технический редактор В.В. Колесниченко

Адрес редакции журнала:

123182, Москва, ул. Живописная, 46
Телефон: (499) 190-95-51

E-mail: medradiol@yandex.ru

Сайт журнала: <http://www.medradiol.ru>

Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814

Подписано в печать 10.04.2019. Формат 60 × 88/8

Печать офсетная. 11,0 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ №

Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123182, Москва, ул. Живописная, 46

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

The journal was founded in January 1956
Up to 30 December 1993 was published under the title «Medical Radiology»
Frequency of publication: six issues per year

ISSN 1024-6177 (Print)

ISSN 2618-9615 (Online)

The journal is published with support of The Federal Medical-Biological Agency of Russia FMBA of Russia

Editor in Chief Vladimir Uiba – Dr. Sci. Med., Prof.

Editorial Board:

G. M. Avetisov – Dr. Sci. Biol., Prof.; R. V. Arutyunyan – Dr. Sci. Phys.-Math., Prof.; A. V. Boiko – Dr. Sci. Med., Prof.;
A. P. Biryukov – Dr. Sci. Med., Prof.;
A. Yu. Bushmanov – Dr. Sci. Med., Prof.; A. A. Wainson – Dr. Sci. Biol., Prof.; V. F. Demin – Dr. Sci. Tech., Cand. Sci. Phys.-Math.,
Assistant Prof.; I. P. Korenkov – Dr. Sci. Biol., PhD Tech., Prof.; A. N. Kotеров – Dr. Sci. Biol.;
M. Markov – Prof., USA; B. Ya. Narkevich – Dr. Sci. Tech., PhD Phys.-Math., Prof., Scientific and Production Editor;
K. N. Nurlybaev – PhD Tech.; V. V. Romanov; A. S. Samoylov – Dr. Sci. Med., Deputy Chief Editor, Prof. of RAS; M. K. Sneve – Norway;
S. I. Tkachev – Dr. Sci. Med., Prof.; I. E. Tyurin – Dr. Sci. Med., Prof.; P. Wrington USA; B. N. Fountas – USA;
N. K. Shandala – Dr. Sci. Med.; A. V. Shafirkin – Dr. Sci. Biol.; S. M. Shinkarev – Dr. Sci. Tech.

Editorial Council:

S. S. Aleksanin – Dr. Sci. Med., Prof.; M. I. Balonov – Dr. Sci. Biol., Prof.;
A. J. Gonzalez – Academician, Member of the IAEA; M. V. Zabelin – Dr. Sci. Med., Prof.;
V. K. Ivanov – Dr. Sci. Tech., Prof., Chairman of the Russian Scientific Commission on Radiological Protection,
Corresponding Member of RAS, L. A. Ilyin – Dr. Sci. Med., Prof., Academician of RAS;
P. K. Kazymbet – Dr. Sci. Med., Prof., Kazakhstan; N. M. Oganessian – Dr. Sci. Med., Prof., Armenia;
M. Pinak – Member of the IAEA; A. V. Rozhko – Dr. Sci. Med., Associate Prof., Belarus; V. A. Saenko – Dr. Sci. Biol., Associate Prof., Japan

All articles in the journal are printed free of charge

Head of Editorial Office: E. S. Zubenkova
Computer-aided makeup: V. V. Kolesnichenko
Technical Editor: V. V. Kolesnichenko

Address of Editorial Board:

46, Zhivopisnaya st., 123182, Moscow, Russia
Phone: +7 (499) 190-95-51

E-mail: medradiol@yandex.ru

The journal website: <http://www.medradiol.ru>

The annual subscription index Agency «Rospechat» – 71814

Signed to print 10.04.2019. Format 60 × 88/8

Offset printing. 11,0 printed sheets. 1000 copies. Order #

Printed by SRC-FMBC.

123182, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

СОДЕРЖАНИЕ № 2 – 2019

- 5 **Перспективы внедрения технологий ядерной медицины в системе ФМБА России**
В.В. Уйба, Ю.Д. Удалов, А.О. Лебедев, Л.И. Шулепова
- 11 **Ускорители протонов в лучевой терапии**
А.П. Черняев, Г.И. Клёнов, А.Ю. Бушманов, А.А. Пряничников, М.А. Белихин, Е.Н. Лыкова
- 23 **Физика планирования протонной лучевой терапии**
В.А. Климанов, А.С. Самойлов, А.Э. Гаджинов, Я.А. Пешкин
- 33 **Проблемы обеспечения радиационной безопасности персонала при эксплуатации терапевтических ускорителей протонов на примере центра протонной терапии в Димитровграде**
А.Г. Цовьянов, П.П. Ганцовский, Н.К. Шандала, С.М. Шинкарев, В.В. Романов
- 41 **Основные направления клинического применения современной протонной лучевой терапии**
А.С. Самойлов, Ж.Ж. Смирнова, В.А. Климанов, В.В. Яковлев, Л.И. Шулепова, Ю.Д. Удалов
- 52 **История и перспективы протонной лучевой терапии**
В.С. Хорошков
- 61 **Опыт использования протонной лучевой терапии в Объединенном институте ядерных исследований, г. Дубна**
А.В. Агапов, В.Н. Гаевский, Е.В. Кижаяев, Я.В. Курганский, Е.И. Лучин, Г.В. Мицын, А.Г. Молоканов, М.А. Цейтлина, С.В. Швидкий, К.Н. Шипулин
- 70 **Возможности протонной терапии при повторном облучении рецидивных глиом**
К.Е. Медведева, И.А. Гулидов, Ю.С. Мардынский, Д.В. Гоголин, К.Б. Гордон, А.В. Семенов, О.Г. Лепилина, А.Д. Каприн, А.А. Костин, С.А. Иванов
- 75 **Морфофункциональные показатели воздействия протонов на центральную нервную систему**
К.Н. Ляхова, И.А. Колесникова, Д.М. Утина, Ю.С. Северюхин, Н.Н. Буденная, А.Н. Абросимова, А.Г. Молоканов, М. Лалковичова, А.А. Иванов
- 82 **О подготовке кадров для ядерной медицины**
О.В. Кузнецова, А.С. Самойлов, О.И. Волпянская

* Статьи, по техническим причинам не вошедшие в этот номер, будут опубликованы в №3, 2019:

Вычисление глубинной зависимости ОБЭ клинических пучков протонов

А.В. Белоусов, Р.Б. Бахтиозин, М.А. Колыванова, Г.А. Крусанов, Л.И. Шулепова, В.Н. Морозов

Перспективы применения комбинированных технологий в протонной терапии злокачественных новообразований

А.Ю. Бушманов, И.Н. Шейно, А.А. Липенгольц, А.Н. Соловьев, С.Н. Корякин

Радиобиологические эффекты протонов

А.А. Иванов, Т.М. Бычкова, О.В. Никитенко, И.Б. Ушаков

CONTENTS No. 2 – 2019

- 5 **Prospects for Implementing of Technologies of Nuclear Medicine in the FMBA of Russia**
V.V. Uiba, Yu.D. Udalov, A.O. Lebedev, L.I. Shulepova
- 11 **Proton Accelerators for Radiation Therapy**
A.P. Chernyaev, G.I. Klenov, A.Yu. Bushmanov, A.A. Pryanichnikov, M.A. Belikhin, E.N. Lykova
- 23 **Physics of Proton Therapy Treatment Planning**
V.A. Klimanov, A.S. Samoylov, A.E. Gadzhinov, Ya.A. Peshkin
- 33 **Problems of Ensuring Radiation Safety of Personnel when Operating Proton Therapeutic Accelerators Using an Example of the Proton Therapy Center in Dimitrograd**
A.G. Tsovyanov, P.P. Gantsovskii, N.K. Shandala, S.M. Shinkarev, V.V. Romanov
- 41 **The Main Directions of Clinical Application of Modern Proton Therapy**
A.S. Samoylov, Zh.Zh. Smirnova, V.A. Klimanov, V.V. Yakovlev, L.I. Shulepova, Yu.D. Udalov
- 52 **History and Prospects of Proton Therapy**
V.S. Khoroshkov
- 61 **Experience of Proton Radiotherapy at the Joint Institute for Nuclear Research, Dubna**
A.V. Agapov, V.N. Gaevsky, E.V. Kizhaev, Ya.V. Kurgansky, E.V. Luchin, G.V. Mytsin, A.G. Molokanov, M.A. Tseytina, S.V. Shvidky, K.N. Shipulin
- 70 **Proton Therapy for Re-Irradiation of Recurrent Gliomas**
K.E. Medvedeva, I.A. Gulidov, Yu.S. Mardynski, D.V. Gogolin, K.B. Gordon, A.V. Semenov, O.G. Lepilina, A.D. Kaprin, A.A. Kostin, S.A. Ivanov
- 75 **Morphofunctional Indicators of the Effects of Protons on the Central Nervous System**
K.N. Lyakhova, I.A. Kolesnikova, D.M. Utina, Yu.S. Severyukhin, N.N. Budennaya, A.N. Abrosimova, A.G. Molokanov, M. Lalkovičova, A.A. Ivanov
- 82 **Training for Nuclear Medicine**
O.B. Kuznetsova, A.S. Samoylov, O.I. Volpyanskaya

* Articles that are not included in this issue for technical reasons will be published in No. 3, 2019:

Calculation of the Depth Dependence of Relative Biological Effectiveness For Clinical Proton Beams

A.V. Belousov, R.B. Bahtiosin, M.A. Kolyvanova, G.A. Krusanov, L.I. Shulepova, V.N. Morozov

Prospects of Proton Therapy Combined Technologies in the Treatment of Cancer

A.Yu. Bushmanov, I.N. Sheino, A.A. Lipengolts, A.N. Solovev, S.N. Koryakin

Radiobiological Proton Effects

A.A. Ivanov, T.M. Bichkova, O.V. Nikitenko, I.B. Ushakov

В.В. Уйба¹, Ю.Д. Удалов², А.О. Лебедев², Л.И. Шулепова³

ПЕРСПЕКТИВЫ ВНЕДРЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В СИСТЕМЕ ФМБА РОССИИ

1. Федеральное медико-биологическое агентство ФМБА, Москва;
2. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.
E-mail: aolebedev@fmbcfmba.ru, artemlebedev1983@gmail.com
3. Федеральный высокотехнологический центр медицинской радиологии ФМБА России, Димитровград

В.В. Уйба – руководитель ФМБА России, д.м.н., проф.; Ю.Д. Удалов – зам. генерального директора, к.м.н.;
А.О. Лебедев – зам. зав. отделом; Л.И. Шулепова – генеральный директор

Реферат

Статья посвящена перспективным направлениям развития ядерной медицины в Российской Федерации. У истоков становления этой отрасли стоял выдающийся деятель здравоохранения СССР А.И. Бурназян и руководимое им 3-е Главное управление при Минздраве СССР (в настоящее время ФМБА России). Отмечено, что созданные в 1940–50-е гг. Институт биофизики Минздрава СССР (Москва) и Институт медицинской радиологии АМН СССР (Обнинск) заложили и развили основы ядерной медицины. Их усилиями советская ядерная медицина заняла лидирующие позиции в мире. Однако в 1980–90-е гг. произошло серьезное отставание в этой области вследствие радиophobia, возникшей после чернобыльской аварии, а также вследствие распада СССР и тяжелого экономического кризиса, преодоление которого в начале XXI века позволило уделить значительное внимание ядерной медицине. Ведущую роль в развитии и внедрении технологий ядерной медицины играет ФМБА России. В его подведомственных учреждениях – Сибирском клиническом центре ФМБА России (Красноярск), в Северном научно-медицинском клиническом центре им. Н.А. Семашко ФМБА России (Архангельск) – осуществляется высокотехнологичная диагностика и лечение онкологических, неврологических и кардиологических заболеваний. В настоящее время в Димитровграде завершается создание не имеющего аналогов в России Федерального высокотехнологичного центра медицинской радиологии ФМБА России (ФВЦМР ФМБА России) по государственной программе «Создание федеральных центров медицинских радиологических технологий» в рамках исполнения поручения Президента России. ФВЦМР ФМБА России будет оказывать высокотехнологичную медицинскую помощь прикрепленному контингенту ФМБА России и взрослому населению Центрального, Приволжского, Северо-Западных федеральных округов. В статье отмечена необходимость подготовки специалистов в области ядерной медицины. Подготовка специалистов уже ведется в Учебно-образовательном центре Федерального Сибирского научно-клинического центра ФМБА России.

Важным аспектом внедрения технологий ядерной медицины и эксплуатации таких центров являются вопросы правового регулирования, в том числе лицензирование объектов ядерной медицины в соответствии с требованиями Федерального закона от 21.11.1995 № 170-ФЗ «Об использовании атомной энергии».

Сформулированы задачи, которые необходимо решить для развития технологий ядерной медицины, в том числе путем реализации механизма государственно-частного партнерства, а также путем расширения международного сотрудничества с государствами-членами ЕАЭС.

Ключевые слова: ядерная медицина, протонная терапия, лучевая терапия, протонный центр, радиофармпрепараты

Статья поступила: 13.11.2018. Принята к публикации: 27.02.2019

Ядерная медицина – это область фундаментальной и практической медицины, основанная на использовании для диагностики и лечения заболеваний радиофармацевтические препараты и свойства ионизирующего излучения. Одновременно, это и мультидисциплинарная область, в которой требуется совместная работа врачей-радиологов, медицинских физиков, химиков, молекулярных биологов, инженеров и др. Наибольшее распространение технологии ядерной медицины получили в онкологии, кардиологии и неврологии [1, 2].

Сегодня ядерная медицина активно развивается и получает всё большее признание во всём мире. Преимущества, а в ряде случаев и незаменимость методов ядерной медицины обусловили на протяжении нескольких последних десятилетий её устойчивое развитие и превращение в неотъемлемую часть клинической практики в развитых странах [3, 4].

Известно, что здоровье населения любой страны является вопросом национальной безопасности, причём весьма дорогостоящим. Исследования, проведенные в США, Японии, странах Западной Европы и Австралии, показывают, что применительно к системам здравоохранения этих стран вложение 1 доллара

США в национальную ядерную медицину позволяет сэкономить от 1,5 до 2,5 долларов других расходов на здравоохранение (хирургические операции, пребывание в стационаре, продолжительность жизни). Вот почему сегодня огромное внимание уделяется разработке и внедрению новых видов диагностических и терапевтических процедур, созданных на основе ядерных (радиационных) технологий [5].

Несомненно, что наша страна является ядерной державой с большим опытом использования ядерных технологий в различных сферах человеческой деятельности. С момента создания в 1958 г. в Обнинске Института медицинской радиологии АМН СССР и до конца 1970-х гг. мы прочно занимали одну из лидирующих позиций в мире по использованию мирных атомных технологий в медицине, в т.ч. в сравнении с США, Японией и развитыми странами Европы [6, 7]. Однако в 1980–90-е гг. наметилось принципиальное отставание в данной отрасли от развитых стран (США, Япония, Германия), где произошёл большой технологический скачок [7]. Многие эксперты сходятся во мнении, что этому во многом способствовал ряд крупных катаклизмов: авария на Чернобыльской АЭС, нанесящая сокрушительный удар по атомной отрасли в

целом и, в частности, затормозившая развитие неэнергетических атомных технологий; распад СССР с резким упадком экономики. В результате Россия пропустила этап развития начала 1990-х гг. и теперь вынуждена сокращать отставание быстрыми темпами.

Для понимания масштабов «пробела» следует привести ряд статистических данных, на которые ссылаются эксперты. Например, в США диагностические радионуклидные исследования проводятся в среднем 40 больным на 1 тыс. чел. в год, в Японии – 25 пациентам, в Австрии – 19, в России, к сожалению, – только семи. Парк диагностической техники имеет высокую степень изношенности: до 80 % оборудования старше 10 лет требует замены. Производство отечественных радиофармпрепаратов (РФП) покрывает не более 3 % потенциального спроса. При этом отставание идёт не только в количественном соотношении, но и в ассортименте используемых препаратов [9–11].

Несмотря на предшествовавшие объективные трудности, современное состояние экономики страны и внимание первых лиц государства к инновационному направлению клинической медицины и социально-важному разделу здравоохранения способствует развитию технологий ядерной медицины [12]. 23 октября 2015 г. вышло распоряжение Правительства Российской Федерации № 2144-р «Об утверждении плана мероприятий («дорожной карты») «Развитие центров ядерной медицины». Положения этой «дорожной карты» направлены на повышение доступности и улучшение качества диагностики и лечения заболеваний с использованием технологий ядерной медицины [13]. В сентябре 2017 г. на научном форуме МАГАТЭ Министр здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцова в своем докладе отметила, что ядерная медицина и лучевая терапия являются одним из приоритетов медицинской науки и здравоохранения в Российской Федерации, представленным отдельным блоком в государственной программе «Развитие здравоохранения» [14]. Для его реализации разработана Концепция развития ядерной медицины в Российской Федерации до 2020 года, предусматривающая совершенствование нормативной базы и инфраструктуры, внедрение новых технологий и обеспечение безопасности их использования, подготовку специализированных медицинских, инженерных и технических кадров, научные исследования и разработки.

Исторически первые отечественные разработки направлений медицинской радиологии и ядерной медицины были начаты с организации в 1948 г. препаративной лаборатории Института биофизики Минздрава СССР, и в дальнейшем они проводились под руководством и/или при участии организаций, подведомственных 3-му Главному Управлению при Минздраве СССР, реорганизованному позже в Федеральное управление «Медбиозэкстрем», а затем в Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА России) [15].

У истоков становления ядерной медицины в стране стоял генерал-лейтенант медицинской службы,

Герой социалистического труда А.И. Бурназян. Аветик Игнатьевич был зачинателем таких разделов отрасли, как радиобиология, радиационная медицина и противорадиационная защита. При его непосредственном участии создана клиническая больница № 6 как базовое лечебное учреждение здравоохранения системы 3-го Главного управления [15].

В настоящее время ФМБА России подведомственны научные, производственные организации и медицинские учреждения, являющиеся ведущими разработчиками и имеющие многолетний опыт развития указанных направлений.

Внедрение технологий ядерной медицины в структуре ФМБА России основано на результатах научных разработок и на использовании современной материально-технической базы. Специалисты ФМБА России входят в состав межведомственных рабочих групп по реализации плана мероприятий («дорожной карты») «Развитие центров ядерной медицины», утверждённого распоряжением Правительства Российской Федерации от 23.10.2015 № 2144-р.

Среди организаций ФМБА России ведущим в области ядерных технологий в медицине является ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, который и сегодня является одним из основных разработчиков РФП в России [15]. Препараты, радионуклидные генераторы и медицинские технологии, разработанные в этом Центре, используют в настоящее время в повседневной клинической практике все медицинские организации нашей страны, в том числе и подведомственные ФМБА России. Основным производителем этой продукции является Завод «Медрадиопрепарат» – филиал ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России. Кроме того, этот Центр с 2010 г. проводит работы в области проектирования, курирования возведения и технической поддержки учреждений медицинской радиологии, а также концептуальные разработки по развитию ядерной медицины [15].

С 2010 г. ФМБА России стало развивать систему внедрения технологий ядерной медицины, звеньями которой стали подведомственные ей учреждения. В настоящее время на базе Сибирского научно-клинического центра ФМБА России продуктивно работает отделение радионуклидной терапии (ОРНТ) и центр позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-центр). В ОРНТ проводится лечение рака щитовидной железы, тиреотоксикоза, паллиативная терапия множественных метастазов в кости, брахитерапия; в ПЭТ-центре осуществляется высокотехнологичная диагностика онкологических, неврологических и кардиологических заболеваний. В Архангельске с 2014 г. функционирует технологический медицинский модуль (ТММ) с отделениями радионуклидной терапии и диагностики в Северном медицинском клиническом центре имени Н.А. Семашко ФМБА России. В отделении радионуклидной терапии получают лечение пациенты из 21 субъекта Российской Федерации. Это жители Ленинградской области и Санкт-Петербурга,

Самарской, Воронежской, Липецкой, Новгородской областей и других регионов России. Это показывает, насколько востребовано создание центров высоких технологий в регионах. Каждый подобный проект имеет мультипликативный эффект – медицинская помощь становится доступна не только для жителей конкретного города или области, но и целого региона.

На территории г. Дмитровграда Ульяновской области входит в свою заключительную фазу проект по созданию Федерального высокотехнологического центра медицинской радиологии ФМБА России (ФВЦМР ФМБА России) по государственной программе «Создание федеральных центров медицинских радиологических технологий» в рамках исполнения поручения Президента России. По сути, он станет главным элементом системы ядерной медицины ФМБА России. Основными направлениями деятельности ФВЦМР ФМБА России являются:

- обеспечение высокотехнологичной медицинской радиологической помощи по направлениям медицинской деятельности: онкология, эндокринология, кардиология и сердечно-сосудистая хирургия, нейрхирургия;
- оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи пострадавшим при возможных радиационных происшествиях;
- применение технологий радионуклидной диагностики и терапии, лучевой терапии, интервенционной радиологии в комплексной диагностики и терапии социально значимых заболеваний;
- подготовка высококвалифицированных кадров по профилю «медицинская радиология».

ФВЦМР ФМБА России будет оказывать специализированную, в том числе, высокотехнологичную медицинскую помощь прикрепленному контингенту ФМБА России и взрослому населению Центрального, Приволжского, Северо-Западного федеральных округов. Медицинская деятельность будет осуществляться по 32 профилям, в том числе с применением технологии радионуклидной диагностики и конформной протонной терапии. Использование передовых технологий ядерной медицины на базе ФВЦМР ФМБА России позволит успешно выполнять задачи по раннему выявлению и лечению рака среди населения, как социально значимого заболевания, занимающего второе место среди причин смерти в России. Проектная мощность ФВЦМР ФМБА России составляет около 1200 законченных случаев лечения методом дистанционной конформной протонной терапии в год.

В структуре Центра предусмотрена консультативная поликлиника, рассчитанная на 480 посещений в день, ПЭТ-центр, стационар на 312 коек, корпус радионуклидной терапии на 37 «активных» коек, радиологический корпус, протонный центр, реабилитационный корпус. Структура ФВЦМР ФМБА России будет обеспечивать работу многоуровневой системы оказания медицинской помощи взрослому населению с использованием передовых медицинских технологий в области ядерной медицины, что ознаменует собой но-

вую эру в развитии онкологической помощи в нашей стране.

Полномасштабных аналогов ФВЦМР в России в настоящий момент не существует, уникальный протонный центр в его составе будет первым в России специализированным медицинским комплексом. Разработанный совместно ОИЯИ (Дубна) и IBAProteus[®]Plus (Бельгия) [11, 15, 16] для протонного центра ФВЦМР циклотрон нового поколения превосходит по своим характеристикам аналоги, установленные в пятнадцати онкологических центрах различных стран мира. Циклотрон обеспечивает четыре процедурные, в которых установлены гантри – системы транспортировки пучка к пациенту по разным направлениям.

Технологические возможности ФВЦМР на уровне действующих крупных мировых радиологических центров (в США, Японии, Германии, Италии, ЮАР и других странах Европы и Азии) позволят обеспечить пациентам:

- точную диагностику злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний;
- высокое качество лечения злокачественных новообразований со снижением числа рецидивов;
- излечение местнораспространённого рака предстательной железы;
- снижение смертности от злокачественных новообразований.

В рамках подготовительных мероприятий к вводу в эксплуатацию Федерального высокотехнологического центра медицинской радиологии ФМБА России специалистами ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России подготовлены проекты первых четырёх протоколов клинической апробации применения новой в России методики лечения онкологических заболеваний – протонной терапии при вторичных злокачественных новообразованиях головного мозга и мозговых оболочек, раке предстательной железы, вторичных злокачественных новообразованиях печени, меланоме глаза.

ФМБА России не собирается останавливаться на достигнутом. Имеются планы создания таких же центров еще в ряде городов России. Готовится проект строительства центра протонно-углеродной терапии в Красноярске, который планируется построить в рамках государственно-частного партнерства. Успешная реализация этого проекта позволит завершить формирование кластера объектов ядерной медицины на одной площадке с краевым онкологическим диспансером, в результате чего регион получит единственный за Уралом полноценный медицинский комплекс для лечения онкологических заболеваний с применением новейших технологий и последних достижений медицины.

Оптимальным направлением стратегического развития центров ядерной медицины является их кластерная организация с объединением производственных мощностей и медицинских услуг данного направления в единый замкнутый цикл [3, 17]. Производство радиофармпрепаратов в Государственном научном

центре «Научно-исследовательский институт атомных реакторов» (ГНЦ НИИАР, Димитровград), таким образом, будет являться элементом кластера. В рамках деятельности по развитию ядерной медицины Госкорпорацией «Росатом» на его базе организовано производство радионуклида ^{99}Mo , используемого для производства генераторов $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – основного диагностического радионуклида современной ядерной медицины [5, 16, 18, 19].

Ещё одним актуальным направлением развития технологий ядерной медицины в ФМБА России является подготовка соответствующего квалифицированного кадрового состава. Надо понимать, что первоначальная закупка оборудования, а лишь потом подготовка специалистов, приведут к его простою и неэффективному использованию, поэтому на данный момент это – одна из приоритетных задач. Центры ядерной медицины представляют собой технологически сложные объекты, поэтому специалисты, способные на них работать, будут востребованы по всей стране. В связи с этим по заказу ФМБА России в Сибирском федеральном университете была разработана совместная образовательная программа подготовки радиохирургов и медицинских физиков.

В июне 2018 г. в Учебно-образовательном центре Федерального Сибирского научно-клинического центра ФМБА России состоялась защита магистерских диссертаций по программе «Технологическое сопровождение ядерной медицины и медицинского оборудования».

Очень важным аспектом внедрения технологий ядерной медицины и эксплуатации таких центров являются вопросы правового регулирования [5]. В соответствии со ст. 3 Федерального закона от 21.11.1995 № 170-ФЗ «Об использовании атомной энергии» ядерная медицина относится к объектам использования атомной энергии и, в соответствии со ст. 26, подлежит лицензированию. Требования этого документа универсальны, в связи с чем любые требования к объектам использования атомной энергии теперь являются обязательными и в области ядерной медицины.

На основе анализа существующих в настоящее время нормативных документов и практического опыта получения лицензий объектами ядерной медицины можно отметить следующие проблемы:

- требования к перечню заявочных документов для получения лицензии не отличаются для различных объектов использования атомной энергии (для примера, лечебно-профилактическое учреждение и хранилище радиационных отходов) вне зависимости от риска негативного влияния на население и окружающую среду в результате повседневной деятельности или аварии;
- необходимость проведения экологической экспертизы каждый раз в момент окончания срока ее действия (как правило, 5–10 лет), что обуславливает дополнительные финансовые и временные затраты, а её необходимость для всех объектов ядерной ме-

дицины только при их сооружении ставится под сомнение.

Упрощение процедуры лицензирования, увеличение сроков действия лицензии, исключение двойного толкования ряда нормативных актов, снижение административных барьеров и другая работа будет способствовать привлечению дополнительных инвестиций и развитию ядерной медицины в Российской Федерации.

Потенциальные потребности в технологиях ядерной медицины в России огромны, но для их реализации необходимо решить целый ряд глобальных задач, среди которых:

- оптимальное стратегическое планирование и развитие инфраструктуры ядерной медицины (модернизация и переоснащение действующих отделений лучевой терапии и радионуклидной диагностики, создание центров ядерной медицины, ПЭТ-центров в ведущих клиниках страны, центров адронной терапии);
- развитие кадрового потенциала и профессиональная подготовка квалифицированных сотрудников;
- совершенствование регуляторных и нормативных документов с учетом специфики ядерной медицины и обеспечения безопасности использования ядерных технологий.

Учитывая социальную значимость ядерных медицинских технологий, даже дорогостоящие методы лечения должны быть доступны для населения в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (Программа госгарантий) [3].

Для лечения пациентов методом конформной дистанционной протонной терапии в рамках Программы госгарантий необходим расчёт тарифа и внесение услуги «Протонная терапия» в раздел II данной Программы. Для реализации этого ключевого шага необходима разработка стандарта оказания высокотехнологичной медицинской помощи методом протонной лучевой терапии. Проект стандарта медицинской помощи «Конформная дистанционная протонная терапия, в том числе IMPT, IGPT, стереотаксис. КТ и (или) МРТ топометрия. 3D-4D планирование. Фиксирующие устройства. Плоскостная и (или) объемная визуализация» был разработан специалистами ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

На основании требований приказа Минздрава России от 25 июня 2015 г. № 366н «Об утверждении общих требований к определению нормативных затрат на оказание государственных (муниципальных) услуг в сфере здравоохранения, применяемых при расчете объема субсидии на финансовое обеспечение выполнения государственного (муниципального) задания на оказание государственных (муниципальных) услуг (выполнение работ) государственным (муниципальным) учреждением», был произведен расчёт примерной стоимости тарифа для законченного случая стационарного лечения в ФВЦМР ФМБА России. Предварительная стоимость законченного случая стационарного лечения пациента с опухолью головно-

Таблица 1

Сопоставление стоимости курса протонной терапии в ряде ведущих зарубежных протонных центров

Место проведения	Кол-во сеансов	Стоимость одной фракции, руб.	Стоимость курса лечения, руб.
Центр протонной терапии (Прага, Чехия)	33	56 720	1 871 770
Центр протонной терапии Ринекера (Мюнхен, Германия)	32	66 553	2 129 724
Протонный центр (Switzerland PSI)	32	–	2 750 000
Протонный центр (France Orsay)	32	97 500	2 600 000
Протонный центр (USA UPENN)	30–32	–	>6 500 000
Протонный центр (USA UFPTI Florida)	30–32	–	>12 000 000
Протонный центр (USA MGH)	30–32	–	>12 000 000
Протонный центр (USA HUPTI Virginia)	30–32	–	>5 000 000
Протонный центр (USA Procure)	30–32	–	>5 000 000
Протонный центр (Korea KNCC)	33	–	3 200 000
Протонный центр (MiddleEast SAN)	30	–	5 500 000–11 000 000

го мозга составляет 2 400 325 руб. Исходя из анализа средней длительности лечения пациентов, произведен расчёт стоимости среднего койко-дня, который составил 38 165 руб.

На сегодняшний день в Российской Федерации отсутствуют медицинские центры протонной терапии с установленным тарифом. Расчетная средняя стоимость курса (~ 2,0 млн руб.), произведенная специалистами ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, находится в нижнем ценовом диапазоне мировых цен. Для примера приводим стоимость лечения методом протонной терапии опухолей головного мозга в ряде ведущих зарубежных центров (табл. 1).

Среди возможных вариантов стратегического развития отрасли следует отметить использование механизмов государственно-частного партнерства, что позволит уменьшить объемы государственных инвестиций в инфраструктуру, повысить эффективность

управления операционными процессами и создания необходимой медицинской инфраструктуры [6].

Очевидно, что сегодня в стране прикладываются значительные усилия к созданию новых учреждений ядерной медицины. В этой связи ФМБА России в настоящее время занимает лидирующие позиции среди других государственных и ведомственных структур. Федеральное медико-биологическое агентство предпринимает усилия для поддержания международного сотрудничества (в том числе с государствами-членами ЕАЭС) в сфере ядерной медицины, научных исследований и объединения научно-технического направления развития.

Для цитирования: Уйба В.В., Удалов Ю.Д., Лебедев А.О., Шулепова Л.И. Перспективы внедрения технологий ядерной медицины в системе ФМБА России // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 2. С. 5–10.

DOI: 10.12737/article_5ca58d9b366162.17322538

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 2. P. 5–10

DOI: 10.12737/article_5ca58d9b366162.17322538

Prospects for Implementing of Technologies of Nuclear Medicine in the FMBA of Russia

V.V. Uiba¹, Yu.D. Udalov², A.O. Lebedev², L.I. Shulepova³

1. Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia;

2. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: aolebedev@fmbcfmba.ru, artemlebedev1983@gmail.com

3. Federal High-Tech Center for Medical Radiology of Federal Medical Biological Agency, Dimitrovgrad, Russia

V.V. Uiba – Head of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Dr. Sci. Med, Prof.;

Yu.D. Udalov – Deputy Director General, PhD Med.; A.O. Lebedev – Deputy Head of Dep.; L.I. Shulepova – Director General

Abstract

The article is devoted to development prospects of nuclear medicine in the Russian Federation. One of the first to provide nuclear medicine in Soviet Union was A.I. Burnasyan. He headed the 3^d Directorate General of Ministry of Health (the FMBA of Russia at present). The Institute of Biophysics and the Institute of Medical Radiology (Obninsk), was established in the 50s – 60s of the 20th century, laid the foundation for nuclear medicine and developed it. With their efforts, nuclear medicine in USSR has become the world leader. However, in the 1980s – 1990s, there was a serious lag in this area due to radiophobia that arose after the Chernobyl accident, as well as the collapse of the USSR and the severe economic crisis, overcoming which in the beginning of the 21st century made it possible to pay considerable attention to nuclear medicine. Today the FMBA of Russia leads in the development and application of nuclear medicine technology. In the departments of the FMBA of Russia – the Siberian Research and Clinical Center (Krasnoyarsk) and Northern Medical Clinical Center N.A. Semashko (Arkhangelsk) – carries out high-tech diagnostics and treatment of cancer, neurological and cardiac diseases. Currently, in Dimitrovgrad city, the creation of the Federal High-Tech Center for Medical Radiology of the FMBA of Russia (FHCMR, FMBA of Russia) under the state program “Establishment of Federal Centers of Medical Radiological Technologies” is being completed. FHCMR, FMBA of Russia will provide high-tech medical care to the assigned contingent of the FMBA of Russia and the adult population of the Central, Volga, North-West federal districts. In the article noted the need for training specialists in the nuclear medicine. Training of specialists is already being conducted at the

Training and Education Center of the Federal Siberian Research and Clinical Center of the FMBA of Russia. An important aspect of the introduction of nuclear medicine technologies and the operation of such centers are issues of legal regulation. The article pays attention to the licensing of nuclear medicine objects in accordance with the requirements of the Federal Law No. 170-FZ of November 21, 1995 "On the Use of Atomic Energy". The tasks that need to be addressed for the development of nuclear medicine technologies are formulated, including through the implementation of the public-private partnership mechanism, as well as by expanding international cooperation with the EAEU member states.

Key words: *nuclear medicine, proton beam therapy, radiation therapy, proton therapy center, radiopharmaceuticals*

Article received: 13.11.2018. Accepted for publication: 27.02.2019

REFERENCES

1. Zabelin MV, Klimanov VA, Galyautdinova JJ, Samoylov AS, Lebedev AO, Shelyhina EV. Proton radiation therapy: clinical application opportunities and research prospects // Research'n Practical Medicine Journal. 2018;5(1):82-95. DOI: org/10.17709/2409-2231-2018-5-1-10. (Russian).
2. Klimanov VA, Zabelin MV, Galyautdinova JJ. Proton radiotherapy: current status and future prospects // Medical Physics. 2017;(2):89-121. (Russian).
3. Zhykova A. Rays of life // Review proton therapy. Thematical Annex to «Kommersant» Magazine. 2017;97:18-9. (Russian).
4. Zheltova VV. Developments prospects of nuclear medicine in medical cluster. Report on the 1-st International Scientific Conference "Medical Radiology". 2012. (Russian).
5. Tripoten E. Nuclear medicine: the long game [Electronic resource]: <http://www.atomiexpert.com/nucmed> (date of the application 15.10.2018). (Russian).
6. Romanova S. Nuclear medicine: current status and development prospects. Remedium magazine. 2015;(8):8-20. (Russian).
7. Fergman A. Tendency and long-term prospects for practical application nuclear technologies in medicine. Report on the meeting of the Skolkovo Foundation. 2013. (Russian).
8. Horoshkov VS. Proton radiotherapy in ITEP (1964-2015). Report on the meeting of the ITEP. 2015. (Russian).
9. Dubinkin DO. About harmonization of requirements of radiation safety for the development of nuclear medicine in Russia // Rep. Internat. Sci. Conf. Current Issues of the Radiation Hygiene. 2014. (Russian).
10. Korsunsky VN, Codina GE. Analysis of the state and prospects of development of nuclear medicine in Russia // Report on the Forum of Innovation in Nuclear Medicine in Obninsk. 19 May, 2011. (Russian).
11. Uiba VV. Report during the latest enlarged meeting of the FMBA of Russia [Electronic resource]: <http://www.fmbaros.ru/Public/SimplePage/2288> (date of the application 15.10.2018). (Russian).
12. Subramanian S. It's time for Russia to being nuclear power // Report on the X Intern. Forum Dedicated 70-th Anniversary of Atomic Industry. Intergenerational dialogue [Electronic resource]: [URL:http://www.osatom.ru/mediafiles/u/files/X_forum_2015/17_Soma_NUCLEAR_MED_SUPERPOWER.pdf](http://www.osatom.ru/mediafiles/u/files/X_forum_2015/17_Soma_NUCLEAR_MED_SUPERPOWER.pdf) (date of the application 15.10.2018). (Russian).
13. Plan of the Development a Nuclear Medicine Centers Until 2021s. Order of the Russian Federation Government to the Ministry of Economic Development. The Ministry of Health, 10.03.2015. (Russian).
14. Skvortsova VI. Report on the Scientific Forum of the IAEA. 19 Sep. 2018 [Electronic resource] <https://www.rosminrav.ru/news/2017/09/19/6110-vystuplenie-ministra-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-v-i-skvortsovoy-na-nauchnom-forume-magate> (date of the application 15.10.2018). (Russian).
15. Uiba VV, Samoylov AS, Zabelin MV. Nuclear technology in medicine. Report on the 1-st State Congress RATRO The innovation technologies in radiotherapy and nuclear medicine. Development prospects. 2017; 104. (Russian)
16. Tulskeya TI. Radiopharmaceuticals for diagnostic. Target Projects in Medicine. 2012; 12: [Electronic resource]: <http://www.sovstrat.ru/journals/medicina-celevye-proekty/articles/st-med12-20.html> (date of the application 15.10.2018). (Russian)
17. Danilova T. Heavy Ionic Artillery // [Electronic resource]: http://www.atomiexpert.com/page_298820.html (date of the application 15.10.2018). (Russian).
18. The concept of implementation of a pilot project for the creation of regional research and production nuclear medical clusters. LLC "The Center of Nuclear Medicine" – Stateorder. (Russian).
19. Kirienko SV. The future will be for nuclear medicine // Medicine: target projects. 2011;(10):20-1. (Russian).
20. Passport of the Innovation Development and Technological Modernization Program of "ROSATOM" until 2020 (in the Civilian Part). (Russian).

For citation: Uiba VV, Udalov YuD, Lebedev AO, Shulepova LI. Prospects for Implementing of Technologies of Nuclear Medicine in the FMBA of Russia. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(2):5-10. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5ca58d9b366162.17322538

А.П. Черняев¹, Г.И. Клёнов², А.Ю. Бушманов³, А.А. Пряничников^{1,4}, М.А. Белихин^{1,4}, Е.Н. Лыкова¹

УСКОРИТЕЛИ ПРОТОНОВ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

1. Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва. E-mail: a.p.chernyaev@yandex.ru;
2. Институт теоретической и экспериментальной физики им. А.И. Алиханова, Москва;
3. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
4. Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН, Физико-технический центр (ФТЦ ФИАН), Протвино

А.П. Черняев – зав. кафедрой, д.ф.-м.н., проф.; Г.И. Клёнов – зам. начальника отдела, д.т.н.;
А.Ю. Бушманов – первый зам. ген. директора, д.м.н., проф.; А.А. Пряничников – аспирант, инженер-физик;
М.А. Белихин – аспирант, инженер-физик; Е.Н. Лыкова – преподаватель

Реферат

Цель: Провести качественный и количественный анализ состояния и развития ускорительной техники для протонной лучевой терапии (ПЛТ) в России и мире, оценить основные тенденции и направления развития этой области лучевой терапии.

Материал и методы: В настоящее время протонная терапия в мире быстро развивается. Каждый год строятся новые протонные центры в развитых и развивающихся странах. С каждым годом все большее число коммерческих компаний и научных институтов включается в этот высокотехнологический сектор. Ученые из областей физики и медицины совместно разрабатывают и внедряют новые идеи и технологии, повышающие эффективность и качество протонной терапии, а также делающие ее менее затратной. Данный обзор представляет собой анализ как публикаций в реферируемых изданиях, так и докладов на профильных конференциях и семинарах. Кроме того, приведенные в обзоре данные с указанием источников опираются на открытую или предоставленную для некоммерческого использования информацию компаний-производителей техники для протонной терапии.

Результаты: В последние годы основными тенденциями развития протонной лучевой терапии являются: уменьшение размеров и веса протонных установок, повсеместное использование активного сканирования тонким пучком как стандартного метода доставки дозы в опухоль, сокращение времени нахождения пациентов в процедурных комнатах, использование модуляции интенсивности пучка. Осуществляется переход от строительства многокабинных центров ПЛТ с годовым потоком около 1 тыс. пациентов (вследствие их высокой стоимости и проблемы обеспечения полной загрузки пациентами), к созданию малогабаритных однокабинных комплексов с годовым потоком несколько сотен человек.

Заключение: Несмотря на активную деятельность в продвижении и популяризации протонной терапии, она все еще остается недоступным методом для большинства пациентов онкологических клиник за исключением США, Японии и Европы. Остро сказывается как недостаток центров ПЛТ, цена за курс лечения, отсутствие специалистов в этой области, так и отношение большинства клиницистов к ПЛТ, как к экспериментальному методу лечения. В России протонная терапия пока не получает должной поддержки со стороны государства, несмотря на огромный потенциал и большой опыт, накопленный за полвека использования метода. Последний открытый протонный центр является частным, а единственный отечественный производитель оборудования для ПЛТ существует только за счет заграничных контрактов. Тем не менее, в нашей стране разработки и исследования в этой области продолжают и удерживаются на уровне ведущих стран.

Ключевые слова: протонная терапия, ускорители заряженных частиц, циклотроны, синхротроны, кривая Брэгга

Поступила: 28.01.2019. Принята к публикации: 27.02.2019

Введение

Более века назад Вильям Брэгг, изучая взаимодействие заряженных частиц с веществом, обнаружил, что протоны теряют почти всю свою энергию в самом конце своей траектории в веществе [1]. Однако история протонной терапии начинается в 1946 г., когда Р. Вильсон [2, 3], отметил в медицинском журнале *Radiology*, что пучки протонов и тяжелых ионов будут идеально подходить для лечения больных раком, потому что инерционные характеристики этих частиц показывают, что выделение большей части энергии и, следовательно, биологическое повреждение происходят в непосредственной близости конца пробега частиц (рис. 1). Остановка пучка внутри опухоли существенно повысила бы доставленную в опухоль дозу, обеспечивая при этом минимальную дозу для здоровых тканей, расположенных вдоль траектории проникновения пучка. Так как протоны останавливаются в опухоли, то здоровые ткани, расположенные за опухолью, не испытывают дозовой нагрузки. Поскольку максимизация дозы в опухоли и её минимизация в окружающих здоровых тканях является одной из ключевых задач лучевой терапии, пучки тяжелых заряженных частиц

обладают преимуществом перед фотонами, не обладающими подобными свойствами.

К. Тобиаш и Дж. Лоуренс первыми в 1952 г. использовали пучки протонов, дейтронов и α -частиц синхроциклотрона в лаборатории Беркли (США) для медико-биологических исследований [4–7]. В 1954 г.

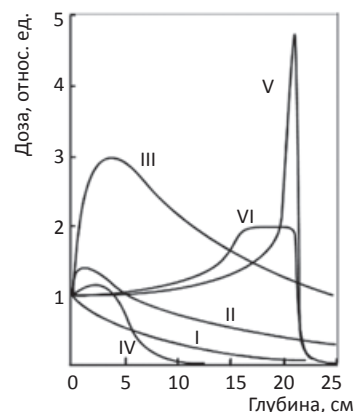


Рис. 1. Зависимость величины дозы от глубины проникновения в ткань для I – рентгеновского излучения (200 кВ), II – излучения ^{60}Co , III – высокоэнергетических фотонов (номинал 22 МэВ), IV – электронов (22 МэВ), V – протонов (200 МэВ), VI – модулированный пик Брэгга

Таблица 1

Медицинские ускорители протонов в странах мира

Страна	Количество ускорителей протонов, применяемых в медицинских целях			Население, млн чел.	Количество ускорителей на душу населения (млн чел. на 1 ускоритель)	
	Действует	Строится	Планируется		Сейчас	Планируется
Швейцария	1		2	8,4	8,4	2,8
Нидерланды	2	1		17,1	8,5	5,7
Австрия	1			8,8	8,8	8,8
Япония	14	5		126,8	9,1	6,7
Швеция	1			9,9	9,9	9,9
США	30	10	3	325,7	10	7,6
Чехия	1			11,6	11,6	11,6
Германия	6			82,8	13,8	13,8
Италия	3		1	60,6	20,2	15,1
Тайвань	1	2		23,6	23,6	7,9
Южная Корея	2	1		51,5	25,7	17,2
Россия	4	1	1	146,9	36,1	24,1
Канада	1			36,7	36,7	36,7
Польша	1			37,9	37,9	37,9
ЮАР	1			56,7	56,7	56,7
Великобритания	1	6		66	66	9,4
Китай	2	7	4	1386	693	106,6
Бельгия		1	1	10,8		5,4
Дания		1		5,7		5,8
ОАЭ		1		9,4		9,4
Индия		3	1	1339		334,7
Саудовская Аравия		1		32,9		32,9
Сингапур		2	1	5,6		1,9
Словакия		1		5,4		5,4
Тайланд		1		69		69
Австралия			1	24,6		24,6
Аргентина			1	44,3		44,3
Египет			1	97,6		97,6
Норвегия			2	5,3		2,6
Испания			2	46,6		23,3

в Беркли на пучке протонов был пролечен первый пациент. Подобные исследования начали проводиться в Швеции в Институте Густава Вернера (Уппсала) Б. Ларсоном на протонах с энергией 187 МэВ с 1956 г. [8–10]. Клинические исследования по применению протонов высоких энергий в лучевой терапии начались с 1959 г. в Гарвардском университете Кильбергом на синхротроне (рис. 2) с энергией 160 МэВ [11].

Развитие протонной лучевой терапии в нашей стране началось практически одновременно с ведущими странами мира. Первый в СССР протонный пучок с необходимыми для лучевой терапии параметрами

по предложению В.П. Джелепова был получен в 1967 г. в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ (Дубна) на фазотроне 680 МэВ (рис. 2) [12–13]. Также в научных институтах действовали два других центра протонной лучевой терапии – с 1969 г. в ИТЭФ (Москва) [14] и с 1974 г. в ЛИЯФ (Гатчина) [15].

На сегодняшний день в мире функционирует 71 центр протонной терапии, еще 44 находятся на стадии строительства, и в ближайшем будущем планируется начать строительство еще 21 [16], подробные данные представлены в табл. 1 и 2. Отправной точкой развития протонной терапии условно считается

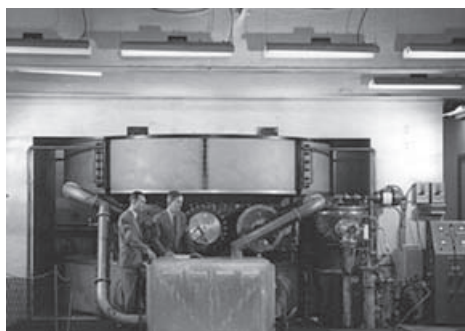


Рис. 2. Гарвардский циклотрон (слева) – один из первых ускорителей, применённых для протонной терапии, работал до 2002 г. На нем облучили 9116 пациентов [22]. Фазотрон ОИЯИ (справа) – первый протонный ускоритель для терапии рака в СССР, работает и на текущий момент, на нем облучили более 1 тыс. чел. [23]

Таблица 2

Потребность в протонной терапии на сегодняшний день [20]

	Мир	Россия
Население, млн. чел.	7 457,9	146,9
Диагностированные случаи рака, тыс. случаев	13 970	592
Пациенты лучевой терапии в год, тыс. чел.	4 000	170
Потенциальные пациенты ПЛТ в год, тыс. чел.	709	30,2
Потребность в кабинетах ПЛТ, шт.	2500	106
Количество действующих кабинетов ПЛТ (2017 г.), шт.	191	5

1990 г., когда в университете Лома-Линда, Калифорния (США), был запущен первый специализированный центр протонной терапии госпитального типа. С этого момента началась коммерциализация этой области, и в мире появилось несколько компаний, каждая из которых производит свою уникальную установку. Ведется активное строительство и ввод в эксплуатацию центров протонной терапии в Европе, США, Японии и Китае.

Несмотря на отставание, которое возникло в России за 1990–2000-е гг., сейчас прослеживается позитивная тенденция. За последние три года было введено в эксплуатацию три специализированных протонных центра, два из них (городская больница г. Протвино и МРНЦ им. А.Ф. Цыба, г. Обнинск) снабжены комплексами протонной терапии отечественного производства, а третий (МИБС, г. Санкт-Петербург [17]) – комплексом компании Varian Medical Systems, который снабжен двумя гантри – специальными установками, необходимыми для вращения пучка протонов вокруг неподвижного пациента. Строится центр протонной терапии в Димитровграде на базе ускорителя фирмы Ion Beam Applications (IBA). Ориентировочно запуск центра планируется в 2019 г. Из неспециализированных центров функционирует только отделение протонной терапии в ОИЯИ, г. Дубна. Два других центра протонной терапии в ИТЭФ и ПИЯФ (г. Гатчина) закрыты. Тем не менее они уже внесли весомый вклад в мировой опыт протонной лучевой терапии. Так, к моменту открытия центра в Лома-Линде ~29 % мирового опыта лечения онкологических больных на пучках протонов было осуществлено в упомянутых выше отечественных центрах (2533 пациентов прошли в них курс протонной терапии) [18, 19]. Кроме того, сейчас ведутся работы по переориентации на протонную терапию линейного ускорителя в ИЯИ (г. Троицк) и циклотрона Ц-80 в ПИЯФ (г. Гатчина).

Физические основы протонной лучевой терапии

Главная особенность применения пучков протонов – наличие в распределении дозы в зависимости от глубины острого пика, называемого пиком Брэгга.

Преимущества применения протонов в лучевой терапии заключаются в следующем. Во-первых, тяжелые заряженные частицы теряют энергию в среде в

результате ионизационных потерь, неупругого рассеяния и ядерных реакций. Ионизационные потери энергии пропорциональны квадрату заряда частицы и приблизительно обратно пропорциональны квадрату ее скорости. Поэтому с увеличением глубины проникновения тяжелых ионов и протонов в вещество энергетические потери на единицу пути (поглощаемая веществом энергия) увеличиваются и дают в конце пробега острый максимум (рис. 1). Наличие в глубинных распределениях дозы максимума в конце пробега позволяет концентрировать большую дозу внутри объема мишени и уменьшать ее в окружающих здоровых тканях. Во-вторых, траектории тяжелых заряженных частиц, проходя сквозь биологическую ткань, отклоняются на малый угол (несколько градусов, а погрешность попадания в мишень не превышает ~1 мм). В этом также заключается их преимущество по сравнению с пучками электронов, которые вследствие малой массы сильно рассеиваются в веществе. В-третьих, прохождение электронов через вещество сопровождается интенсивным фотонным излучением, в то время как пучки протонов создают существенно меньший радиационный фон. Эти факторы оказываются основополагающими при использовании протонных пучков в лучевой терапии.

Протонная терапия имеет также преимущество по сравнению с использованием рентгеновского и γ -излучений, пучков электронов при лечении опухолей. Как видно на рис. 1 (кривая V), глубинное распределение дозы пучков протонов имеет отчетливо выраженный максимум. В то же время распределение дозы в зависимости от глубины рентгеновского и гамма-излучения, пучков электронов (рис. 1, кривые I–IV) с глубиной спадает, а максимум в них наблюдается вблизи поверхности облучаемого объекта.

Для облучения опухоли по всему объему острый пик Брэгга модифицируется разными способами в распределение, равномерное в некоторой области (рис. 1, кривая VI).

Первые экспериментальные медицинские ускорители протонов

Первый в СССР ускоритель, использованный для протонной терапии, – фазотрон ОИЯИ с энергией 680 МэВ и током выводимого пучка 1 мкА. На базе фазотрона ОИЯИ и сегодня работает медико-технический комплекс (МТК), где впервые в России была исследована и реализована методика трехмерного конформного облучения опухолей [21]. С помощью специального канала транспортировки и формирования пучка энергия снижается до необходимых в терапии значений 70–200 МэВ. Имеется возможность выводить в процедурную комнату узкий пучок с энергией 660 МэВ. Одна из особенностей данного комплекса – наличие нескольких выходных каналов пучка, которые используются в лучевой терапии для лечения разных локализаций опухолей, а также возможность вывода и формирования медицинского пучка не только протонов, но и нейтронов и π -мезонов.

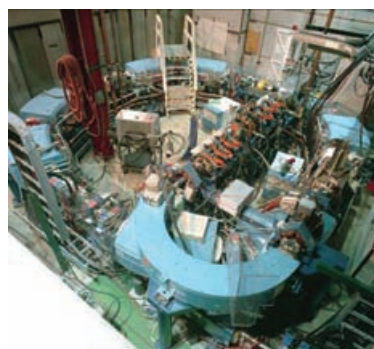
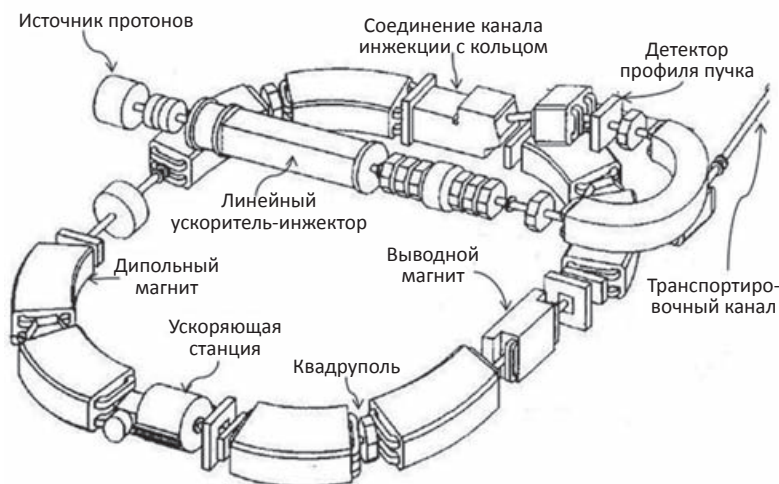


Рис. 3. Схема (слева) и вид (справа) протонного синхротрона первого в мире Центра протонной лучевой терапии в г. Лома-Линда, Калифорния, США

Второй центр ПЛТ, действующий в ИТЭФ на базе протонного синхротрона с энергией 7 ГэВ, до 1990 г. был крупнейшим в мире. Он состоял из 3 процедурных кабин и 4 лучевых установок. К 2011 г. в нем было облучено 4320 пациентов [19]. Центр ПЛТ в ЛИЯФ функционировал на базе синхроциклотрона СЦ-1000, курс облучения на нем за время работы прошли 1394 больных [24]. СЦ-1000 способен генерировать медицинский протонный пучок с энергией в 1 ГэВ и потоком 5×10^9 протонов в секунду. Пучок протонов при лучевой терапии проходил сквозь пациента «на вылет».

Специализированные медицинские ускорители протонов

Первый центр ПЛТ в мире. Специализированный медицинский ускоритель на основе протонного синхротрона был разработан сотрудниками Лаборатории им. Э. Ферми в США для первого в мире клинического центра ПЛТ в г. Лома-Линда [25, 26]. На рис. 3 (слева) приведены схема этого ускорителя и его внешний вид (рис. 3 справа) в момент сборки в экспериментальном зале Лаборатории им. Э. Ферми. Как видно на рис. 3 (слева), протоны из ионного источника вводятся в линейный ускоритель с квадрупольной высокочастотной фокусировкой и откуда, пройдя поворотные магниты, инжектируются в кольцевой ускоритель, образованный восемью поворотными магнитами с краевой

фокусировкой и четырьмя квадрупольными линзами. Ускорение протонов происходит с помощью высокочастотного ускоряющего резонатора, установленного в одном из прямолинейных промежутков. Для инжекции в вакуумную камеру ускорителя и вывода протонов из нее применяются дополнительные устройства, такие как секступольные линзы, киккер-магниты и электростатический септум. Ускоритель этого типа является установкой импульсного действия, в которой частицы, введенные из инжектора, ускоряются до заданного, определяемого величиной магнитной индукции значения энергии, а затем с высокой эффективностью выводятся из ускорителя. Затем цикл ускорения повторяется. Диапазон энергий в ускорителе составляет 70–250 МэВ, а поток – до 5×10^{10} протонов в секунду. Частота повторения импульсов составляет 0,5 Гц. Конструкция ускорителя была запатентована, но проект не был реализован в других центрах.

Важное отличие синхротронов от циклотронов и синхроциклотронов заключается в том, что энергия выводимых частиц определяется в соответствии с требованиями для каждого конкретного клинического случая и может регулироваться в течение одного цикла работы установки без дополнительного оборудования.

Синхротрон Hitachi

В 2001 г. компания Hitachi [27] также ввела в эксплуатацию протонный синхротрон, который пока-



Рис. 4. Протонный синхротрон компании Hitachi



Рис. 5. Протонный синхротрон компании Mitsubishi Electric



Рис. 6. Протонный синхротрон ФТЦ ФИАН им. Лебедева (поставляется ЗАО «Протом») (слева) и система иммобилизации пациентов для облучения областей головы и шеи в городской больнице, г. Протвино (справа)

зан на рис. 4, работающий в составе центра ПЛТ в г. Цукуба, в Японии. Инжектором служит линейный ускоритель, состоящий из ускорителя с высокочастотной квадрупольной фокусировкой и ускорителя с трубками дрейфа, обеспечивающий инжекцию протонов с энергией до 7 МэВ. Из синхротрона, содержащего 6 поворотных магнитов, выводятся протоны с энергией в пределах 70–270 МэВ и с потоком 10^{11} протонов за импульс с частотой повторения от 0,15 Гц до 0,5 Гц.

Синхротрон Mitsubishi

Также в 2001 г. компания Mitsubishi Electric [27] разработала компактный протонный синхротрон, имеющий 4 поворотных магнита. Он представлен на рис. 5. Инжектором служит линейный ускоритель с высокочастотной фокусировкой с энергией 3 МэВ. Синхротрон обеспечивает энергию выведенных протонов 70–235 МэВ и поток около 3×10^{10} протонов в секунду.

Синхротрон ФТЦ ФИАН и ЗАО «Протом»

Отечественное оборудование для ПЛТ, производимое на текущий момент, представлено только комплексом «Прометеус» (рис. 6) [28–30], разработанным и внедряемым в клиническую практику ФТЦ ФИАН и ЗАО «Протом». Комплекс является отечественной разработкой и полностью производится на территории РФ. На данный момент функционируют два таких комплекса – в городской больнице г. Протвино и в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России в г. Обнинске (МРНЦ). В 2015 г. первый пациент был пролечен на синхротроне отечественного производства [31], который способен ускорять прото-

ны до энергий в диапазоне 30–330 МэВ и имеет поток выведенного пучка на мишени порядка 10^9 за цикл. Облучение тонким протонным пучком происходит с помощью системы сканирующих магнитов. В США данный синхротрон входит в комплекс протонной терапии Radiance330, поставляемый компанией Protom International [32]. В декабре 2018 г. было начато лечение на данной установке в г. Флинт (США), что является первым случаем использования ускорителя протонов российского производства в медицинских целях за пределами России. Кроме США, синхротрон ЗАО «Протом» установлен в Словакии и готовится поставка в Израиль.

На данный момент ФТЦ ФИАН и ЗАО «Протом» совместно с МРНЦ накопили трехлетний опыт использования комплекса в клинических условиях. Уникальная система иммобилизации, входящая в состав комплекса, позволят быстро производить размещение и фиксацию пациентов, при этом среднее время процедуры (нахождения пациента в процедурной) не превышает 15 мин, при средней продолжительности облучения примерно 6 мин (для случаев новообразований в области головы и шеи).

Ускорители IBA

Первый серийный промышленный медицинский ускоритель протонов был создан бельгийской компанией Ion Beam Application (IBA) в 1998 г. и установлен в Национальном раковом госпитале (National Cancer Center Hospital) в Японии, неподалеку от Токио [33]. Это протонный спиральный циклотрон с энергией 235 МэВ и током выведенного пучка 100 нА. Слева на рис. 7 показан общий вид циклотрона, в центре виден процесс монтажа, когда верхняя часть магнита под-



Рис. 7. Протонный циклотрон C-235 компании IBA. Слева направо: общий вид ускорителя, ускоритель в процессе сборки, спиральные полюса магнита

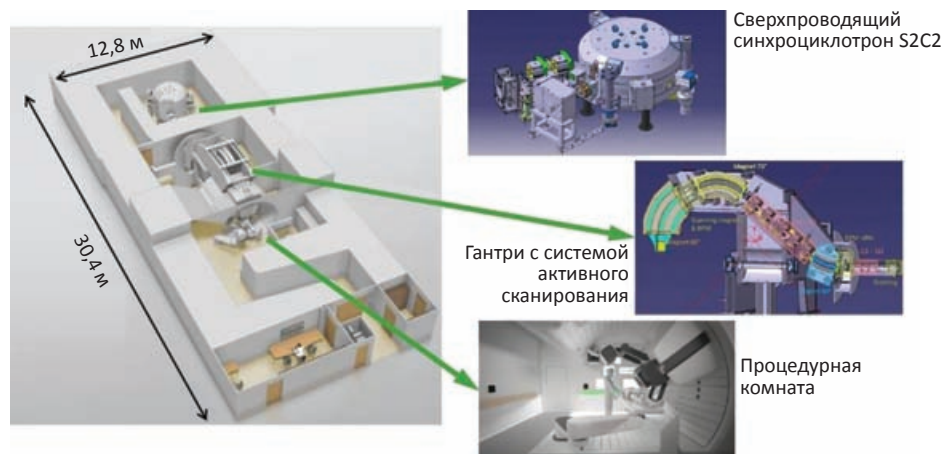


Рис. 8. Однокабинный комплекс Proteus One со сверхпроводящим синхроциклотроном S2-C2 компании IBA

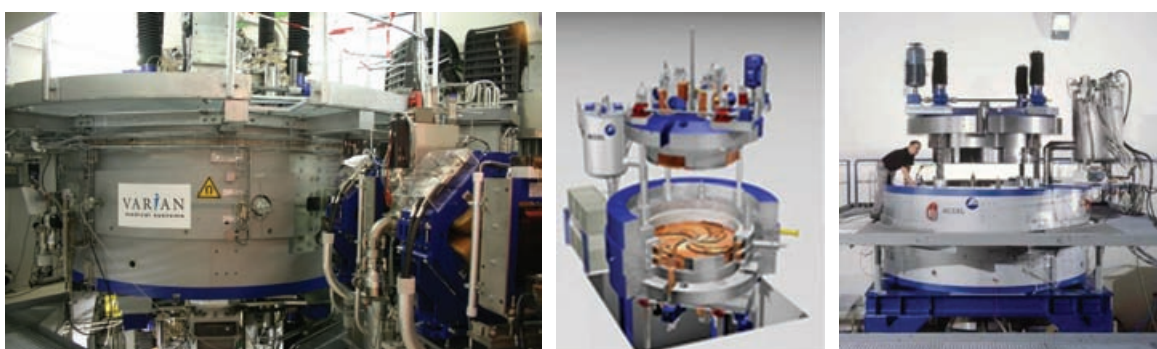


Рис. 9. Общий вид спирального циклотрона со сверхпроводящими магнитами (слева), в центре – вид на ускоритель с поднятой крышкой, ускоритель в процессе монтажа (справа)

нята для удобства, а справа можно увидеть нижнюю часть магнита с четырьмя спиральными полюсами.

Кроме того, компания IBA разработала сверхпроводящий синхроциклотрон (рис. 8), который обеспечивает энергию 230 МэВ и ток выведенных из ускорителя протонов 150 нА. Ускоритель имеет диаметр 2,3 м, вес 50 т и работает при максимальном значении магнитной индукции 5,64 Тл. Использовать ускоритель нового поколения компания предложила в однокабинном комплексе ПЛТ под названием Proteus One [33]. На рис. 8 видно, что в состав оборудования входят ускоритель, деградатор и гантри, которое, кроме поворота пучка протонов вокруг больного, играет роль системы выбора энергии. Как будет показано в следующем разделе, необходимость ряда диафрагм, выделяющих требуемую энергию, приводит к повышенному нейтронному фону в помещении, где происходит облучение больного. Поворот гантри осуществляется на угол $\pm 90^\circ$. Ориентировочные габариты комплекса составляют $24,0 \times 13,5$ м.

Циклотрон Varian Medical Systems

В 2006 г. немецкая компания Accel, выполнявшая разработку центра ПЛТ для частной клиники в г. Мюнхен (Германия), разработала спиральный циклотрон со сверхпроводящим магнитом, с максимальной энергией 250 МэВ и током пучка на выводе до 800 нА [34], права на который впоследствии были куплены

компанией Varian Medical Systems (рис. 9). Некоторые параметры ускорителя приведены в табл. 3.

Компания Varian Medical Systems на базе этого ускорителя разработала однокабинный вариант, в котором ускоритель и гантри, выпускаемые для многокабинных комплексов, объединены в единую конструкцию. В нем деградатор и магниты гантри так же, как и в предыдущем случае, используются в качестве системы выбора энергии. Макет компоновки подобного однокабинного комплекса показан на рис. 10.

Синхроциклотрон Mevion Medical Systems

Разработка малогабаритных ускорителей, основанных на сверхпроводящих магнитах, позволила предложить довольно компактные комплексы ПЛТ, в которых



Рис. 10. Двухкабинный (слева) и однокабинный (справа) комплекс компании Varian Medical Systems



Рис. 11. Однокабинный комплекс компании Mevion Medical System (слева) и синхроциклотрон компании Steel River/ Mevion Medical System (справа)

ускоритель совмещен с гантри – устройством поворота пучка протонов вокруг больного. Следующий шаг в развитии медицинских ускорителей протонов был сделан компанией Steel River (в дальнейшем Mevion Medical Systems [35]). Компания предложила сверхпроводящий синхроциклотрон на энергию 250 МэВ (рис. 11) и однокабинный комплекс для протонной терапии, в котором данный ускоритель был размещен на поворотной раме. Гантри, двигаясь вместе с ускорителем, обеспечивает поворот пучка протонов вокруг больного на угол 220° . Общий вид комплекса показан на рис. 11.

Предложенный и реализованный в нескольких медицинских центрах компактный однокабинный комплекс имеет недостатки. Из-за малых габаритов не нашлось места для установки полноценной системы выбора энергии. Из-за этого применение комплекса для облучения злокачественных новообразований, расположенных вблизи критических органов, оказалось в ряде случаев невозможным. В пределах предложенной конструкции комплекса трудно создать качественную защиту от нейтронов, образующихся при взаимодействии пучка протонов с деталями деградатора, применение которого необходимо для изменения энергии. Можно предположить, что при облучении больных в медицинском кабинете в этом случае нейтронный фон также будет повышенным.

Циклотрон Sumitomo

Практически все компании, предлагающие оборудование для ПЛТ, имеют свои проекты однокабинного комплекса. На рис. 12 приведен проект однокабинного комплекса, предлагаемого компанией Sumitomo [36]. С целью экономии площади ускоритель с деградатором и гантри размещены на разных уровнях. Кроме того, компания разработала компактное гантри (на рис. 12 слева), что позволяет примерно в два раза уменьшить длину устройства. Выбранная компоновка позволяет организовать мощную и эффективную защиту от вторичного нейтронного излучения.

В завершение описания ускорителей, выпускаемых промышленностью для ПЛТ, приведем табл. 3, в



Рис. 12. Однокабинный комплекс компании Sumitomo: компактное гантри типа «штырь» (слева), компоновка комплекса (справа). Ускоритель и гантри размещены на разных уровнях

Таблица 3

Параметры основных специализированных медицинских ускорителей протонов

Компания	Название	Тип ускорителя	Энергия протонов, МэВ	Средняя потребляемая мощность, кВт	Вес, т	Диаметр, м	Ток выводимого пучка, нА
IBA	C-235	Циклотрон	235	660	210	4,7	100
IBA	S2-C2	Сверхпроводящий синхроциклотрон	230	300	50	2,3	150
IBA	C-400 (проект)	Сверхпроводящий циклотрон	400 МэВ/ нуклон	600	660	6,3	8
Mitsubishi		Протон-ионный синхротрон	(70–320) МэВ/нуклон	400	40	17	5
Mitsubishi		Протонный синхротрон	230	200	22	7	5
Hitachi	ProBeat	Протонный синхротрон	270	300	24	7,5	3
Varian	ProBeam	Сверхпроводящий циклотрон	250	300	90	3,2	800
Mevion	S250 Series	Сверхпроводящий синхроциклотрон	250	200	20	1,5	~100
Sumitomo	SHI	Циклотрон	250	550	210	4,7	100
Протом/ ProTom International	Прометеус/ Radianc330	Протонный синхротрон	330	До 100	15	5,5	0,3 / 0,6
ProNova	SC360	Сверхпроводящий циклотрон	250	300	60	2,4	600

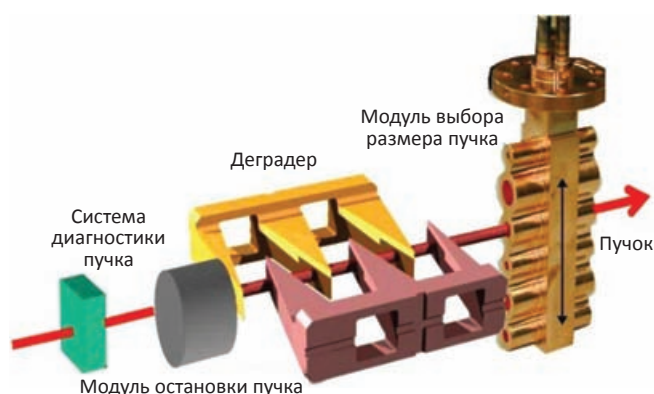


Рис. 13. Схема деградатора Института им. Пауля Шерера [37]

которой показаны типы ускорителей протонов, производящие их компании и некоторые параметры этих установок.

Системы выбора энергии

Выше было сказано, что ускорители типа циклотрон и синхроциклотрон генерируют пучки протонов с фиксированной максимальной энергией, из-за чего для изменения энергии выведенных протонов в требуемых пределах 70–250 МэВ необходимо в состав оборудования вводить систему выбора энергии. Проблема решается с помощью клиньев из углеродосодержащего материала, вводимых механическим способом на пути движения выведенного из ускорителя пучка (рис. 13). Механизм перемещения клиньев может изменять их положение и, соответственно, пробег протонов в тканеэквивалентной мишени с шагом 5 мм пробега за 50 мс. После взаимодействия с клиньями энергетический спектр пучка протонов изменяется и, чтобы выбрать заданную энергию протонов, необходимо на пути пучка установить поворотный магнит, который направит протоны с разными энергиями по разным радиусам.

Чтобы убрать «ненужные» протоны, приходится устанавливать коллиматор, пропускающий только протоны с заданной энергией. Циклотрон генерирует довольно интенсивный пучок протонов порядка

100 нА, тогда как до мишени в случае работы с низкими (70 МэВ) энергиями доходит не более 5 нА. Остальная часть протонов преобразуется во вторичное излучение, в том числе и потоки вторичных нейтронов. Поэтому в зоне размещения деградатора приходится существенно усиливать биологическую защиту и принимать повышенные требования к надежности установленного в этой зоне оборудования.

Потери протонов в процессе их ускорения в циклотроне и синхроциклотроне, а также при выводе их примерно могут достигать более 20 %, что также ведет к возрастанию радиационного фона. В противоположность этому, потери в протонном синхротроне имеют место в момент инжекции при малых энергиях, а при выводе составляют примерно 5 %. Это обстоятельство также является важным преимуществом протонного синхротрона.

Перспективные проекты

Несмотря на разнообразие уже существующих ускорителей для ПЛТ, остается необходимость сделать протонную терапию такой же доступной, как дистанционная лучевая терапия на пучках фотонов и электронов. Поэтому в последние годы прослеживается тенденция разрабатывать протонные ускорители более компактными и дешевыми. Рассмотрим наиболее перспективные проекты в этой области.

Линейные высокочастотные ускорители

Линейные ускорители протонов постепенно находят свое применение в ПЛТ [38]. Главный новатор в этой области сегодня – итальянский фонд TERA Foundation. Первым реализованным специализированным медицинским линейным ускорителем является LIGHT (Linac for Image-Guided Hadron Therapy) [39–41]. В 2003 г. состоялся первый физический тест ускоряющей структуры, а на 2020 г. назначено лечение первого пациента на данном ускорителе в центре ПЛТ в Лондоне. Общий вид ускорителя представлен на рис. 14. LIGHT представляет собой линейный ускоритель со сложной и многомодульной высокочастотной структурой. Наличие такой структуры определяет главные особенности данного проекта: частоту цикла



Рис. 14. Полноразмерный вид ускорителя LIGHT: используется три различных типа ВЧ структур: Radio Frequency Quadrupole (RFQ), 4 секции, Side Coupled Drift Tube Linac (SCDTL), 4 секции, и Cell Coupled Linac (CCL), 15 секций

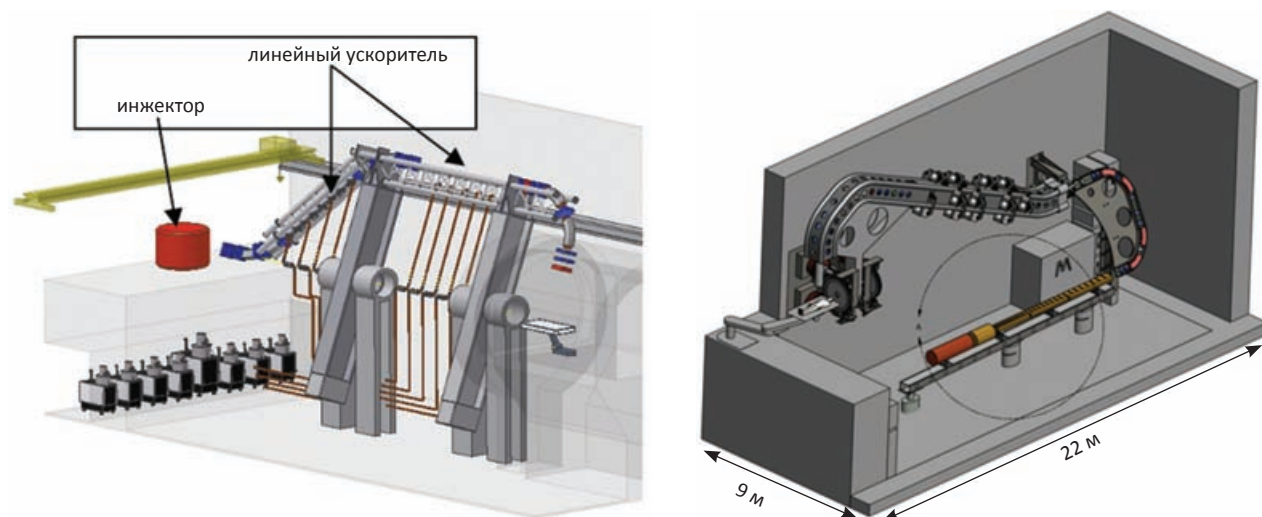


Рис. 15. Линейный ускоритель протонов, установленный на поворотной раме (слева); линейный ускоритель в комбинации с гантри (справа) [42]

ускорения и вывода, которая достигает 200 Гц, переменную интенсивность, энергию пучка протонов до 230 МэВ, практическое полное отсутствие потерь пучка и возможность изменения энергии протонов в каждом импульсе, включая или выключая определенные секции. Поэтому пропадает необходимость в деградаторах, поглотителях и замедлителях пучка протонов.

Кроме того, фонд TERA предложил и реализует проект однокабинного комплекса ПЛТ на основе ускорителя, представляющего собой комбинацию циклотрона на энергию 30 МэВ (который можно использовать одновременно и для наработки радионуклидов для ПЭТ) и линейного ускорителя с темпом набора энергии до 20 МэВ/м. Главная особенность этого проекта состоит в том, что линейный ускоритель размещен на раме гантри и фактически заменяет это громоздкое устройство (рис. 15 слева). Другой вариант совмещения линейного ускорителя протонов и гантри представлен на рис. 15 справа.

Лазерные методы ускорения

В мире ведутся активные исследования по развитию коллективных методов ускорения, в частности, созданию лазерных ускорителей протонов. В данном методе используется короткий и мощный лазерный импульс. Лазер фокусируется на тонкую твердотельную водородосодержащую мишень, при взаимодействии с которой порождается небольшой объем плазмы, из которого по направлению лазерного луча выбиваются электроны. Объемный отрицательный заряд электронов вытягивает и ускоряет положительно заряженные частицы, из которых с помощью магнитного поля выделяют протоны (рис. 16 слева). После нескольких повторений генерируется импульсный протонный пучок необходимых параметров.

Ключевое преимущество такого метода – возможность достигать высокого темпа ускорения, на 3–4 порядка большего, чем при использовании классических методов ускорения. К другим достоинствам метода относятся компактность и меньшая стоимость оборудо-

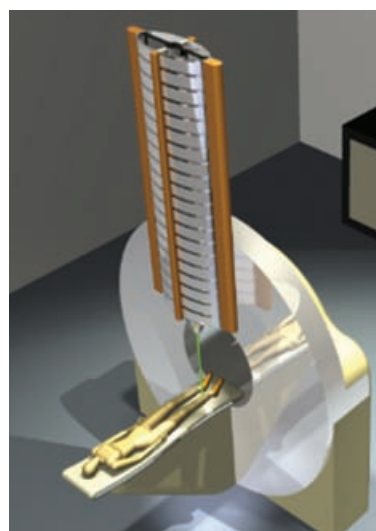
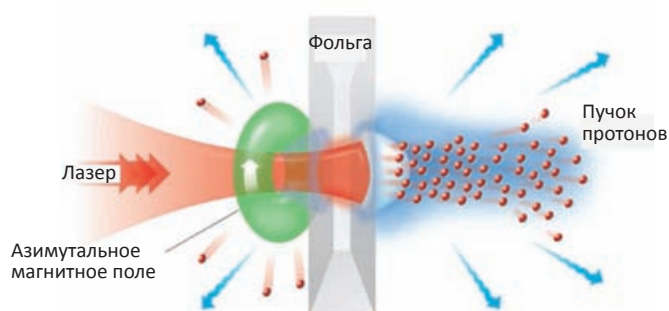


Рис. 16. Лазерные методы ускорения: принципиальная схема получения пучка протонов в фокусе лазера (слева) [43]; макет ускорителя с диэлектрическими стенками, установленный на гантри (справа)

вания. Поэтому использование лазерных ускорителей в медицинских целях было бы весьма перспективным и смогло бы значительно снизить стоимость центра ПЛТ [44]. Основные проблемы таких ускорителей – низкие конечные энергии частиц, недостаточная для использования в ПЛТ интенсивность протонного пучка (вследствие низкой частоты следования импульсов лазера, которая составляет один импульс за десятки минут), а также большой разброс энергий ускоряемых частиц.

Ускоритель с диэлектрическими стенками

Идея построения линейного ускорителя с диэлектрическими стенками основана на изобретении высокоградиентного изолятора, который в отличие от обычного разбивается на гораздо большее число слоев, представляющих из себя диэлектрик с напыленными на обе стороны слоя металлическими поверхностями [45]. Каждый слой в таком изоляторе выдерживает высокое напряжение, поскольку ответственные за пробой автоэмиссионные электроны в таком изоляторе не попадают на его внутреннюю поверхность. В результате вторичная электронная эмиссия с поверхности изолятора отсутствует, заряды не накапливаются, и электрическая прочность возрастает. В силу малых габаритов может быть реализована конструкция, обеспечивающая поворот ускорителя вокруг больного, как показано на рис. 16 (справа). Чтобы получить энергию 250 МэВ, нужно построить секции длиной всего 2,5 м.

Ускоритель с постоянным магнитным полем и переменным градиентом

Упомянем ускоритель еще одного типа, который может найти применение в ПЛТ. Это ускоритель с фиксированным значением магнитного поля и с переменным его градиентом. За счет расположения дефокусирующих и фокусирующих поворотных магнитов, то есть использования так называемой знакопеременной или сильной фокусировки, в значительных пределах изменения энергии ускоряемых частиц удастся обеспечить их движение по круговым орбитам с небольшими отклонениями от некоторой центральной орбиты. Сохраняя простоту конструкции, присущую циклотрону, ускорители такого типа позволяют прекратить ускорение протонов при достижении ими требуемой энергии и направить их по каналам транспортировки к облучательным устройствам. Для снижения веса ускорителя планируется применить сверхпроводящие магниты [46].

Ускоритель антипротонов

Также следует отметить возможное использование пучка антипротонов. Ускоренные антипротоны, обладая высокими ЛПЭ и ОБЭ, могут быть использованы для лечения радиорезистентных опухолей [47, 48].

Совмещение наработки радионуклидов и протонной терапии

В России ведутся работы по модификации специализированного циклотрона Ц-80 для использования в протонной терапии. Данный ускоритель, введенный в эксплуатацию в ПИЯФ для наработки радионуклидов [24], способен независимо выводить два пучка протонов разной интенсивности, т.е. может одновременно работать как генератор радионуклидов, а также как источник протонов для целей терапии онкоофтальмологических заболеваний.

Из приведенных примеров видно, что мировое сообщество стремится разработать дешевое оборудование для ПЛТ, используя самые современные достижения науки, чтобы лечение с помощью такого оборудования стало высокодоступным.

Заключение

В настоящее время протонная терапия в мире быстро развивается. Каждый год строятся новые протонные центры в развитых и развивающихся странах. С каждым годом все большее число коммерческих компаний и научных институтов включаются в этот высокотехнологический сектор. Ученые из различных областей физики и медицины совместно и активно разрабатывают и внедряют новые идеи и технологии, повышающие эффективность и качество протонной терапии, а также делающие ее менее затратной.

В последние годы основными тенденциями развития протонной лучевой терапии являются: уменьшение размеров и веса протонных установок, повсеместное использование активного сканирования узким пучком как стандартного метода доставки дозы в опухоль, сокращение времени нахождения пациентов в процедурных комнатах, использование модуляции интенсивности пучка. Осуществляется переход от строительства многокабинных центров ПЛТ с годовым потоком около 1 тыс. пациентов (вследствие их высокой стоимости и проблемы обеспечения полной загрузки пациентами), к созданию малогабаритных однокабинных комплексов с годовым потоком в несколько сотен человек.

Несмотря на активную деятельность в продвижении и популяризации протонной терапии, за исключением Европы, Америки и Японии она все еще остается недоступным методом для большинства пациентов онкологических клиник. Остро сказывается как недостаток центров ПЛТ, цена за курс лечения, отсутствие специалистов в этой области, так и отношение большинства клиницистов к ПЛТ, как к экспериментальному методу лечения.

В России протонная терапия пока не получает должной поддержки со стороны государства, несмотря на огромный потенциал и большой опыт, накопленный за полвека использования метода. Последний открытый протонный центр является частным, а единственный отечественный производитель оборудования для

ПЛТ существует только за счет заграничных контрактов. Тем не менее, в нашей стране разработки и исследования в этой области продолжаются и удерживаются на уровне ведущих стран.

Для цитирования: Черняев А.П., Клёнов Г.И., Бушманов А.Ю., Пряничников А.А., Белихин М.А., Лыкова Е.Н. Ускорители протонов в лучевой терапии // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 2. С. 11–22.

DOI: 10.12737/article_5ca5a0173e4963.18268254

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 2. P. 11–22

DOI: 10.12737/article_5ca5a0173e4963.18268254

Proton Accelerators for Radiation Therapy

A.P. Chernyaev¹, G.I. Klenov², A.Yu. Bushmanov³, A.A. Pryanichnikov^{1,4}, M.A. Belikhin^{1,4}, E.N. Lykova¹

1. M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: a.p.chernyaev@yandex.ru;

2. Institute for Theoretical and Experimental Physics, Moscow, Russia;

3. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia;

4. The Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences, Protvino, Russia

A.P. Chernyaev – Head of Dep., Dr. Sci. Phys.-Math., Prof.; G.I. Klenov – Head of Dep., Dr. Sci. Tech.;

A.Yu. Bushmanov – First Deputy Director General, Dr. Sci. Med., Prof.; A.A. Pryanichnikov – PhD Student, Research Engineer;

M.A. Belikhin – PhD Student, Research Engineer; E.N. Lykova – Lecturer of Dep.

Abstract

Purpose: To make an analysis (including statistical data) of accelerator equipment for proton therapy (PT) in Russia and the world; to identify the main trends and directions of development in this area.

Material and methods: Currently, proton therapy is developing rapidly in the world. Every year new proton centers are built. The number of commercial companies and research institutes, that are included in this high-tech sector, grows every year. Physicists and doctors together actively develop and introduce new ideas and technologies that are able to increase the efficiency and quality of proton therapy and also make it less costly. This review is an analysis of both publications in refereed publications, and reports made at relevant conferences and seminars. In addition, the data presented in the review are based on the information from the companies-manufacturers of equipment for proton therapy, which is open or provided for non-commercial use, with an indication of the sources.

Results: In recent years, the main trends in the development of accelerators for proton therapy are: reducing the size and weight of machines, using of active pencil scanning as a standard method of dose delivering, reducing the time spent by patients in treatment rooms, using modulated radiation intensity in proton therapy. There is a transition from the construction of multi-cabin PT centers with an annual number of patients about 1000 people (due to their high cost and need to have an infrastructure for such big number of patients), to the creation of small-sized single-cabin complexes with an annual flow of several hundred people.

Conclusion: Despite proton therapy has a good promotion and popularization activities, it is still an inaccessible method for most cancer patients with the exception of the United States, Japan and Europe. The lack of PT centers, the price per course of treatment, the lack of specialists in this area, and the attitude of most clinicians to PT as an experimental method of treatment is acute. In Russia, proton therapy does not receive enough support, despite the enormous potential and extensive experience that has been used for half a century of using PT. The last open proton center is private, and the only local manufacturer of equipment for PT exists only thanks to foreign contracts. Nevertheless, research and development continues. Moreover, the development is equal to the level of leading countries.

Key words: *proton therapy, particle accelerators, cyclotron, synchrotron, Bragg curve*

Article received: 28.01.2019. Accepted for publication: 27.02.2019

REFERENCES

1. Bragg WH, Kleeman R. On the Ionization Curves of Radium. Phil. Mag. 1904;8:726-38.
2. Wilson RR. Radiological use of fast protons. Radiology. 1946;47:487-91.
3. Hewitt HB. Rationalizing radiotherapy: some historical aspects of the endeavour. Br J Radiol. 1973 Oct; 46(550):917-26.
4. Tobias CA, Anger HO, Lawrence JH. Radiological use of high energy deuterons and alpha particles. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1952 Jan;67(1):1-27.
5. Ashikawa JK, Sondhaus CA, Tobias CA, Kayfetz LL, Stephens SO, Donovan M. Acute effects of high-energy protons and alpha particles in mice. Radiat Res Suppl. 1967;7:312-24.
6. Lawrence JH. Proton irradiation of the pituitary. Cancer. 1957 Jul-Aug;10(4):795-8.
7. Tobias CA, Lawrence JH, Born JL, McCombs R, Roberts JE, Anger HO, et al. Pituitary irradiation with high energy proton beams: a preliminary report. Cancer Res. 1958;18:121-34.
8. Larsson B, Leksell L, Rexed B, Sourander P. Effect of high energy protons on the spinal cord. Acta Radiol. 1959 Jan;51(1):52-64.
9. Leksell L, Larsson B, Andersson B, Rexed B, Sourander P, Mair W. Lesions in the depth of the brain produced by a beam of high energy protons. Acta Radiol. 1960 Oct;54:251-64.
10. Larsson B. Blood vessel changes following local irradiation of the brain with high-energy protons. Acta Soc Med Ups. 1960;65:51-71.
11. Kjellberg RN, Koehler AM, Preston WM, Sweet WH. Stereotaxic instrument for use with the Bragg peak of a proton beam. Confin Neurol. 1962;22:183-9.
12. Dzhelepov VP, Savchenko OV, Komarov VI, Abasov VM, Goldin LL, Onossovsky KK, et al. Use of USSR proton accelerators for medical purposes. IEEE Trans Nucl Sci. 1973;20:268-70.
13. Dzhelepov VP, Komarov VI, Savchenko OV. Development of a proton beam synchrocyclotron with energy from 100 to 200 MeV for medico-biological research. Med Radiol. 1969;14(4):54-8. (Russian).
14. Khoroshkov VS, Barabash LZ, Barkhudarian AV, Goldin LL, Lomanov MF, Pliashkevich LN, et al. A proton beam accelerator ITEF for radiation therapy. Med Radiol. 1969 Apr; 14(4):58-62. (Russian).
15. Abrosimov NK, Gavrikov YA, Ivanov EM, Karlin DL, Khanzadeev AV, Yalynych NN, et al. 1000 MeV Proton beam therapy facility at Petersburg Nuclear Physics Institute Synchrocyclotron. J Phys Conf Ser. 2006;41:424-32.
16. The Particle Therapy Co-Operative Group, PTCOG. <https://ptcog.ch>.

17. Dr. Berezin Medical Institute, Proton Therapy Center. <https://protherapy.ru>.
 18. Siserson J (Ed) Particles Newsletter PTCOG (6). 1990.
 19. Klenov GI, Khoroshkov VS. Hadron therapy: history, status, perspectives. *Advances in Physical Sciences*. 2016;186(8):891. (Russian).
 20. World Health Organization, <http://who.int/cancer>.
 21. Savchenko OV. 40 years of proton therapy on synchrocyclotron and Phasotron of JINR. *Med Phys*. 2007;3:60-7. (Russian).
 22. Amaldi U, et al. Review accelerators for hadrontherapy: From Lawrence cyclotrons to linacs, 2010.
 23. Kostormin SA, Syresin EM. Trends in accelerator technology for hadron therapy. *Particles and Nuclei, Letters in EPAN*. 2013;10(№7/184):1346-75. (Russian).
 24. HEPD NRC "Kurchatov Institute" – PNPI <http://hepd.pnpi.spb.ru>. (Russian).
 25. Slater JM, Archambeau JO, Miller DW, Notarus MI, Preston W, Slater JD. The proton treatment center at Loma Linda University Medical Center: rationale for and description of its development. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;22:383-9.
 26. Baldev Patyal. Proton Therapy QA & Operations Loma Linda University Medical Center.
 27. Kiyomitsu Kawachi. Current Status of Particle Therapy Facilities in Japan. PTCOG meeting, Nov. 2001, Tsukuba, Japan.
 28. Pryanichnikov AA, et al. Status of the Proton Therapy Complex Prometheus. In *Proc. RUPAC'18*, Protvino, Russia, Oct 2018, 135-8.
 29. Pryanichnikov AA, Sokunov VV, Shemyakov AE. Some results of the clinical use of the proton therapy complex "Prometheus". *Physics of Particles and Nuclei Letters*, 2018;15(7):981-5.
 30. Balakin VE, et al. Clinical Application of New Immobilization System in Seated Position for Proton Therapy, *KnE Energy & Physics*. The 2nd International Symposium Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine. 2018:45-51.
 31. Protom LTD <http://protom.ru>.
 32. ProTom International <http://protominternational.com>.
 33. Ion Beam Applications <http://iba-protontherapy.com>.
 34. Varian Medical Systems <http://varian.com>.
 35. Mevion Medical Systems <http://mevion.com>.
 36. Sumitomo Heavy Industries <http://www.shi.co.jp>.
 37. Marco Schippers PSI's SC cyclotron "COMET" for proton therapy, PSI – JUAS, Febr 28, 2013.
 38. Ugo Amaldi Hadrontherapy and its Accelerators. II Technische Universitat Munchen and TERA Foundation. EPFL. 29.11.12.
 39. Degiovanni P, Stabile D, Ungaro. LIGHT: a linear accelerator for proton therapy. In: *NAPAC2016*, Chicago, IL, USA, 2016.
 40. Ivanisenko Y. LIGHT Proton Therapy Project. In: *Libera workshop 2018*.
 41. Advanced Oncotherapy <https://avopl.com/>
 42. Benedetti S, Grudiev A, Latina A. High gradient linac for proton therapy. *Phys. Rev. Accel. Beams*. 2017;20.
 43. Dunne M. Laser-Driven Particle Accelerators. *Science*. 2006;312(5772):374-6.
 44. Bulanov SV, Khoroshkov VS. Possibility to use laser accelerators in proton therapy. *Plasma Physics Reports*. 2002;28(5):493-6 (Russian).
 45. Caporoso GJ, Chen YJ, Sampayan SE. The Dielectric Wall Accelerator, LLNL-JRNL-416544, September 3, 2009.
 46. Peach K, Cobb J, Sheehy SL. Pamela overview and status. *Proceedings of IPAC'10*, Kyoto, Japan: 112-4.
 47. Baur G, et al. Production of Antihydrogen. *Physics Letters. B* 1996;368(3):251.
 48. Gray L, Kalogeropoulos TE. Possible biomedical applications of antiproton beams: focused radiation transfer. *Radiat Res*. 1984;246-52.
- For citation:** Chernyaev AP, Klenov GI, Bushmanov AY, Pryanichnikov AA, Belikhin MA, Lykova EN. Proton Accelerators for Radiation Therapy. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(2):11-22. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5ca5a0173e4963.18268254

В.А. Климанов^{1,2}, А.С. Самойлов², А.Э. Гаджинов³, Я.А. Пешкин³

ФИЗИКА ПЛАНИРОВАНИЯ ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

1. Федеральный медицинский биофизический центр им А.И. Бурназяна ФМБА России. Москва. E-mail: vaklimanov@mail.ru
2. Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва;
3. Федеральный высокотехнологичный центр медицинской радиологии ФМБА России, Димитровград

В.А. Климанов – проф. НИЯУ МИФИ, в.н.с. ФМБЦ, д.ф.-м.н., проф.;
А.С. Самойлов – генеральный директор, д.м.н., профессор РАН; зам. ген. директора;
А.Э. Гаджинов – врач-радиотерапевт; Я.А. Пешкин – врач-рентгенолог

Реферат

Важнейшим этапом лучевой терапии онкологических заболеваний является планирование лучевого лечения. Этот сложный процесс применительно к протонной терапии предлагается условно разделить на медицинское и физическое планирование. В конвенциональной терапии фотонами и электронами последнее обычно называют дозиметрическим планированием, однако в приложении к протонной лучевой терапии этот этап включает существенно более широкий круг задач, связанных с модификацией и сканированием пучка протонов, расширением спектра и компенсацией пробега, учетом при планировании неопределенностей и конечности пробега протонов, уменьшением вклада в дозу вторичных нейтронов, созданием устойчивых к погрешностям алгоритмов оптимизации дозиметрических планов и, наконец, прецизионным расчетом дозовых распределений. Рассмотрены основные этапы и проблемы физического планирования протонной лучевой терапии. Особое внимание уделяется вопросам формирования расширенной области высокой дозы («расширенный пик Брэгга») с использованием метода рассеяния и сканирования, а также алгоритмам расчета дозовых распределений, создаваемых протонами в системах рассеяния и сканирования пучка. Наиболее подробно рассмотрены разные варианты метода тонкого луча протонов, позволяющие повысить точность расчета дозы и учесть поперечное рассеяние и флуктуации в потерях энергии протонов, особенно в конце пробега (эффект гало), аналитические и численные методы. Проведен анализ основных способов подведения дозы в системах сканирования (PBS), которые разделяются на три основных технологии: однородное сканирование, однородная доза единичного поля (SFUD), однородная доза многопольного облучения (MFUD), часто называемая протонной терапией с модуляцией интенсивности (IMPT). Проанализированы актуальные проблемы учета движения органов при планировании облучения и неопределенности в определении длин пробега и оптимизации планов облучения. В частности, обсуждаются особенности, проблемы и современные подходы к оптимизации дозиметрических планов протонной лучевой терапии. Отмечается, что одно из наиболее перспективных практических решений учета неопределенностей в определении длин пробега протонов при оптимизации заключается во включении в целевую функцию оптимизационного алгоритма возможных погрешностей. Этот прием позволяет гарантировать, что оптимизированный план облучения более надежно защитит от переоблучения нормальные ткани и критические органы, примыкающие к мишени облучения.

Ключевые слова: *лучевая терапия, протоны, рассеяние протонов, модуляция пробега, тонкий луч, доза, движение органов, неопределенность пробега, оптимизация планирования*

Поступила: 25.12.2018. Принята к публикации: 27.02.2019

Введение

За свою более чем вековую историю лучевая терапия прошла длинный путь от первых, практически «вслепую», попыток лучевого лечения заболеваний человека до одного из наиболее высокотехнологичных и эффективных направлений терапии злокачественных новообразований. В настоящее время она находится на следующем фактически революционном этапе своей эволюции, связанным с развитием и широким внедрением в практику лучевой терапии пучками протонов и ионов.

Лучевая терапия представляет многодисциплинарное направление медицины. Она требует непрерывного и четкого взаимодействия клинических физиков с медицинским и инженерно-техническим персоналом. Несомненно, важнейшим этапом является планирование лучевого лечения для каждого конкретного пациента. Этот сложный процесс можно условно разделить на медицинское и физическое планирование. В конвенциональной терапии фотонами и электронами последнее обычно называют дозиметрическим планированием, однако в приложении к протонной лучевой терапии этот этап включает существенно более широкий круг задач, связанных с модификацией и сканированием пучком протонов, расширением спектра и

компенсацией пробега, учетом неопределенностей и конечности пробега протонов, уменьшением вклада в дозу вторичных нейтронов, созданием устойчивых к погрешностям алгоритмов оптимизации дозиметрических планов и, наконец, прецизионным расчетом дозовых распределений. Вместе с тем, основные цели как дозиметрического, так и физического планирования совпадают. Они заключаются в создании предписанной дозы в мишени при непревышении толерантных доз в окружающих нормальных тканях и критических органах, а также в уменьшении интегральной дозы.

В современной протонной лучевой терапии (ПЛТ) системы доставки пучка к мишени делятся на два класса в соответствии с методом расширения пучка: системы с использованием пассивного рассеяния пучка (PSPT) при его прохождении через специальные фольги; системы с использованием динамического электромагнитного сканирования (PBS) узким пучком (тонким лучом) по объему мишени. Соответственно, будем рассматривать проблему физического планирования ПЛТ для двух этих систем отдельно в тех аспектах, которые их отличают друг от друга. Планирование ПЛТ начинается с определения характеристик пучка. По сравнению с фотонной лучевой терапией (ФЛТ) в ПЛТ этих характеристик больше и их в значительной степени при планировании можно модифицировать.

Характеристики пучка протонов

Так как протоны являются заряженными частицами, то поглощенная доза D , создаваемая пучком моноэнергетических протонов в среде, связана с их флюенсом Φ стандартным соотношением:

$$D = \Phi \cdot \left(\frac{s}{\rho} \right)_{med}, \quad (1)$$

где ρ – плотность среды; $(s/\rho)_{med}$ – массовая тормозная способность протонов в среде для данной энергии.

Проводить численные расчеты в системе единиц СИ по формуле (1) неудобно, так как значение дозы нужно определять в [Гр], флюенс в СИ определяется в единицах $[м^{-2}]$, а массовая тормозная способность обычно табулируется в $[МэВ/(г/см^2)]$. Если флюенс выражать в $[Г\text{-протон}/см^2]$ (1 Г-протон = 10^9 протонов) и учесть, что $1 \text{ МэВ} = 0,1602 \times 10^{-12} \text{ Дж}$, то формула (1) преобразуется следующим образом:

$$D = 0,162 \cdot \left(\frac{s}{\rho} \right)_{med}, \text{ Гр} \quad (2)$$

Другой полезный вариант формулы (1) получим, выражая флюенс в терминах плотности тока протонов ($i_p/S = N \cdot e/S = e \cdot \Phi$, здесь S – плотность пучка, а плотность тока – в $[нА/см^2]$). Тогда мощность поглощенной дозы протонов можно оценить по формуле:

$$\dot{D} = \frac{i_p}{S} \left(\frac{s}{\rho} \right)_{med}, \frac{\text{Гр}}{\text{с}}. \quad (3)$$

Если взять плотность тока в водном фантоме равной $0,0055 \text{ нА/см}^2$, а $(s/\rho)_w = 3,0 \text{ МэВ/(г/см}^2)$ (область пика Брэгга для протонов 170 МэВ в воде), то мощность дозы будет равна $\dot{D} = 0,017 \text{ Гр/с} = 1,02 \text{ Гр/мин}$, что является типичным для лучевой терапии. Мишень обычно имеет поперечную к пучку площадь порядка нескольких $см^2$, откуда получаем, что значение тока протонов на входе в насадку (nozzle) облучательной установки, учитывая потери при модуляции пучка, должно быть порядка нА.

Как известно, пучок протонов, выходящий из системы ускорения, является почти моноэнергетическим и имеет малое поперечное сечение. Глубинное дозовое распределение такого пучка состоит из плавного участка с относительно невысокой дозой (плато) и острого пика с высокой дозой в конце пробега протонов, называемого пиком Брэгга (ПБ). В поперечном направлении доза обычно аппроксимируется распределением Гаусса. Для получения однородного распределения высокой дозы по объему мишени применяется суперпозиция многих ПБ с разной интенсивностью и энергией (и, соответственно, локализацией). В результате создается протяженная область высокой дозы, которую принято называть SOBP (spread out Bragg peak). Клиническая модель пучка, используемая при планировании облучения, включает ряд параметров, непосредственно связанных с системой расширения пучка.

Рассеивающие системы

В рассеивающих системах (PSPT) узкий пучок протонов в специальном устройстве, называемом «насадка» (nozzle), проходя через комбинацию фольг из

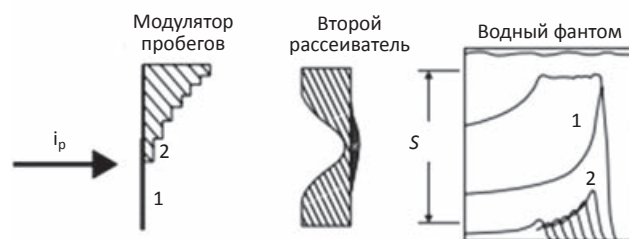


Рис. 1. Схема для иллюстрации модуляции пробегов и суперпозиции пиков Брэгга [2]

тяжелых и легких материалов, вследствие взаимодействия протонов с веществом расширяется на большую площадь и рассеивается так, чтобы создать однородную дозу в пределах поперечной площадки, расположенной на выбранном расстоянии. Из-за рассеяния значительная часть протонов теряется. Коэффициент эффективности при рассеянии на одной фольге равен $\epsilon \approx 0,05$ (95 % протонов теряется) и при рассеянии в сборке из двух фольг $\epsilon \approx 0,45$ [1]. Далее для облучения конкретного пациента пучок коллимируется в соответствии с площадью патологической мишени, его энергетический спектр модифицируется в тормозителе и компенсаторе пробегов таким образом, чтобы локализация наиболее удаленных ПБ соответствовала дальней поверхности объема мишени (рис. 1).

Пусть площадь пучка на входной поверхности облучаемого объекта (например, водного фантома) равна S , модуляция пробегов пока отсутствует и ПБ находится в области мишени. Поперечная площадь ПБ вследствие взаимодействия протонов с веществом будет значительно больше начальной площади пучка. Обозначим отношение площадей пучка в области ПБ f_{BP} . Для типичного ПБ в воде значение f_{BP} , как указывается в работе [2], удивительно слабо зависит от энергии протонов и равно $f_{BP} \approx 3,5$. Пусть теперь происходит модуляция пробегов, что приводит к уменьшению дозы в первом, наиболее дальнем, ПБ, так как теперь доза «размазывается» по объему мишени, и следовательно данный пик облучает мишень только часть времени. Обозначим эту долю времени через коэффициент f_{MOD} . При нулевой модуляции $f_{MOD} = 1$. Учитывая все эффекты, получаем следующую формулу для определения средней мощности дозы за цикл модуляции [2]:

$$\langle \dot{D} \rangle = \epsilon \cdot f_{BP} \cdot f_{MOD} \cdot \frac{i_p}{S} \cdot \left(\frac{s}{\rho} \right)_w, \frac{\text{Гр}}{\text{с}}. \quad (4)$$

На рис. 2 показана зависимость f_{MOD} от относительной модуляции типичного SOBP. Форма кривой, в основном, связана с формой ПБ и слабо зависит от особенностей системы модуляции пробегов, поэтому ее можно использовать для оперативных оценочных расчетов.

Пройдя устройства модификации спектра, пучок попадает в оконечную часть насадки, предназначенной для формирования индивидуального дозового поля для каждого пациента. Эта задача выполняется с помощью как коллиматоров (диафрагм), которые позволяют сформировать поперечное сечение поля конформным

к проекции облучаемой мишени на плоскость, перпендикулярную оси пучка с данного направления, так и болюсов (или компенсаторов пробега), с помощью которых формируется дистальная поверхность дозового поля, конформная к соответствующей поверхности облучаемой мишени с данного направления. В результате формируется дозовое распределение области *SOBP*, характеризуемое рядом параметров (рис. 3). Распределение на рис. 3 нормировано на 100 % для дозового плато. Параметры распределения связываются с глубинами, соответствующими определенным уровням дозы: *d20*, *d80* и *d90* на дальней стороне и с *p90* и *p98* на ближней стороне. Дистальный марджин (зона быстрого уменьшения дозы) определяется расстоянием между *d20* и *d80* и называется дальним спадом дозы. Полезным параметром является также входная доза.

Наиболее значимыми клиническими параметрами считаются пробег пучка (дальность действия) и ширина модуляции *SOBP*. Пробег пучка определяется глубиной проникновения 90 %-го уровня дозы, т.е. *d90*. Ширина модуляции *SOBP* равна обычно ширине дозового плато на уровне 90 %, т.е. расстоянию между *p90* и *d90*.

На рис. 4 показано поперечное распределение дозы в середине плато *SOBP* для пучка с пробегом 13 см в воде и шириной модуляции 5 см. Размер поля определяется аналогично фотонной терапии как расстояние между 50 %-ми уровнями дозы. Для характеристики поперечной пенумбры (область полутени) используются расстояния как 20–80 %, так и 50–95 %.

Абсолютное значение дозы, создаваемой *SOBP*, контролируется мониторной камерой, устанавливаемой дальше по пучку после рассеивателя и модуляторов пробега. *SOBP* пучка протонов, так же как и для фотонов, характеризуется выходным фактором, измеряемым в сГр на мониторную единицу. Различие же состоит в том, что выходной фактор для протонов зависит как от пробега пучка, так и от ширины модуляции.

Системы сканирования тонким лучом

В системах доставки дозы, основанных на использовании метода сканирования (*PBS*) тонким лучом (ТЛ), узкий пучок протонов, транспортируемый через насадку ускорителя, направляется парой ортогонально расположенных отклоняющих магнитных диполей прямо на патологическую мишень в теле пациента без предварительного прохождения через устройства рассеяния и модуляции спектра протонов. Дозовое распределение создается путем локализации ПБ в каждый момент времени в разных точках объема мишени. Облучение объема обычно производится слой за слоем с изменением энергии пучка. Такая технология наиболее подходит для синхротронов, однако в последние годы она применяется и в циклотронах (например, в циклотронах компании IBA) за счет установки дополнительной магнитной системы селекции энергии пучка.

Способы подведения дозы в системах сканирования (*PBS*) можно разделить на три основных технологии: однородное сканирование, однородная доза еди-

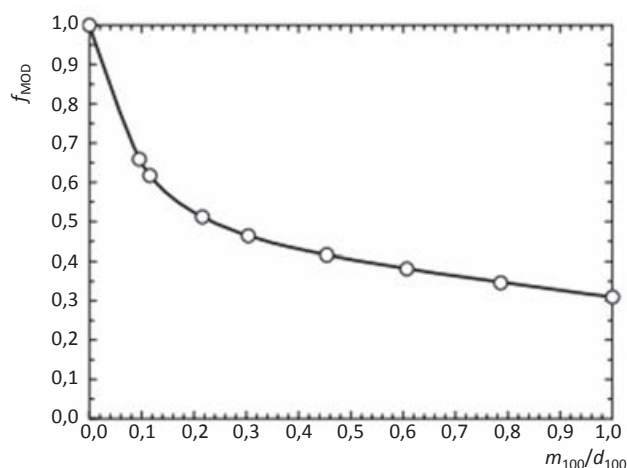


Рис. 2. Зависимость коэффициента относительной модуляции f_{MOD} от отношения m_{100}/d_{100} для типичной системы модуляции пробегов, где d_{100} – глубина дальнего края *SOBP*, m_{100} – расстояние между дальним и ближним краями *SOBP* [2]

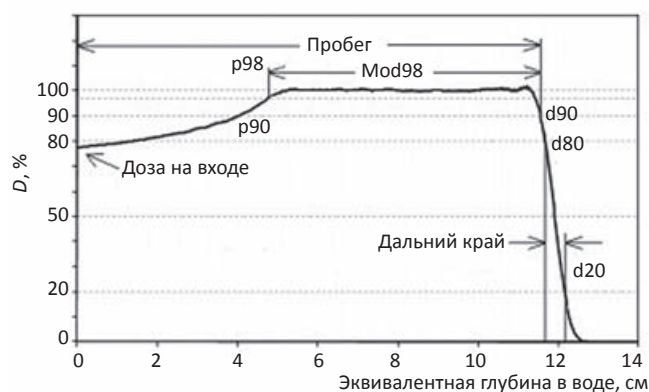


Рис. 3. Спецификация дозового распределения, создаваемого системой рассеяния [3]

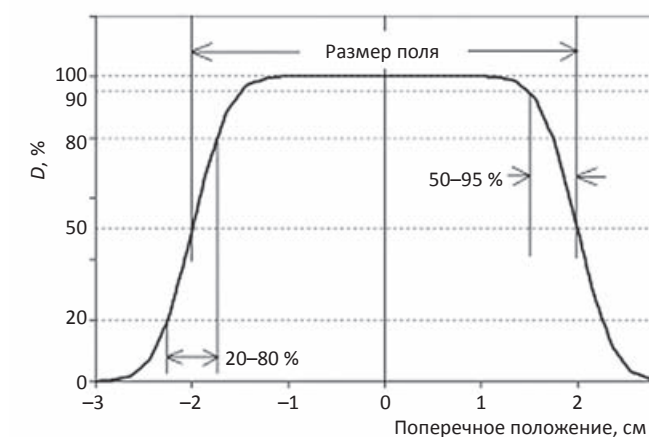


Рис. 4. Спецификация поперечного распределения дозы в воде, создаваемого системой рассеяния [3]

ничного поля (*SFUD*), однородная доза многопольного облучения (*MFUD*), часто называемая протонной терапией с модуляцией интенсивности (*IMPT*).

При однородном сканировании применяется фиксированная схема сканирования с постоянной интенсивностью пучка в пределах каждого слоя. Энергия протонов и относительные интенсивности ТЛ в слое подстраиваются под создание дозового плато в про-

долном направлении в гомогенной среде. Применяется также коллимация пучка и компенсатор пробега для обеспечения конформности с дальним участком аналогично системе рассеяния. Однако размеры области «размазывания» пучка только немного превышают размеры апертуры коллиматоров, что, соответственно, приводит к уменьшению генерации вторичного излучения. Дозовое распределение при этом во многом похоже на таковое в системе рассеяния за исключением того, что максимальные размеры поля не ограничиваются рассеивающей системой. Фактически пучок здесь характеризуется пробегом и шириной модуляции, а не энергией и интенсивностью каждого ПБ.

В технологии *SFUD* выполняется подстройка под поле облучения как схемы сканирования, так и интенсивности пучка, чтобы в результате каждое поле было однородным в пределах объема мишени. Это требование не является обязательным в технологии *IMPT*, где гомогенность дозы по объему мишени достигается с помощью суперпозиции нескольких полей, которые могут быть и неоднородными. В технологиях *IMPT* система планирования облучения базируется на рассмотрении отдельно каждого ПБ тонкого луча, а не их комбинации, как при однородном сканировании или рассеянии. Поэтому операция модуляции ширины ПБ здесь не применяется. Спецификация клинического пучка в этом случае представляет совокупность ПБ, каждый со своей энергией и поперечной локализацией пика, спроектированной на плоскость изоцентра, а также с числом протонов в единицах Гига-протон. Дозовое распределение отдельного ТЛ является по существу ПБ в продольном направлении и гауссианом в поперечном. Ширина пика связана с «растяжением» по энергии, а дисперсия распределения Гаусса в воздухе на уровне изоцентра определяет размер «пятна» ТЛ.

Наиболее серьезным препятствием для широкого использования метода сканирования ТЛ для всех локализаций опухолей в теле человека является фактор движения органов. Принципиально метод сканирования дает возможность компенсации всех эффектов, связанных с перемещением мишеней, если система планирования способна вовремя адаптироваться к этим перемещениям, а система ускорения достаточно быстра, чтобы оперативно варьировать параметры пучка по сигналам от системы планирования.

Физика планирования облучения в технологии *SFUD*

Наиболее важным шагом в процессе протонной лучевой терапии является планирование облучения, при проведении которого используется разнообразная клиническая и физическая информация. Технология *SFUD* может быть реализована как в системе пассивного рассеяния пучка, так и в системе сканирования ТЛ. Остановимся в основном на первой.

Система пассивного рассеяния

Клиническая информация состоит из данных визуализации, включающих оконтуривание мишени и органов риска (OR), предписания радиационного онколога по дозам, подводимым к *GTV*, *CTV*, дозовые

ограничения на окружающие мишень нормальные ткани и OR, схему фракционирования, неопределенности укладки пациентов, возможное движение органов и др. Физическая информация состоит из данных и ограничений на пучок, возможных направлений облучения, данных дозиметрии, характеристик стола облучения и устройств иммобилизации, параметров полутени, особенностей и возможных погрешностей алгоритма расчета дозы, неопределенностей диагностических данных и др. Все данные вводятся планировщиком в систему планирования облучения (*TPS*), которая предлагает определенный план облучения. В окончательном виде план облучения в ПЛТ включает все данные, необходимые для проведения облучения. Это рекомендуемые данные по пучку, включающие предписываемые значения пробега и ширины модуляции, форму апертуры, форму компенсатора пробега, параметры «размазывания», воздушный зазор, положение изоцентра, дополнительные компенсаторы, угол гантри и ротации стола для каждого поля и др., а также данные по конкретному плану облучения, включающие число пучков, их относительный вес, комбинации пучков в отдельной фракции, возможное использование фотонного облучения. В плане имеется также визуализационная информация, которую используют для точной укладки пациента при облучении.

Главное преимущество ПЛТ связано с большей степенью щажения OR и нормальных тканей, что обусловлено конечным пробегом протонов. С другой стороны, эта особенность протонов создает ряд серьезных проблем. Значительное количество неопределенностей в значениях пробега, рассчитываемых при планировании, и в предписанных значениях отпуска дозы требуют использования безопасных марджингов (фактически краев, окаймлений) как для дальних, так и для ближних участков мишени. Ближний безопасный марджинг может быть шире, чем дальний безопасный марджинг вследствие размытия компенсаторами пробега. Однако дальний безопасный марджинг является более важным, так как дозовое распределение, создаваемое расширением ПБ (*SOBP*) из-за погрешностей значения пробега протонов, может привести к разности от 0 % до 100 % дозы в мишени и в OR. В то же время, неопределенность ширины модуляции приводит к более скромным последствиям.

Неопределенность, применяемая поэтому к определяемому пробегу, обычно берется равной 3,5 % плюс дополнительный миллиметр, т.е.:

$$R = 1,035 \cdot \max(R_i) + 0,1, \quad (5)$$

где R_i – пробег для i -го луча до дальнего края мишени.

Такой же подход применяется к определению ширины модуляции пучка относительно ближнего края мишени, в результате значение ширины модуляции равняется:

$$M = \max(1,035 \cdot R_i - 0,695 \cdot P_i) + 0,2, \quad (6)$$

где P_i – эквивалентная глубина в воде ближнего края объема мишени вдоль каждого луча.

Типичный метод определения толщины компенсатора пробега в зависимости от позиции из *BEV* заключается в трассировании луча к дальнему краю мишени. Толщина компенсатора вдоль каждого луча определяется из выражения:

$$RC_i = \max(R_i) - R_i. \quad (7)$$

Система сканирования тонким лучом

Планирование облучения *SFUD* с помощью сканирования ТЛ (*PBS*) имеет ту же цель, что и в системах *PSPT*: в каждом поле облучения обеспечивается однородная доза по объему мишени с учетом погрешностей укладки и неопределенностей в пробегах. Однако есть несколько заметных отличий, большинство из которых оценивается как преимущества. Основное дозиметрическое преимущество сканирования ТЛ заключается в том, что оно обеспечивает как ближнюю, так и дальнюю конформность для конкретного ТЛ (рис. 5).

Однако точный выбор пробегов и модуляции каждого луча в *PBS* ограничен размером шага между пробегами «энергетических» слоев. Другими словами, без использования компенсатора пробегов дальняя конформность, вероятно, будет немного хуже по сравнению с *PSPT*. Проксимальная конформность также не будет идеальной, но при многопольном облучении предполагается, что оба эффекта будут клинически не очень существенными.

Основным практическим преимуществом метода *PBS* является то, что проектирование и изготовление компенсаторов пробега и апертур, а также их кропотливая настройка для каждого поля уже не требуются или, по крайней мере, потребность в них существенно уменьшена. Это значительно упрощает рабочий процесс и сокращает время между завершением подготовки лечения и первым облучением.

Технология *IMPT*

Во многих отношениях планирование *SFUD* в системах *PBS* подобно планированию в системах с модуляцией интенсивности протонного пучка (*IMPT*). Основное различие заключается в том, что автоматическая оптимизация весов пятен в *SFUD* выполняется на базе ТЛ. При этом однородная доза доставляется к

мишени каждым полем индивидуально. В *IMPT* оптимизация веса пятна выполняется по всем полям параллельно. Каждое отдельное поле может доставлять в мишень существенно неоднородное распределение дозы, но при объединении всех полей создается желаемое (однородное) покрытие мишени назначаемой дозой.

Последние разработки систем сканирования ТЛ перемещают пятно ПБ в плоскости, перпендикулярной геометрической оси насадки (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 *IMRT* для фотонов, в протонной *IMPT* перемещение пятна при облучении разных слоев мишени или с разных направлений реализуется двумя 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 *Stop and Shoot*; 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.

Алгоритмы расчета дозы

Алгоритмы расчета дозы в ПЛТ удобно разделить на три класса: аналитические алгоритмы, методы тонкого луча и метод Монте-Карло.

Аналитический расчет дозы

Получение аналитического решения для дозового распределения, создаваемого пучком протонов в среде, представляет трудную задачу, и для общего случая решение отсутствует. Для частного случая распространения широкого мононаправленного пучка протонов в одномерной геометрии для гомогенной среды оно было получено Бортфельдом [5]. При решении задачи автор использовал известное эмпирическое соотношение между энергией и пробегом протонов в виде:

$$E(z) = \frac{1}{\alpha^{1/p}} (R_0 - z)^{1/p}, \quad (8)$$

где α и p – эмпирические параметры, зависящие от среды.

Учитывая малость пробегов δ -электронов, образующихся при взаимодействии протонов с веществом, в работе [5] предполагалось, что поглощенная доза равняется потерям энергии протонами в единице массы среды. Кроме того, флуктуации и энергетическое распределение первичных протонов подчиняются гауссовому распределению с дисперсией $\sigma(z)$, зависящей

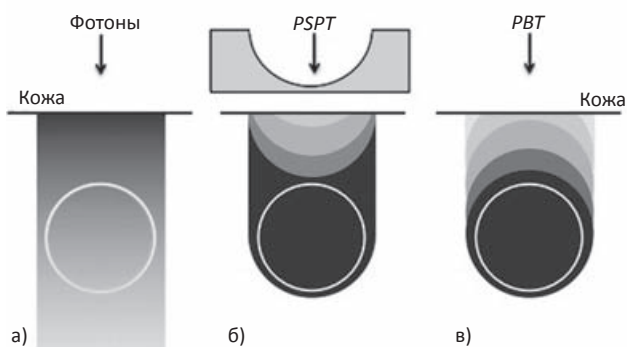


Рис. 5. Схематическая диаграмма, иллюстрирующая поперечную конформность пучка фотонов (а), поперечную и дальнюю конформность протонного пучка с пассивным рассеянием (б) и поперечную, дальнюю и ближнюю конформность технологии *SFUD* на основе сканирования ТЛ (в)

от глубины проникновения протонов. Окончательное выражение для распределения дозы по глубине следующее:

$$D(z) = \Phi_0 \frac{e^{-\frac{z^2}{4}} \sigma^{1/p} \Gamma(1/p)}{\sqrt{2\pi} \rho \alpha^{1/p} (1 + \beta R_0)} \times \left[\frac{1}{\sigma} Y_{-1/p}(-z) + \left(\frac{\beta}{p} + \gamma \beta \right) Y_{-1/p-1}(-z) \right], \quad (9)$$

где Φ_0 – флюенс пучка протонов, падающих на среду; $V = (R_0 - z)/s$; $\Gamma(x)$ – гамма-функция; $Y_p(x)$ – параболическая цилиндрическая функция [6]; полная дисперсия распределения $\sigma(z)$ определяется из уравнения:

$$\sigma^2 = \sigma_{\text{моно}}^2 + \sigma_{E_0}^2 \left(\frac{dR_0}{dE_0} \right)^2 = \sigma_{\text{моно}}^2 + \sigma_{E_0}^2 A^2 p^2 E_0^{(2p-2)}, \quad (10)$$

где σ_{E_0} – дисперсия начального распределения по энергии первичных протонов.

На рис. 6 приведены результаты расчета дозовых распределений по формуле (9) для двух энергий протонов и разных значений дисперсии. Из рис. 6 видно, что амплитуда и положение ПБ зависят не только от номинальной энергии пучка, но и от дисперсии энергетического распределения первичного пучка и разброса пробегов, т.е. от дисперсии потерь энергии протонами при взаимодействии с веществом (страгглинг).

Аналитическое решение Бортфельда, полученное для одномерной геометрии, не подходит для практических расчетов при планировании в реальной многомерной геометрии тела пациента. Для таких задач предложен полуаналитический 3-мерный алгоритм, развитый в работах [8, 9]. 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:

$$D(x, y, z) = D(z) \cdot OAR(x, y, z), \quad (11)$$

где x, y – поперечные координаты; z – координата глубины вдоль оси пучка; $D(z)$ – глубинная дозовая кривая для широкого пучка, т.е. в условиях поперечного равновесия протонов; $OAR(x, y, z)$ – член, учитываю-

щий особенности поперечного дозового распределения. При его расчете устройства, модифицирующие поперечную форму пучка, считаются абсолютно черными телами.

Расчетное выражение для определения дозового распределения имеет вид:

$$\frac{D(x, y, z)}{MU} = \sum_{i=1}^N \frac{DD_i(z_{\text{eff}})}{MU} \cdot \omega_i^{\text{SAF}} \cdot \omega_i^{\text{RMW}} \cdot \left(\frac{SSD + z_{\text{eff}}}{SSD + z} \right)^2 \cdot OAR_i \cdot \Gamma_i, \quad (12)$$

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

Данный алгоритм позволяет учитывать 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.

Методы тонкого луча

Эти алгоритмы являются сегодня наиболее применяемыми, так как позволяют значительно уменьшить погрешность расчета дозы в гетерогенных многомерных средах. Тонкий луч (ТЛ) по существу представляет математическую абстракцию точечного мононаправленного источника излучения, не имеющую точной и прямой аналогии в физическом мире. Это понятие связывают с пучком бесконечно малого поперечного сечения. С помощью суперпозиции достаточного количества ТЛ моделируется дозовое распределение, создаваемое реальными пучками. Благоприятным обстоятельством служит также то, что многие свойства алгоритма широкого пучка оказываются применимы и к алгоритму ТЛ.

В настоящее время 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 К.Р. Хогстромом с сотрудниками [10] и позже применен к протонам Л. Хонгом [11]. Падающий на тело пациента пучок протонов делится

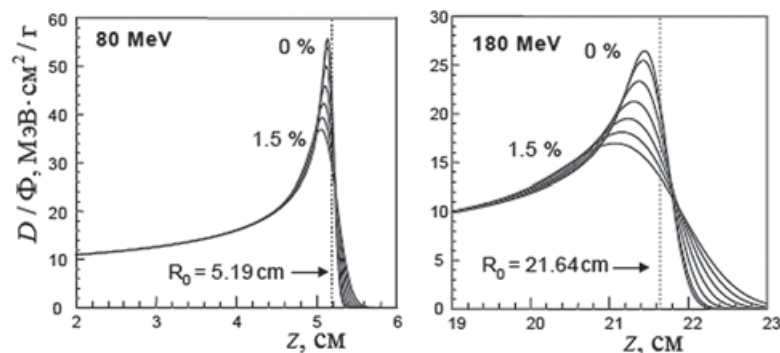


Рис. 6. Зависимость дозы на единицу флюенс от глубины в воде для широких пучков протонов с энергиями 80 и 180 МэВ для различных значений относительной дисперсии от 0 до 1,5 %. Доза на входе для пучка 180 МэВ составляет 5,78 МэВ×см²/г и для пучка 80 МэВ – 9,32 МэВ×см²/г [7]

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 ($D_p(x, y, z)$) определяется суммированием дозовых распределений от каждого ТЛ:

$$D_p(x, y, z) = \iint dx' dy' S(x', y') PDD(z_{eff}) \left(\frac{SSD + z_{eff}}{SSD + z} \right)^2 \frac{1}{2\pi\sigma_{tot}^2(z)} \exp\left(-\frac{(x' - x)^2 + (y' - y)^2}{2\pi\sigma_{tot}^2(z)}\right), \quad (13)$$

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 по воде (радиологическая) глубина точки интереса; σ_{tot}^2 описывает результирующее поперечное распределение (расширение) ТЛ с учетом многократного кулоновского рассеяния в каждом устройстве модификации пучка и в теле пациента.

В дальнейшем появилось много усовершенствований данного метода (например, работы [12–14]), направленных на повышение точности, уменьшение времени расчета, более корректный учет гетерогенностей, краевых эффектов и более удобных для расчета доз по технологии *PBS*. Остановимся более подробно на алгоритме, описанном в работе [14].

Пусть начальное поперечное и угловое расширение пучка равно нулю. В процессе транспорта через среду из-за многократного кулоновского рассеяния (*MCS*) происходит расширение ТЛ протонов и увеличение объема, где происходит взаимодействие протонов с веществом. Для математического описания этого процесса в предположении, что в результате взаимодействия протоны отклоняются от первоначального направления на небольшие углы, можно применить теорию Ферми–Эйджеса [15]. Согласно этой теории, расширение ТЛ в воде зависит от глубины проникновения и подчиняется распределению Гаусса с дисперсией (в см), равной:

$$\overline{x_{MCS}^2}(z) = \sigma_{x, MCS}^2(z) = \int_0^z (z - z')^2 T(z') dz', \quad \text{см}^2, \quad (14)$$

где $T(z)$ – мощность рассеяния. Для ее определения широко применяют аппроксимационную формулу Хайгланда. В этом случае формула (14) после интегрирования имеет вид:

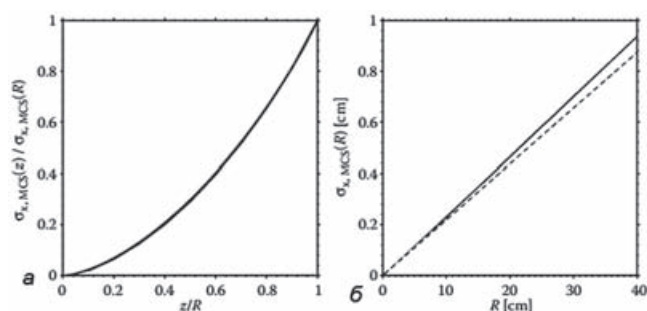


Рис. 7. Нормированная зависимость дисперсии распределения Гаусса расширения ТЛ протонов в воде от относительной глубины (а) и сравнение расчета дисперсии по формуле (15) (—) и (14) (---) [14]

$$\sigma_{x, MCS}^2(z) = \left[1 + \frac{1}{9} \log_{10} \left(\frac{z}{L_R} \right) \right]^2 \times \left[\int_0^z \left(\frac{14.1 \text{ MeV}}{pv} \times (z - z') \right)^2 \frac{1}{L_R} dz' \right], \quad (15)$$

где pv – произведение момента и скорости протонов.

Результат расчета по формуле (15) в нормированном виде представлен на рис. 7. Отметим, что полученные данные не зависят от R в интервале от 0,1 до 40 см. На этом же рис. 7 сравниваются результаты расчетов по формулам (14) и (15), расхождение между ними возрастает с увеличением R , но не превышает 7 %.

Обобщение алгоритма на гетерогенные среды производится через представление конкретной среды в виде водозэквивалентной среды с соответствующим масштабированием глубины вдоль ТЛ и использованием значения радиационной длины для воды.

Дозовое распределение снаружи центральной гауссовой области, создаваемое упругим рассеянием на большие углы и вторичными частицами, принято называть «гало». Это явление приводит к расширению «хвостов» пространственного и углового распределений ТЛ. В случае однородных полей, создаваемых при *PSPT* или при однородном сканировании, данный эффект косвенно включается, так как здесь существует равновесное поперечное распределение дозы. Однако для неомогенных полей, часто имеющих место при технологии *PBS*, гало узких пучков нельзя игнорировать при расчете абсолютной дозы, так как это может приводить к погрешности ~5 %.

Пространственное распределение гало характеризуется существенно более широким радиальным распределением. На рис. 8 показан эффект возрастания дозы, измеренной на оси пучка, с увеличением размера квадратного поля на двух глубинах в воде для пробега 25 см. Из рис. 8 видно, что эффект простирается на дистанцию до 7 см, т.е. до размеров квадратного поля до 15 см.

Эффект гало можно аппроксимировать дополнительным гауссианом ТЛ с относительной фракцией (весом) f_H . Этот вес является медленно меняющейся функцией глубины и пробега. Аппроксимационная формула для f_H , согласно [14], имеет вид:

$$1 - f_H(R, d) = \frac{D_\infty^M(R, d)}{D_\infty^T(R, d)} = a_0(R) + a_1(R)t + a_2(R)t^2, \quad (16)$$

где $t = d/R$; $D_\infty^M(R, d)$ – компонент дозы, создаваемый многократным кулоновским рассеянием и проинте-

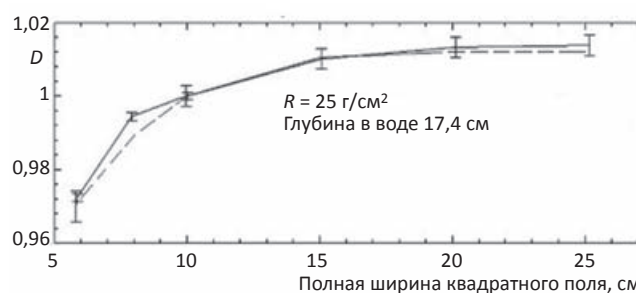


Рис. 8. Зависимость дозы на оси квадратного моноэнергетического пучка протонов от размера поля при однородном падающем флюенсе протонов (эффект гало). Обозначения: — – кривая, проведенная через экспериментальные данные (|); ---- – результаты расчета по формулам (16) и (17)

гированный в поперечном направлении по бесконечно широкому полю; $D_{\infty}^T(R, d)$ – то же самое для полной измеренной глубинной дозы. Коэффициенты a_i , в свою очередь, параметризуются формулой [14]:

$$a_i(R) = b_{0,i} + b_{1,i}R + b_{2,i}R^2, \quad (17)$$

где $b_{k,i}$ – параметры аппроксимации, приведенные в табл. 1.

Таблица 1

Значения параметров аппроксимации для коэффициентов a_i расчета фракции f_H в уравнении (16), полученные для пучка протонов в работе [14]

	a_0	a_1	a_2
$b_{0,i}$	1,002	2,128e-03	-2,549
$b_{1,i}$	-5,900e-04	-2,044e-02	2,125
$b_{2,i}$	0	3,178e-04	-3,788

Параметризация позволяет выполнить декомпозицию измеренного первоначального пикового значения глубинной дозы на «упругие» и «неупругие» вклады в дозу в зависимости от энергии протонов и глубины измерения в воде.

Пример декомпозиции зависимости фракции f_H от параметров, полученных в работе [14], приведен на рис. 9.

Отметим, что форма пространственного распределения гало достаточно неизменна по глубине и может аппроксимироваться распределением Гаусса. Выражение для определения дисперсии, полученное в [14], имеет вид:

$$s(R) = 6,50 - 0,34R + 0,0078R^2. \quad (18)$$

И наконец, дозу в точке интереса p в теле пациента, создаваемую ТЛ протонов, можно рассчитать по формуле:

$$D(p) = \frac{W}{2\pi\sigma^2} \exp\left(-\frac{r_p^2}{2\sigma^2}\right) \cdot D_{\infty}(p_p), \quad (19)$$

где W – дозиметрический «вес» ТЛ, пропорциональный числу протонов в ТЛ; σ – полная дисперсия ТЛ на глубине d_p ; r_p – кратчайшее расстояние от точки p до оси ТЛ; S_w^M – отношение тормозных способностей среды в точке p и в воде; $\rho_p = \rho_w \int_0^{z_p} S_w^M(t) dt$ – водозэквивалентная глубина вдоль оси ТЛ до проекции точки p на ось ТЛ; D_{∞} – доза от бесконечно широкого пучка протонов.

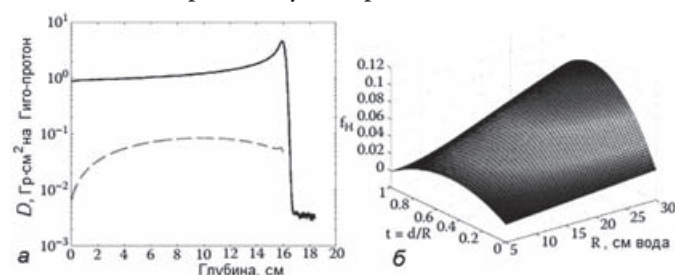


Рис. 9. Глубинное распределение отдельных компонентов дозы в воде (а) и зависимость фракции f_H от параметров (б) для пучка протонов с пробегом в воде $R = 16$ см. Обозначения: — — компонент многократного рассеяния протонов; --- — компонент гало вторичных рассеянных протонов [14]

Формулу (19) также возможно применить для расчета отдельных компонентов дозы, в том числе и для дозы от гало, взяв соответствующие значения параметров.

Применение описанного выше алгоритма для расчета дозы в системах рассеяния (поля SOBP) требует дополнительного введения в формулу (19) члена, описывающего геометрическое ослабление пучка, и учета дополнительного размытия, связанного с прохождением пучка через устройства рассеяния и модуляции. Полная доза в этом случае представляется как сумма по отдельным энергетическим группам модифицированного пучка и имеет вид:

$$D(p) = \sum_R \frac{1}{2\pi\sigma_T^2} \exp\left(-\frac{r_p^2}{2\sigma_T^2}\right) D_{\infty}^R(d_p) \left(\frac{SAD - z_p}{SAD}\right)^2, \quad (20)$$

где суммирование ведется по отдельным энергиям спектра протонов и R – пробег протонов для конкретной энергии; z_p – положение виртуального центра источника; SAD – расстояние от виртуального центра источника до оси вращения.

В системах сканирования ТЛ суммарная результирующая доза определяется суммированием доз по (19) по отдельным ТЛ.

Ко второй группе отнесем алгоритмы ТЛ, в которых распределение дозы для широкого пучка протонов получают расчетным путем. Например, так сделано в системе планирования протонного облучения Eclipse компании Varian. 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. Внеосевое же распределение дозы определяется так же, как и в первой группе с использованием теории многократного рассеяния.

К третьей группе отнесем алгоритмы, в которых дозовое распределение ТЛ рассчитывается методом Монте-Карло, но в гомогенной среде, так как невозможно заранее предусмотреть 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 или расположенные вне оси ТЛ, или за точкой расчета (по оси ТЛ). Для таких задач наиболее подходящим методом является полномасштабный расчет методом Монте-Карло.

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 моделированием 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 тела пациента, но и для расчета пространственного, энергетического и углового распределений флюенса протонов в падающем на пациента пучке протонов. Другими словами, появляется возможность рассчитывать все модифицирующие пучок устройства на линии пучка и в насадке. В ряде исследовательских лабораторий разработаны универсальные программы расчета переноса протонов в средах с помощью метода Монте-Карло (например, [16–18]). Некоторые из них имеют гибкие геометрические модули [16].

Учет движения органов

Важнейшей задачей при использовании в ПЛТ технологии сканирования является развитие методов уменьшения и даже исключения неопределенностей (погрешностей), вызываемых ошибками в определении пробега протонов или перемещением (движением) объема мишени в процессе облучения. Перемещение мишени может происходить по разным причинам, важнейшей из которых являются дыхательные экскурсии, поэтому данная проблема особенно актуальна при облучении легких. Сегодня в ПЛТ принципиально имеется два основных способа уменьшения погрешностей движения: а) выключение/включение пучка (beam gating), когда пучок выключается на время выхода мишени из позиции, для которой происходило планирование облучения [19]; б) перепланирование («перекрашивание», 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 [20] описана комбинация гэйтинга и репейтинга, в работе [21] рассматривается сочетание изменений положения «пятна» и энергии пучка. Достаточно подробный обзор разных методов уменьшения погрешностей, связанных с движением мишени, имеется в работе [22].

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.

Оптимизация плана облучения

В силу большей чувствительности протонов к негетогенностям, чем фотонов, применяемые в настоящее время в СП оптимизационные алгоритмы не позволяют точно учитывать погрешности, возникающие из-за неопределенностей в значениях пробега протонов и из-за изменения картины рассеяния в присутствии негетогенностей. В случае применения технологии пассивного рассеяния пучка возникающая проблема частично решается добавлением к объему мишени дополнительного окаймления или использованием внутреннего объема мишени, который определяют по данным из 4D компьютерной томографии. Однако

для технологии ПТМИ, где результирующее дозовое распределение складывается из нескольких тысяч ПБ, каждый из которых может испытывать влияние негетогенностей, такой подход чреват появлением серьезных погрешностей в дозовых распределениях. Одно из предлагаемых в литературе решений этой проблемы состоит во включении возможных погрешностей в оптимизационные расчеты, например в целевую функцию, чтобы гарантировать, что план облучения надежно предсказывает действительное дозовое распределение и защищает прилегающие к объему мишени нормальные ткани и ОР от переоблучения [23, 24].

Заключение

Основное преимущество ПЛТ перед ФЛТ заключается в том, эта технология позволяет резко снизить облучение здоровых тканей и тем самым дает возможность повысить вероятность контроля над опухолью за счет повышения дозы в опухоли до уровней, не достижимых с помощью ФЛТ. Наравне с этим, уменьшение дозы в здоровых тканях приводит к улучшению переносимости комбинированной химио- и лучевой терапии. Как следствие, ожидается, что при использовании ПЛТ можно будет свести к минимуму перерывы между химио- и лучевой терапией у пациентов, получающих комплексное лечение. В свою очередь, это обуславливает одновременное улучшение результатов как локального, так и системного лечения.

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

В заключение подчеркнем, что для реализации всего потенциала ПЛТ необходимы 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.

Особое внимание следует уделить вопросам совершенствования физического планирования ПЛТ, в частности, разработке новых технологий подведения дозы, уменьшению неопределенностей в определении пробега, развитию «ошибко-устойчивых» алгоритмов оптимизации ПЛТ, разработке методов и приборов для высокоточной дозиметрии, в том числе и в варианте он-лайн, радиобиологии ПЛТ, а также прояснению механизмов биологического действия протонов и уточнению относительной биологической эффективности протонов.

Для цитирования: Климанов В.А., Самойлов А.С., Гаджинов А.Э., Пешкин Я.А. Физика планирования протонной лучевой терапии // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 2. С. 23–32.

DOI: 10.12737/article_5ca5e2677a1a06.60363700

Physics of Proton Therapy Treatment Planning**V.A. Klimanov^{1,2}, A.S. Samoylov², A.E. Gadzhinov³, Ya.A. Peshkin³**

1. National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia, E-mail: vaklimanov@mail.ru;

2. A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia;

3. Federal High-Tech Center for Medical Radiology of Federal Medical Biological Agency, Dimitrovgrad, Russia

V.A. Klimanov – Leading Researcher, Dr. Sci. Phys.-Math., Prof.; A.S. Samoylov – Director General, Dr. Sci. Med., Prof. RAS;

A.E. Gadzhinov – radiotherapist; Ya.A. Peshkin – radiologist

Abstract

The most important stage of radiation therapy of oncological diseases is the planning of radiation treatment. In this work, this complex process in relation to proton therapy is proposed to be divided into medical and physical planning. In conventional therapy with photons and electrons, the latter is usually called dosimetric planning, however, when applied to proton radiation therapy, this stage involves a significantly wider range of tasks related to the modification and scanning of the proton beam, spreading and compensation of ranges, taking into account when planning for uncertainties and finiteness of proton ranges, a decrease in the contribution to the dose of secondary neutrons, the creation of error-tolerant optimization algorithms for dosimetric plans, and, finally, a precision calculation of dose distributions. The paper discusses the main stages and problems of physical planning of proton radiation therapy. Particular attention is paid to the formation of an extended high-dose region (extended Bragg peak) using the beam scattering method and scanning method, and to the algorithms for calculating the dose distributions created by protons in the scattering and beam scanning systems. The most detailed consideration is given to different versions of the proton pencil beam method, which allows to increase the dose calculation accuracy and take into account the transverse scattering and fluctuations in proton energy losses, especially at the end of the path (halo effect), analytical and numerical methods. Scanning are divided into three main technologies: homogeneous scanning, single field uniform dose (SFUD), multi-field uniform dose (MFUD), often called intensity modulated proton therapy (IMPT). Actual accounting problems are considered when planning the irradiation of the movement of organs, and uncertainties in determining path lengths and optimization of irradiation plans. In particular features, problems and modern approaches to the optimization of dosimetry plans of proton radiation therapy are discussed. It is noted that one of the most promising practical solutions for the uncertainty management in determining the path lengths of protons in optimization is to include possible errors in the objective function of the optimization algorithm. This technique ensures that an optimized irradiation plan will more reliably protect normal tissues and critical organs adjacent to the irradiation target from overexposure.

Key words: radiotherapy, protons, proton scattering, range modulation, pencil beam, dose, organ movement, range uncertainty, planning optimization

Article received: 25.12.2018. Accepted for publication: 27.02.2019

REFERENCES

- Gottschalk B. Lectures (BGtalks.zip) and a draft textbook (PBS.pdf in BGdocs.zip) available for free download at <http://physics.harvard.edu/~gottschalk> or the Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG) website: <http://ptcog.web.psi.ch/>
- Gottschalk B. Physics of Proton Interactions in Matte. In: Proton Therapy Physics. Ed. H. Paganetti. Taylor & Francis Group. 2012. P. 20–59.
- Lu H-M, Flanz J. Characteristics of Clinical Proton Beams. In: Proton Therapy Physics. Ed. H. Paganetti. Taylor & Francis Group. 2012. P. 103–24.
- Engelsman M. Physics of Treatment Planning for Single-Field Uniform dose. In: Proton Therapy Physics. Ed. H. Paganetti. Taylor & Francis Group. 2012. P. 305–35.
- Bortfeld T. An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams. Med Phys. 1997;24(12):2024–33.
- Abramowitz M, Stegun IA. Eds. Handbook of Mathematical Functions. Dover, New York. 1972.
- Boon SN. Dosimetry and quality control of scanning beams. Thesis. 1998. Groningen.
- Koehler AM, Schneider RJ, Sisterson J. Range modulator for proton and heavy ions. Nucl Instrum Methods. 1975;131:437–40.
- Smith AR. Proton therapy. Med Phys. 2009;36(2):556–68.
- Hogstrom KR, Mills MD, Almond PR. Electron beam dose calculations. Phys Med Biol. 1981;26:445–59.
- Hong L, Gotein M, Buccuolini M, et al. Pencil beam algorithm for proton dose calculations. Phys Med Biol. 1996;41:1305–30.
- Szymanowski H, Oelfke U. 2D pencil beam scaling: an improved proton dose algorithm for heterogeneous media. Phys Med Biol. 2002;47:3313–31.
- Westerly DC, Mo X, Tome WA, et al. A generalized 2D pencil beam scaling algorithm for proton dose calculation in heterogeneous slab geometries. Med Phys. 2013;40: 061706. DOI: 10.1118/1.4804055.
- Clasie B, Paganetti H, Kooy HM. Dose Calculation Algorithms. In: Proton Therapy Physics. Ed. H. Paganetti. Taylor & Francis Group. 2012. P. 382–411.
- Eyges L. Multiple scattering with energy loss. Phys Rev. 1948;74:1534.
- Pelowitz DB. MCNPX User's Manual, Version 2.7.0. Los Alamos National Laboratory. 2011.
- Agostinelli S, Allison J, Amako K, Apostolakis J, Geant4 – a simulation toolkit. Nucl Instrum Methods. A. 2003;506:250–303.
- Paganetti H. Monte Carlo simulation. In: Proton Therapy Physics. Ed. H. Paganetti. Taylor & Francis Group. 2012. P. 266–304.
- Lu HM, Brett K, Shapr G, et al. A respiratory-gated treatment system for proton therapy. Med Phys. 2007;34:3273–78.
- 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. 2007;34:1085–97.
- Bert C, Laito N, Schmidt A. Target motion tracking with scanned particle beam. Med Phys. 2007;34:4768–71.
- Bert C, Durante M. Motion in radiotherapy: particle therapy. Phys Med Biol. 2011;56:R113–R144.
- Pflugfelder D, Wilkens JJ, Oelfke U. Worst case optimization: A method to account for uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy. Phys Med Biol. 2008;53:1689–700.
- Liao L, Lim GJ, Li Y. Robust Optimization for intensity modulated proton therapy plans with multi-isocenter large fields. Int. J. Particle Ther. 2016;4:305–11.

For citation: Klimanov VA, Samoylov AS, Gadzhinov AE, Peshkin YaA. Physics of Proton Therapy Treatment Planning. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(2):23–32. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5ca5e2677a1a06.60363700

А.Г. Цовьянов¹, П.П. Ганцовский¹, Н.К. Шандала¹, С.М. Шинкарев¹, В.В. Романов²

ПРОБЛЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПЕРСОНАЛА ПРИ ЭКСПЛУАТАЦИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ УСКОРИТЕЛЕЙ ПРОТОНОВ НА ПРИМЕРЕ ЦЕНТРА ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ В ДМИТРОВГРАДЕ

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: atsovyan@mail.ru;
2. Федеральное медико-биологическое агентство, Москва

А.Г. Цовьянов – зав. лабораторией, член российского отделения Международной ассоциации по радиационной защите (МАРЗ); П.П. Ганцовский – инженер, член российского отделения МАРЗ; Н.К. Шандала – зам. ген. директора, д.м.н., член российского отделения МАРЗ; С.М. Шинкарев – зав. отделом, д.т.н., член российского отделения МАРЗ, член МКРЗ; В.В. Романов – зам. руководителя ФМБА России, главный государственный санитарный врач ФМБА России.

Реферат

В настоящее время ускорители заряженных частиц используются не только как инструмент для проведения фундаментальных исследований, но и получают все более широкое распространение в промышленности и медицине. В России в ближайшие годы планируется создание 3 центров протонной и ионной терапии. При этом аппаратное, методическое, метрологическое и нормативное обеспечение радиационного контроля в настоящее время не соответствует энергетическому диапазону генерируемых излучений. Проведен анализ соответствия существующих нормативных и рекомендательных документов целям обеспечения радиационной безопасности при проведении протонной терапии.

Ключевые слова: *терапевтические протонные ускорители, ионизирующее излучение высоких энергий, вторичное излучение, радиационная безопасность*

Поступила: 01.02.2019. Принята к публикации: 27.02.2019

Введение

С середины прошлого века происходит развитие протонных ускорителей и расширение сферы их применения. Если изначально они создавались для изучения фундаментальных свойств материи, то уже в последующем протонные ускорители успешно используются в прикладных дисциплинах, в том числе и в медицине. Уже на протяжении нескольких десятилетий в ряде ведущих стран мира идет интенсивное применение протонных ускорителей в терапевтических целях. В последние годы в России реализуется государственная программа по созданию центров протонной и ионной терапии.

Согласно [1], из 90 действующих и создаваемых в мире центров протонной и ионной лучевой терапии в нашей стране располагаются 6 центров. Протонная лучевая терапия продолжает развиваться в ИТЭФ (Москва), в ОИЯИ (Дубна), в МРНЦ (Обнинск) и в ПИЯФ (Гатчина). В Санкт-Петербурге функционирует центр протонной терапии в Медицинском институте Березина Сергея (МИБС). Создаются центры протонной терапии на базе ядерных центров Троицка и Димитровграда, углеродной терапии в Институте физики высоких энергий (Протвино). По количеству больных, прошедших протонную лучевую терапию, наша страна занимает четвертое место в мире после США, Японии и Франции [1]. Несомненно, развитие протонной терапии в нашей стране должно сопровождаться совершенствованием научно-методического и приборного обеспечения радиационной безопасности персонала.

Целью данной статьи является обсуждение проблемных вопросов, связанных с обеспечением радиационной безопасности персонала, применяющего протонные ускорители в терапевтических целях на примере центра протонной терапии в Димитровграде.

Механизмы действия протонов и ионов в биологических тканях

Целью лучевой терапии является подавление жизнедеятельности злокачественных клеток при минимальном повреждении здоровых тканей. Наиболее распространенным методом лучевой терапии на настоящий момент является гамма-терапия вследствие относительной дешевизны источников облучения и сравнительно небольших электронных ускорителей [2]. С учетом высокой проникающей способности тормозного излучения максимальная энергия фотонов на таких ускорителях обычно не превышает 20 МэВ.

Воздействие протонов на биологические ткани имеет свои особенности. При высоких энергиях протонов (до 250 МэВ), используемых в лучевой терапии, доминирующими являются процессы ионизации, при которых поглощенная энергия концентрируется вдоль треков протонов. В результате ионизации образуются вторичные электроны, большая часть которых имеет небольшую энергию (менее 100 эВ). Например, при прохождении через биологическую ткань протона с энергией 200 МэВ ионизация ткани происходит до глубины порядка 15 см. При этом образуется трек с генерацией вторичных электронов и максимумом плотности ионизации в конце пути, называемом пиком Брэгга. По мере торможения протона плотность ионизации проходит через максимум, а затем резко падает, что крайне важно для облучения опухолей, находящихся в глубине тела человека. Этот эффект используется в протонной лучевой терапии. Таким образом, в отличие от гамма-терапии, протонная лучевая терапия обеспечивает концентрацию дозы в объеме опухоли (рис. 1), ограниченную и контролируемую глубину проникновения и область высвобождения большей части энергии в малоразмерном объеме в конце пробега протонов (пик Брэгга) [2]. Благодаря этому протонная терапия приводит к снижению риска рецидива заболевания, позволяет облучать малые и сверхмалые мише-

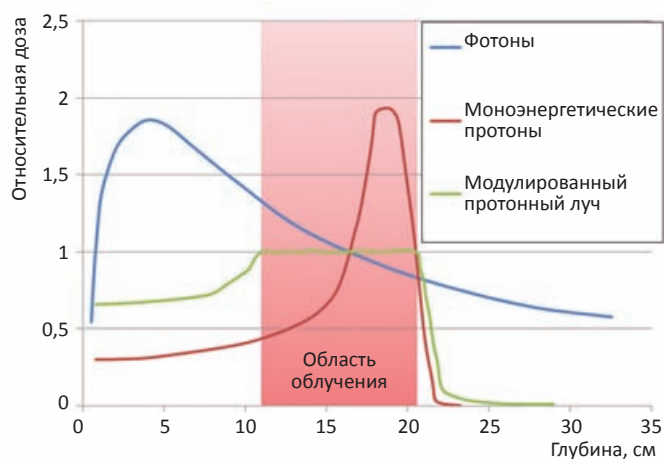


Рис. 1. Глубинное распределение доз от фотонного излучения, моноэнергетических протонов и модулированного протонного пучка

ни, обуславливает пониженную вероятность лучевых осложнений. Протонный пучок имеет малую угловую расходимость, высокий градиент дозы на боковых и дистальной границах мишени, фиксированный пробег в тканях, при этом выходная доза практически полностью отсутствует.

Применение более тяжелых, чем протоны, ионов имеет свои преимущества и недостатки. Тяжелые ионы имеют большие значения линейных потерь энергии и соответственно оказывают более сильное воздействие на злокачественные клетки по сравнению с протонами, однако при этом растет и опасность повреждения здоровых тканей [2]. Тяжелые ионы склонны к фрагментации на осколки, длина пробега которых существенно отличается от первичного иона, что приводит к изменению формы кривой Брэгга, у которой появляется выступ за пиком (рис. 2), что приводит к увеличению дозы, получаемой тканями, расположенными за пиком Брэгга [2, 3] и, соответственно, за дистальной границей мишени.

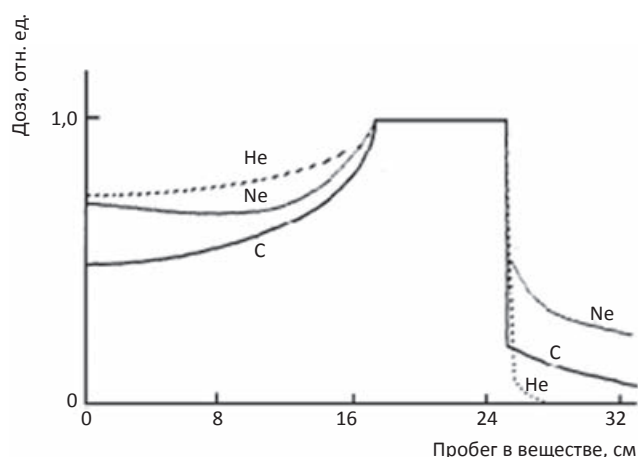


Рис. 2. Глубинное распределение доз от тяжелых ионов [3]

Центр протонной терапии в Димитровграде

В настоящее время в развитых странах мира процент частных инвестиций в технологии протонной лучевой терапии варьируется от 50 до 94 %. Многие крупные страховые компании уже включили этот метод в перечень стандартов. В то же время, функционирующие сегодня в России центры протонной терапии менее чем на 1 % удовлетворяют потребности в данном виде лечения в целом по стране.

С учетом острой потребности в России в ближайшие годы планируется введение в действие трех центров протонной и ионной терапии. Первым таким центром будет центр протонной терапии в Димитровграде (рис. 3). Для данного центра ОИЯИ в сотрудничестве с бельгийской фирмой IVA осуществили разработку медицинского протонного циклотрона C235-V3 на энергию 235 МэВ, превосходящего по своим характеристикам серийные циклотроны IVA предыдущих модификаций [4].

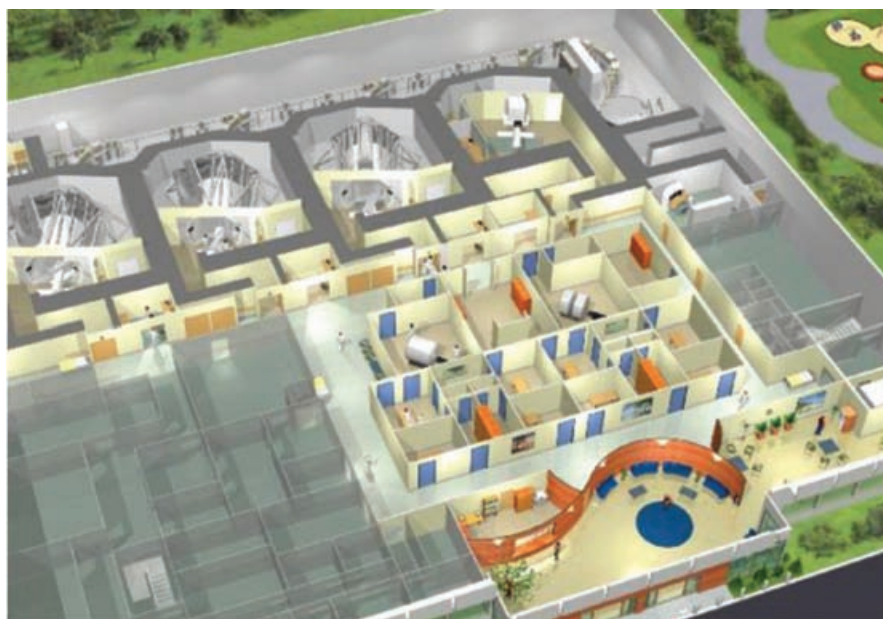


Рис. 3. Общий вид отделения протонной терапии в Димитровграде

Кроме самого циклотрона система протонной терапии IVA включает: систему транспортировки пучка, систему подвижного облучения гантри (GTR) с двумя облучательными устройствами (рис. 4) и систему с неподвижным пучком протонов (FBTR) с двумя облучательными устройствами, диагностическое оборудование для предлучевой подготовки, систему обеспечения безопасности терапии, систему планирования облучения, онкологическую информационную систему, системы транспортировки и позиционирования пациента, системы верификации положения пациента, системы радиационного контроля и безопасности, инженерные системы, слесарно-токарное оборудование.

Максимальная энергия пучка протонов медицинского циклотрона определяется максимальной рекомендованной МАГАТЭ [5] глубиной проникновения пучка протонов – 320 мм в воде, что соответствует пробегу протонов с энергией примерно 235 МэВ (250 МэВ [2]).

Проблемные вопросы контроля радиационной безопасности персонала

В результате взаимодействия ускоренных протонов с мишенями возникает вторичное излучение. Характеристики и виды вторичного излучения зависят от мишени и параметров первичного пучка. При поглощении протонного пучка легкими материалами образуются в основном следующие виды вторичных частиц: нейтроны, протоны, дейтроны, тритоны, ^3He , α -частицы, ядра отдачи и гамма-излучение возбужденных ядер [6]. Среди перечисленных частиц высокой проникающей способностью и, соответственно, радиационной опасностью для персонала медицинского учреждения, обладают только нейтроны и гамма-кванты.

При столкновении двух нуклонов могут образовываться π -мезоны, также имеющие большую проникающую способность и являющиеся в классе адронов наиболее легкими. Но для рождения пиона в процессе столкновения двух нуклонов необходимо, чтобы кинетическая энергия налетающего нуклона была выше 292 МэВ [7], что значительно превосходит энергии, характерные для протонной лучевой терапии.

При оценке характеристик вторичного излучения необходимо учитывать взаимодействия протонов с ядрами кислорода, углерода и в меньшей степени азота [6], содержащимися в биологической ткани.

Сечения реакций взаимодействия протонов различных энергий с данными атомами, в результате которых испускаются фотоны гамма-излучения, приведены в работе [8]. Соответствующие энергии гамма-излучения находятся в пределах от 0,718 до 15,1 МэВ.

В результате неупругого рассеяния протонов на изотопе кислорода ^{16}O излучаются гамма-кванты с энергией 2,742, 6,129, 6,916 и 7,115 МэВ. Реакции расщепления на изотопе кислорода ^{16}O приводят к излучению гамма-квантов с энергиями 0,718, 1,022, 1,635, 2,313, 3,684, 3,853, 4,438, 5,105, 5,180, 5,240, 5,269, 5,298, 6,175, 6,322 и 7,299 МэВ.



Рис. 4. Система облучения гантри

Сильнейшие линии, образованные неупругим рассеянием протонов на изотопе углерода ^{12}C , имеют энергию 4,438 МэВ. Значительно меньший выход, но большую энергию имеет линия 15,1 МэВ. Основные линии реакции расщепления на изотопе углерода ^{12}C имеют энергии 0,718, 1,022, 2,000, 2,124, 6,337, 6,476, 6,741 и 6,790 МэВ.

Сильнейшие линии, образованные неупругим рассеянием протонов на изотопе азота ^{14}N , имеют энергии 1,635, 2,313 и 5,105 МэВ. Основная линия реакции расщепления на изотопе азота ^{14}N имеет энергию 4,438 МэВ.

Следует отметить, что за исключением линии 15,1 МэВ перечисленные энергии гамма-излучения находятся в пределах диапазона измерения большинства индивидуальных дозиметров и части переносных дозиметров (рис. 5). Однако учитывая «ход с жесткостью» и то, что калибровка индивидуальных дозиметров проводится по излучению радионуклида ^{137}Cs , энергия которого равна 0,6617 МэВ, что значительно меньше перечисленных выше значений энергий излучения, необходимо относиться с осторожностью к показаниям любых дозиметров до изучения их энергетической зависимости чувствительности (ЭЗЧ) и расчета возможных поправок.

Для рассматриваемых энергий первичного пучка протонов доза гамма-излучения, сформированная возбужденными ядрами, как правило, не превышает 30 % от дозы нейтронного излучения [9]. Радиационная обстановка в основном, определяется нейтронами. Наиболее проникающим компонентом являются нейтроны с энергией более 50 МэВ [9].

В работе [6] приведены расчеты сечений, выходов и спектров частиц вторичного излучения (в том числе нейтронов), возникающего при взаимодействии протонов (с энергией 20–250 МэВ) с водой. На рис. 6 приведены спектры вторичного нейтронного излуче-

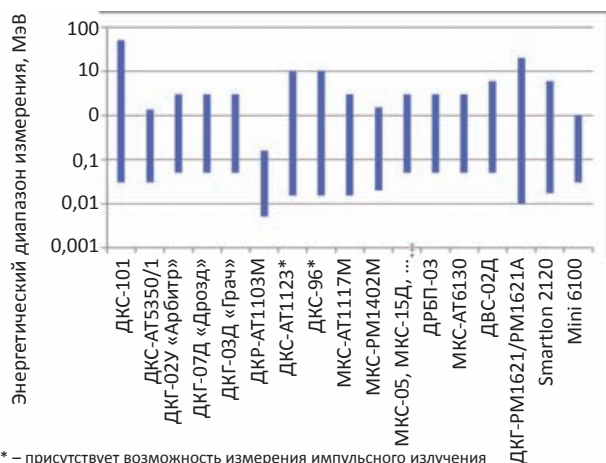


Рис. 5. Энергетические диапазоны измерений гамма-излучения серийно выпускаемыми дозиметрическими приборами

ния при различных энергиях, падающих на мишень протонов.

Как видно из рис. 6, максимальная энергия нейтронного излучения близка к энергии падающих протонов. Нейтронное излучение, генерируемое в мишени, имеет анизотропное распределение [9]. Для направленных, близких к направлению пучка протонов, средняя энергия нейтронов приближается к 0,3 от энергии падающих протонов. С ростом угла средняя энергия ней-

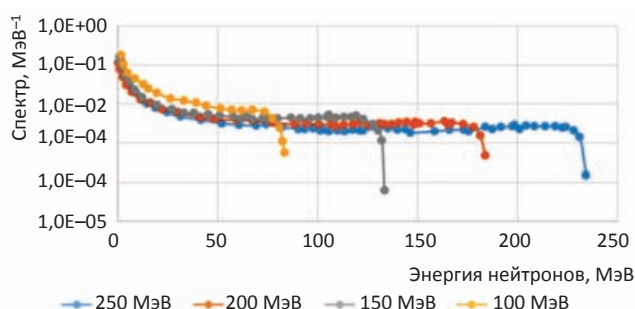


Рис. 6. Спектры вторичного нейтронного излучения при различных энергиях, падающих на мишень протонов [6]

Таблица 1

Сравнение энергетических диапазонов дозовых характеристик, приведенных в различных версиях НРБ

Вид излучения	Величина и энергетический диапазон.	
	НРБ-76/87	НРБ-99/2009
Гамма	Максимальная эквивалентная доза От 0,005 до 20 000 МэВ	Эффективная доза (для ИЗО* и ПЗ**), эквивалентная доза (для ИЗО и ПЗ) на кожу и эквивалентная доза на хрусталик От 0,01 до 10 МэВ
Электронное (моноэнергетическое)	Максимальная эквивалентная доза От 0,1 до 20 000 МэВ	Эквивалентная доза на кожу от 0,07 до 10 МэВ, Эквивалентная доза на хрусталик от 0,80 до 10 МэВ
Бета	Максимальная эквивалентная доза на кожу От 0,2 до 3,5 МэВ (граничная энергия)	Эквивалентная доза в коже От 0,05 до 2 МэВ (средняя энергия)
Нейтронное	Максимальная эквивалентная доза От тепловых до 1 000 000 МэВ	Эффективная доза (для ИЗО и ПЗ) От тепловых до 20 МэВ
Протоны	Максимальная эквивалентная доза От 2 до 1 000 000 МэВ	Не рассматриваются
Тяжелые ядра	Допустимая плотность потока От 2 до 10 000 МэВ/нуклон	Не рассматриваются
Пи-мезоны	Максимальная эквивалентная доза От 10 до 5 000 000 МэВ	Не рассматриваются
Мю-мезоны	Максимальная эквивалентная доза От 500 до 20 000 МэВ	Не рассматриваются

Примечание: ИЗО* – изотропная геометрия облучения; ПЗ** – передне-задняя геометрия облучения

тронного излучения снижается до 1–5 МэВ [9]. Таким образом, вторичное нейтронное излучение, формирующееся при протонной терапии, выходит далеко за энергетические пределы излучений, рассматриваемых в настоящих нормах. При этом согласно [10], чем больше проемов и щелей в защите, тем больше доля тепловых и промежуточных нейтронов в спектре за защитой. Зависимость вклада низкоэнергетических нейтронов от конструкции защиты сильнее, чем от энергии ускоренных протонов. Таким образом, за биологической защитой вклад нейтронов высоких энергий в полученную персоналом дозу может оказаться еще выше. В НРБ-99/2009 гамма- и нейтронное облучение рассматриваются только до энергий 10 и 20 МэВ соответственно, а облучение тяжелыми заряженными частицами не рассматривается вообще. Следует отметить, что в НРБ-76 облучение заряженными частицами рассматривалось, но в действующих нормах по какой-то причине нормирование отсутствует (табл. 1). Отметим, что в 1964 г. были утверждены Санитарные правила размещения и эксплуатации ускорителей протонов с энергией более 100 МэВ. Однако данный документ устарел и был отменен приказом Министерства здравоохранения СССР № 709 от 29 августа 1972 г. и в настоящее время более не действует. Для медицинских протонных циклотронов, предназначенных для наработки радионуклидов, существует ГОСТ Р 56321-2014, устанавливающий общие требования к подготовке технических заданий и их оформлению при проведении государственных закупок медицинского оборудования – медицинских циклотронов с энергией до 20 МэВ для получения радиоактивных изотопов. Реально на данный момент в России реализуются проекты таких циклотронов на энергию до 70 МэВ.

В некоторых международных документах нормирование нейтронного излучения рассматривается до энергий значительно больших, чем в действующих у нас НРБ-99/2009. Например, в Публикациях МКРЗ 74 рассматривается нейтронное излучение до энергий 201 МэВ, в Публикациях МКРЗ 116 рассматриваются

Таблица 2

Верхняя граница энергетического диапазона представленных в перечисленных источниках конверсионных коэффициентов, МэВ

Величина и вид излучения	НРБ-99/2009	Публикация 74 МКРЗ [13]	Публикация 116 МКРЗ [12]	МАГАТЭ. Технический отчет 318 [14]	Европейская лаборатория физики частиц [11]
Эффективная доза, нейтронное излучение	20	180	10 000	158	10 000 000
Амбиентный эквивалент дозы, нейтронное излучение	–	201	–	158	10 000 000
Эффективная доза, гамма-излучение	10	10	10 000	–	100 000
Амбиентный эквивалент дозы, гамма-излучение	–	10	–	–	100 000

эффективные дозы от нейтронного излучения до энергий 10 ГэВ (рис. 7), а в техническом отчете МАГАТЭ 318 – до энергий 158 МэВ. В техническом примечании публикации Европейской лаборатории физики частиц [11] представлены расчеты конверсионных коэффициентов для нейтронов с помощью программы FLUKA до 10^4 ГэВ (табл. 2).

Рис. 8 показывает относительный вклад поглощенной дозы вторичных заряженных частиц во всем теле воксельного фантома мужчины, облучаемого нейтронами в изотропной геометрии, как функцию энергии падающих нейтронов [12]. Для нейтронов с энергией 10 кэВ вторичные фотоны обуславливают основной вклад в поглощенную дозу в теле, причем около 90 % поглощенной дозы сформировано фотонами с энергией 2,2 МэВ, испущенными в результате захвата нейтронов водородом. С ростом энергии нейтронов роль вторичного гамма-излучения снижается, становясь незначительной при энергии в несколько МэВ. Основной вклад в поглощенную дозу при таких энергиях вносят протоны отдачи.

В связи с отсутствием в настоящее время отечественной нормативной базы практически не ведется разработка средств дозиметрического контроля излучений высоких энергий. Аттестованный энергетический диапазон большинства выпускаемых серийно в настоящий момент переносных и индивидуальных дозиметров ограничен 10 МэВ по гамма-излучению и 14 МэВ по нейтронному излучению. Положение так-

же усугубляет отсутствие государственных эталонов дозы за импульс ионизирующих излучений высоких энергий. Существующие же эталоны воспроизводят непрерывное гамма- и электронное излучение не более 50 МэВ, а нейтронное – только до 14 МэВ (табл. 3, 4).

Существующие на настоящий момент виды детекторов обладают неидеальной для дозиметрии энергетической зависимостью чувствительности (ЭЗЧ), «ходом с жесткостью». В индивидуальной дозиметрии большое распространение имеют термолюминесцентные детекторы. Регистрация нейтронного излучения в таких дозиметрах достигается за счет реакции $Li(n,\alpha)T$, протекающей на изотопе 6Li на тепловых нейтронах. Энергетическая зависимость чувствительности дозиметров данного типа далека от идеальной и имеет спадающий характер с ростом энергии [15]. Для целей оперативного индивидуального дозиметрического контроля нейтронного облучения используются прямопоказывающие дозиметры на основе нескольких кремневых детекторов (например, дозиметр EPD-N2 фирмы Thermo Scientific) с радиаторами, чувствительными к тепловым и быстрым нейтронам, игнорируя область средних энергий. Отношение ЭЗЧ дозиметров упомянутых типов к значению удельного эквивалента индивидуальной дозы для моноэнергетических нейтронов представлено на рис. 9.

Как видно из графика на рис. 9, отклонение ЭЗЧ дозиметра EPD-N2 от удельного эквивалента индивидуальной дозы значительно меньше, чем у ДВГН-01,

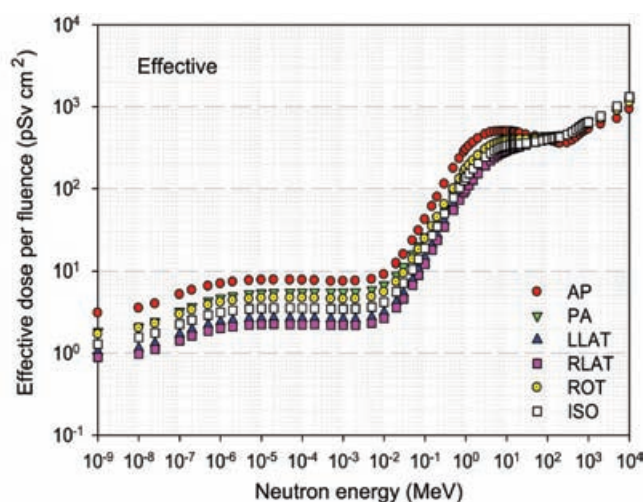


Рис. 7. Конверсионные коэффициенты перехода от потока нейтронов к эффективной дозе в зависимости от энергии для различных геометрий облучения [11]

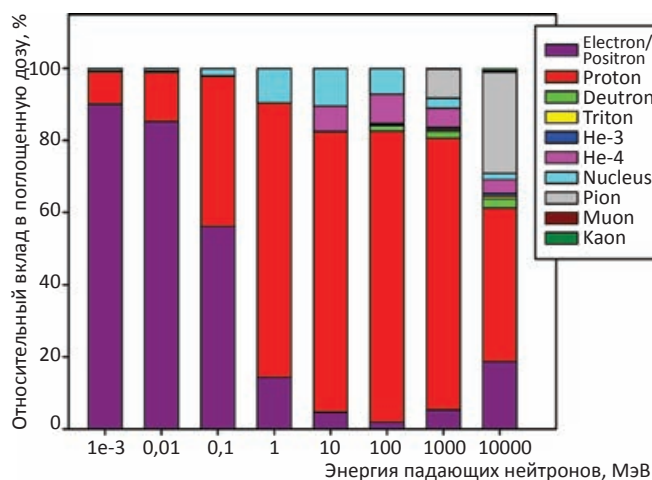


Рис. 8. Относительный вклад вторичных частиц в поглощенную дозу в зависимости от энергии падающих нейтронов

Таблица 3

Государственные эталоны ФГУП «ВНИИФТРИ»

Регистрационный номер	Наименование эталона	Назначение эталона	Энергетический диапазон
ГЭТ 51-80	ГПСЭ единиц плотности потока нейтронов и флюенса нейтронов для ядерно-физических установок	Диапазон измерений плотности потока нейтронов $1 \cdot 10^7 - 1 \cdot 10^{11} \text{ с}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$; Диапазон измерений флюенса нейтронов $1 \cdot 10^8 - 1 \cdot 10^{18} \text{ м}^{-2}$	0,025 эВ – 14 МэВ
ГЭТ 117-2010	ГПЭ единиц мощности поглощенной дозы и мощности эквивалента дозы нейтронного излучения	Диапазон мощности поглощенной дозы от $2 \cdot 10^{-10}$ до $1 \cdot 10^{-3} \text{ Гр/с}$ Диапазон мощности эквивалента дозы от $5 \cdot 10^{-10}$ до $1 \cdot 10^{-5} \text{ Зв/с}$	-
ГЭТ 38-2011	ГПЭ единиц поглощенной дозы и мощности поглощенной дозы фотонного и электронного излучений	Мощность поглощенной дозы от $1 \cdot 10^{-3}$ до 100 Гр/с Поглощенная доза от $1 \cdot 10^{-2}$ до $1 \cdot 10^3 \text{ Гр}$	Фотонное излучение (0,6–50) МэВ Электронное излучение (5–50) МэВ

Таблица 4

Государственные эталоны ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева»

Регистрационный номер	Наименование эталона	Назначение эталона	Диапазон энергий
ГЭТ 10-81	ГПЭ единиц потока и плотности потока нейтронов	Диапазон потока нейтронов от $1 \cdot 10^3 - 1 \cdot 10^9 \text{ с}^{-1}$; Диапазон плотности потока нейтронов $1 \cdot 10^5 - 1 \cdot 10^{10} \text{ с}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$	-
ГЭТ 8-2011	ГПЭ кермы в воздухе, мощности кермы в воздухе экспозиционной дозы, мощности экспозиционной дозы и потока энергии рентгеновского и гамма-излучений	Керма в воздухе и мощность кермы в воздухе рентгеновского и гамма-излучений $1 \cdot 10^{-7} - 20 \text{ Гр}$, $1 \cdot 10^{-8} - 2 \text{ Гр/с}$; Экспозиционная доза и мощность экспозиционной дозы рентгеновского и гамма-излучений $3 \cdot 10^{-9} - 6 \cdot 10^{-1} \text{ Кл/кг}$, $3 \cdot 10^{-10} - 6 \cdot 10^{-2} \text{ А/кг}$; Поток энергии рентгеновского излучения $2 \cdot 10^{-5} - 2 \cdot 10^{-4} \text{ Вт}$	от 0,2 до 3 МэВ

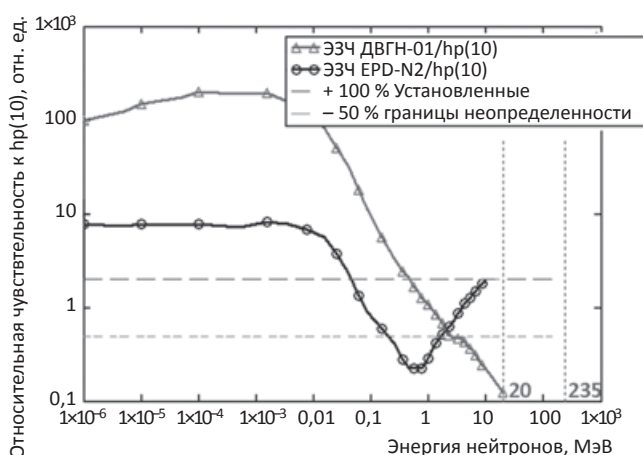


Рис. 9. Отношение ЭЗЧ индивидуальных дозиметров EPD-N2 и ДВГН-01 к удельному эквиваленту индивидуальной дозы моноэнергетических нейтронов

но и стоимость такого дозиметра примерно на порядок выше. Показания дозиметров обоих типов, откалиброванных в поле образцового Pu-Be источника, в реальных полях нейтронного излучения, даже для изотопных источников излучения, могут значительно отличаться от реального значения. Поэтому индиви-

дуальные дозиметры нейтронного излучения требуют использования поправочных коэффициентов, учитывающих спектр нейтронного излучения на конкретном рабочем месте.

В табл. 5 приведены примеры рассчитанных погрешностей определения индивидуального эквивалента и амбиентного эквивалента дозы в различных реальных спектрах нейтронного излучения для индивидуальных дозиметров ДВГН-01 комплекса АКИДК-301, индивидуальных дозиметров EPD-N2, блоков детектирования нейтронного излучения БДКН-01 и БДКН-03 переносного дозиметра-радиометра МКС-АТ1117М, предназначенного для контроля радиационной обстановки в помещениях.

Как видно из примера рассчитанных погрешностей приборов в спектре высокой энергии, реализующегося за защитой синхроциклотрона, взятого из работы [10], показания индивидуальных и переносных дозиметров без применения поправочных коэффициентов были бы занижены в несколько раз, что может привести к недоучету дозы профессионального облучения и, как следствие, переоблучению обслуживающего ускоритель персонала.

Таким образом, большинство существующих на данный момент индивидуальных дозиметров ней-

Таблица 5

Отклонение показаний дозиметров от эквивалентов дозы для нейтронов различных энергий

Место формирования спектра	Средняя энергия, МэВ	Отклонение показаний дозиметра от эквивалента дозы, рассчитанного по спектру, %			
		ДВГН-01	EPD-N2	БДКН-01	БДКН-03
Палубы реакторов ВВЭР [16]	0,06–0,13	от +500 до +1000	до –50	–	–
Источник ^{252}Cf в УКПН-01 с тепловой насадкой	0,9	+350	–27	+171	–2,9
Источник Pu-Be в помещении без фильтра	3,8	–18,9	+3,5	–9,5	–0,31
За защитой синхроциклотрона [10]	42	–63	–*	–*	–56

Примечание: * – Требуется проведение исследований ЭЗЧ данного дозиметра для высоких энергий

тронного излучения обладают сложной зависимостью дозовой чувствительности от энергии нейтронного излучения, приводящей к искажениям показаний дозиметров в нейтронных полях, отличных от поля поверочной установки даже для энергий менее 20 МэВ. На данный момент не существует нейтронных дозиметров, аттестованных для проведения измерений при энергиях выше 20 МэВ.

Временная структура вторичного нейтронного излучения повторяет структуру первичного излучения [7], т.е. если применяется импульсный источник протонов, то и нейтронное излучение будет иметь импульсный характер. Отношение длительности импульса излучения $t_{изл}$ к длительности интервала времени T между последовательными импульсами излучения определяет условную классификацию на импульсное и непрерывное излучение. Ускорители, в которых $t_{изл} \sim T$, называются ускорителями с непрерывными пучками. Импульсный характер излучения накладывает особые требования на характеристики дозиметров и методов измерения. Современные мощные ускорители могут генерировать импульсы длительностью долей наносекунд. Измерить такие излучения технически крайне сложно. Вследствие малой длительности импульса значения мощности дозы в импульсе могут быть очень высокими. Значения мощностей дозы в импульсе бесполезны, т.к. их нельзя экстраполировать во времени для получения значений дозы. Результат воздействия импульсного излучения высоких энергий недостаточно изучен. Плотность ионизации, достигаемая при импульсном воздействии, столь высока, что может вызывать иные, чем при непрерывном облучении, эффекты в биологических тканях. Импульсное воздействие также накладывает особые требования и на характеристики используемых дозиметров и методы измерений. Особенно это касается прямопоказывающих дозиметров, которыми воздействие одиночного импульса часто принимается за регистрацию одиночной частицы. Дозиметрия импульсных излучений настолько существенно отличается от дозиметрии непрерывных излучений, что требует применения специальных методов измерения и схемотехнических решений в разрабатываемых средствах измерений.

Сам изохронный циклотрон можно считать квазинепрерывным источником. Система вывода пучка во время активного сканирования работает в режиме модуляции интенсивности, при которой интенсивность пучка изменяется от нуля до максимума с частотой 1 кГц [4].

Нормативные документы Роспотребнадзора по радиационной безопасности генерирующих источников ограничиваются следующим списком:

1. СанПиН 2.6.1.1192-03. Гигиенические требования к устройству и эксплуатации рентгеновских кабинетов, аппаратов и проведению рентгенологических исследований. М., 2003.
2. СанПиН 2.6.1.3164-14. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при рентгеновской дефектоскопии.

3. СанПиН 2.6.1.3106-13. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при использовании рентгеновских сканеров для персонального досмотра людей.

4. СанПиН 2.6.1.2573-10. Гигиенические требования к размещению и эксплуатации ускорителей электронов с энергией до 100 МэВ. 2010.

Таким образом, совершенно не рассмотрены ускорители электронов с энергиями выше 100 МэВ и ускорители иных заряженных частиц.

Все эти СанПиНы устанавливают дозиметрический контроль рабочих мест аппаратов на основе измерений мощности дозы и регламентируют значения допустимых мощностей дозы.

Однако к источникам импульсного ионизирующего излучения неприменимы методы дозиметрии для непрерывных излучений.

Проблемы дозиметрии импульсных излучений обсуждаются в документах международных организаций:

1. Доклад 34 МКРЕ. Дозиметрия импульсного излучения, 1982.
2. Стандарт ИСО 18090-1. Ред. 1, 2015-08. Радиационная защита. Характеристики образцового импульсного излучения – часть 1: Фотонное излучение.
3. Стандарт МЭК 62743 Приборы радиационной защиты. Электронные дозиметры для импульсных полей ионизирующего излучения. 2012.
4. Стандарт МЭК 60532, 2010-08. Ред. 3.0. Стационарные измерители мощности дозы фотонного излучения с энергией от 50 кэВ до 7 МэВ. Приложение А: Измерение импульсного ионизирующего излучения.

Измеряемой величиной в дозиметрии импульсных излучений является доза облучения. Мощность дозы используется как характеристика радиационной обстановки только для непрерывных полей излучения. В то же время во всех вышеприведенных нормативных документах Роспотребнадзора предписывается радиационный контроль с измерением мощности дозы. Поэтому на практике проводится дозиметрия вышеприведенных источников с измерением мощности дозы.

Заключение

Для решения задач радиационного контроля излучений от ускорителей высоких энергий необходимо:

- Восполнить отсутствие санитарно-гигиенического нормирования и дозиметрии непрерывных и импульсных ионизирующих излучений, обладающих высокими энергиями.
- Разработать и установить научно-обоснованные пределы доз облучения для персонала и населения от воздействия непрерывных и импульсных ионизирующих излучений высоких энергий и космического излучения.
- Разработать государственные эталоны непрерывных и импульсных ионизирующих излучений высоких энергий.

Для этого необходимо провести комплекс научно-исследовательских работ по оценке биологических эффектов ионизирующего излучения высоких энергий, создать базы санитарно-гигиенических документов,

нормирующих излучение высоких энергий, разработать инновационные методы детектирования излучений, соответствующие такому широкому энергетическому диапазону [17].

Протонная лучевая терапия прошла опытный период развития на неспециализированных ускорителях и давно перешла на специализированные комплексы [2], в то время как вопросы контроля радиационной безопасности персонала так и остались открытыми, требующими своего скорейшего решения.

Авторы выражают благодарность К. Нурлыбаеву (ООО «НПП «Доза»), А.Г. Алексееву (НИЦ «Курчатовский институт» – ИФВЭ), В.А. Кутькову (НИЦ «Курчатовский институт»), Ж.Ж. Галютдиновой (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России) за предоставленные материалы и полезное обсуждение.

Для цитирования: Цовьянов А.Г., Ганцовский П.П., Шандала Н.К., Шинкарев С.М., Романов В.В. Проблемы обеспечения радиационной безопасности персонала при эксплуатации терапевтических ускорителей протонов на примере центра протонной терапии в Димитровграде // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 2. С. 33–40.

DOI: 10.12737/article_5ca5e40c3f79b9.76178616

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 2. P. 33–40

DOI: 10.12737/article_5ca5e40c3f79b9.76178616

Problems of Ensuring Radiation Safety of Personnel when Operating Proton Therapeutic Accelerators Using an Example of the Proton Therapy Center in Dimitrograd

A.G. Tsovyanov¹, P.P. Gantsovskii¹, N.K. Shandala¹, S.M. Shinkarev¹, V.V. Romanov²

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: atsovyan@mail.ru;

2. Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

A.G. Tsovyanov – Head of Lab., Member of the Russian branch of the International Association for Radiation Protection;

P.P. Gantsovskii – Engineer, Member of the Russian branch of the International Association for Radiation Protection;

N.K. Shandala – Deputy Director General, Dr. Sci. Med., Member of the Russian branch of the International Association for

Radiation Protection; S.M. Shinkarev – Head of Dep., Dr. Sc. Tech., Member of the Russian branch of the International Association for Radiation Protection; V.V. Romanov – Deputy Head, PhD Biol., Chief State Sanitary Doctor of the FMBA of Russia

Abstract

Currently, charged particle accelerators are used not only as a tool for basic research, but they are also becoming increasingly common in industry and medicine. In Russia in the coming years it is planned to create 3 centers of proton and ion therapy. At the same time, the instrumental, methodological, metrological and regulatory support of radiation monitoring does not currently correspond to the energy range of the generated radiation. The paper analyzes the compliance of existing regulatory and advisory documents with the goals of ensuring radiation safety during proton therapy.

Key words: *therapeutic proton accelerators, high-energy ionizing radiation, secondary radiation, radiation safety*

Article received: 01.02.2019. Accepted for publication: 27.02.2019

REFERENCES

- Chernyaev AP, Kolyvanova MA, Borschegovskaya PYu. Radiation technologies in medicine. Part 1. Medical accelerators. VMU. Series 3. Physics. Astronomy. 2015;(6):28–36. (Russian).
- Agafonov AV. Accelerators in medicine [Electronic resource]. – Access Mode: URL: <http://web.ihep.su/library/pubs/aconf96/ps/c96-198.pdf/> (Russian).
- Chernyaev AP, Varzar SM, Tultaev AV. The role of secondary particles during the passage of ionizing radiation through biological environments. ROO World of Science and Culture. 2010. (Russian).
- Galkin RV, Gursky SV, Jongen Y, et al. Cyclotron C235-V3 for the proton therapy center of the hospital complex of medical radiology in Dimitrograd. J. Techn. Phys. 2014;84(6). (Russian).
- Report of the Advisory Group Meeting on the Utilization of Particle Accelerators for Proton Therapy, 7–10 July 1998, IAEA Headquarters, Vienna.
- Seltzer S.M. An assessment of the role of charged secondary's from nonelastic nuclear interaction by therapy proton beam in water. National Institute of Standards and Technology Technical Reports No. NISTIR 5221, 1993.
- Zabaev VN. The use of accelerators in science and industry: a training manual. Tomsk. Publishing house TPU. 2008. (Russian).
- Kozlovsky B. Nuclear deexcitation gamma-ray lines from accelerated particle interactions. Astrophys J Suppl Ser. 2002;141:523–541.
- Komochkov MM, Lebedev VN. Practical Guide to Radiation Safety on Accelerators of Charged Particles. Moscow. Energoatomizdat. 1986. (Russian).
- Aleynikov VE, Gerdt VP, Komochkov MM. Neutron Energy Spectra for Protecting High-Energy Proton Accelerators. JINR. Preprint. 1974. (Russian).
- European Laboratory for Particle Physics, deq99.f – A FLUKA user-routine converting fluence into effective dose and ambient dose equivalent, Technical Note, CERN.SC.2006.070.RP.TN
- ICRP 2010, Conversion coefficients for radiological protection quantities for external radiation exposures. ICRP Publication 116, Ann. ICRP. 2010 Apr-Oct;40(2-5):1–257.
- ICRP Publication 74 Conversion Coefficients for use in Radiological Protection against External Radiation. Ann. ICRP. 1996;26 (3–4).
- IAEA Technical Reports Series No. 318. Compendium of neutron spectra and detector responses for Radiation Protection Purposes. 1990.
- Alekseev AG, Lebedev VN. Study of methodological issues of using individual albedo neutron dosimeters Preprint IHEP. 2003. (Russian).
- Gantsovskiy PP, Tsovyanov AG, Alekseev AG, Stepanov YuS. Using an experimental-calculation method for calibrating neutron individual dosimeters of various types at workplaces of radiation-hazardous production facilities. Instrumentation and Radiation Measurement News. 2016;(4):36–40. (Russian).
- Tsovyanov AG. Report at the joint meeting of problem commissions No. 1 and No. 10 “Radiation medicine and hygiene problems of radiation safety” 2018. (Russian).

For citation: Tsovyanov AG, Gantsovskii PP, Shandala NK, Shinkarev SM, Romanov VV. Problems of Ensuring Radiation Safety of Personnel when Operating Proton Therapeutic Accelerators Using an Example of the Proton Therapy Center in Dimitrograd. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(2):33–40. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5ca5e40c3f79b9.76178616

А.С. Самойлов¹, Ж.Ж. Смирнова¹, В.А. Климанов^{1,2}, В.В. Яковлев³, Л.И. Шулепова⁴, Ю.Д. Удалов¹

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

1. Федеральный медицинский биофизический центр им А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: vaklimanov@mail.ru;
2. Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва;
3. Военно-медицинская академия им С.М. Кирова, Санкт-Петербург;
4. Федеральный высокотехнологический центр медицинской радиологии ФМБА России, Димитровград

А.С. Самойлов – генеральный директор, д.м.н., профессор РАН; Ж.Ж. Смирнова – зав. лаб.; В.А. Климанов – проф. НИЯУ МИФИ, в.н.с. ФМБЦ, д.ф.-м.н., проф.; В.В. Яковлев – д.м.н., проф.; Л.И. Шулепова – генеральный директор; Ю.Д. Удалов – зам. генерального директора, к.м.н.

Реферат

Проанализировано современное состояние клинического применения протонной лучевой терапии (ПЛТ) для лечения онкологических заболеваний. В частности, рассмотрены показания к применению ПЛТ, результаты и состояние рандомизированных клинических исследований с ПЛТ по сравнению с фотонной лучевой терапией (ФЛТ), сравнивается стоимость одной фракции ПЛТ со стоимостью фракции ФЛТ. Основное внимание уделяется обсуждению результатов применения ПЛТ в США, европейских странах и в России для нескольких распространенных локализаций опухолей. В заключении работы рассматриваются пути дальнейшего совершенствования радиобиологических аспектов ПЛТ, технологий подведения дозы и дозиметрического обеспечения ПЛТ.

Ключевые слова: протонная терапия, онкология, медицинские показания, клинические результаты, рандомизированные клинические исследования

Поступила: 14.12.2018. Принята к публикации: 27.02.2019

Введение

Сочетание хирургии, химиотерапии и лучевой терапии становится стандартом для лечения большинства больных раком. Примерно 2/3 больных раком получают лучевую терапию (ЛТ), из них более 80 % облучается пучками тормозного излучения, создаваемыми на линейных ускорителях электронов. Часть пациентов проходит через брахитерапию и облучение на гамма- и кибер-ножах и только около 0,8 % пациентов (по состоянию на 2015 г.) получает ЛТ высокоэнергетическими пучками протонов и ионов. Но число таких пациентов быстро увеличивается. В настоящее время в клиниках мира работают 75 специализированных отделений протонной лучевой терапии (ПЛТ). Знаменательно, что в 2018 г., по данным группы РТОГ [1], число центров ПЛТ, которые вводятся в ближайшее время в эксплуатацию или планируются к строительству, сравнялось с числом уже действующих.

Основная причина громадного интереса к протонной терапии заключается в дозовых распределениях, существенно более благоприятных для успешного лечения 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. Серьезным недостатком ПЛТ всегда была ее стоимость, но в последнее время она существенно уменьшилась, особенно для отделений ПЛТ небольшого масштаба (компактный ускоритель, один каньон для облучения). Клиника, уже имеющая каньон для размещения ускорителя, может создать одноканьонный центр ПЛТ примерно за \$20 млн [2]. По мнению ряда ученых [2, 3], если учитывать показатели дожития пациентов после лучевого лечения и качество жизни пациентов, то стоимость ПЛТ окажется даже ниже, чем стоимость ФЛТ.

Тем не менее, стоимость одной фракции протонной терапии остается пока примерно в 2,5 раза дороже, чем фракция терапии фотонами [3].

Показания к применению протонной лучевой терапии

Помимо стоимости, вопрос заключается в том, сколько центров необходимо для лечения пациентов, применение ПЛТ для которых клинически наиболее предпочтительно. Ответ, очевидно, зависит от клинических результатов, и, как показано в табл. 1, в разных странах имеются разные перечни патологий, рекомендуемых для ПЛТ [1]. Как видно из табл. 1, показания к применению ПЛТ возникают в тех случаях, когда вблизи опухоли расположены критические органы и необходимо создать дозовое распределение с высоким градиентом. Типичный пример – хордомы и хондросаркомы в основании черепа и глазные опухоли. Другая группа показаний для ПЛТ относится к пациентам, для которых очень важным является снижение дозы на нормальные ткани: детская онкология; пациенты с генетическими радиочувствительными синдромами; повторная ЛТ, особенно для опухолей позвоночника, где уровень толерантности спинного мозга может быть превышен при использовании тормозных фотонов. ASTRO указывает также на некоторые примеры, когда применение ПЛТ не поддерживается. К ним относятся случаи клинической срочности, органы с большой амплитудой движения, паллиативное облучение, когда фотонное облучение не приводит к превышению толерантных доз.

Несмотря на теоретическое преимущество ПЛТ над ФЛТ по качеству дозовых распределений, в медицинском сообществе и научной литературе не утихает дискуссия о целесообразности массового перехода к ПЛТ. В последние десятилетия ФЛТ тоже добилась большого прогресса в плане создания конформных до-

Таблица 1

Рекомендованные показания для протонной лучевой терапии злокачественных новообразований и доброкачественных опухолей в разных странах [1]

Страна	Документ	Группа 1 (медицинская необходимость)	Группа 2 (потенциальные показания)
США	Типовая политика ASTRO ¹	Опухоли глаза Хордома и хондросаркома Опухоли позвоночника ² Гепатоцеллюлярная карцинома ³ Педиатрические опухоли ⁴ Пациенты с генетическими синдромами ⁵	Другие солидные опухоли: Рак головы и шеи Торакальные опухоли Рак брюшной полости Тазовые раки
В е л и к о - британия	Клинические показания для лечения протонами за рубежом	Основания черепа и спинная хордома Хондросаркома основания черепа Позвоночник и параспинальные саркомы мягких тканей ⁶ Педиатрические опухоли	
Италия	Показания AIRO ⁷ для правительственного возмещения	Основание черепа и позвоночные хордома и хондросаркома ⁸ Аденоидная кистозная карцинома слюнных желез ⁸ Меланома слизистой оболочки ⁸ Окулярная меланома Остеосаркома ⁸ Педиатрические опухоли	
Дания	Университет Aarhus, показания для датского центра терапии частями	Хордома и хондросаркома Эпендимомы Примитивные нейроэктодермальные опухоли Аденома гипофиза Акустическая неврома Артериовенозные мальформации Герминома Глазные опухоли Лимфомы Избранные саркомы Повторный рак носоглотки Педиатрические опухоли	
Нидерланды	Совет здравоохранения Нидерландов по протонной терапии ⁹	Основание черепа и хордома позвоночника и хондросаркомы Менингиомы Педиатрические опухоли	Повторное облучение Опухоли паназального синуса Назофарингеальная карцинома Ретроперитонеальная саркома
Канада	AHS ¹⁰ протонная терапия, отчет федерального комитета	Хордома и хондросаркома Окулярная меланома ¹¹ Педиатрические опухоли	Доброкачественные опухоли ЦНС Параназальный синус и опухоли носовой полости

Примечания:

1 – Американское общество терапевтической радиационной онкологии, 2013. 2 – Когда толерантность спинного мозга может быть превышена или для повторного облучения. 3 – В гиподифракционированных схемах. 4 – Когда план лечения показывает снижение дозы для нормальной ткани, и поэтому ожидается более низкая токсичность. 5 – Радиочувствительные синдромы, такие как ретинобластома или NF-1. 6 – Опухоль Юинга. 7 – Итальянская ассоциация радиационной онкологии, 2015 г. Включает протоны и С-ионы. 8 – Неоперабельная или послеоперационная остаточная болезнь в критических объемах. 9 – В Нидерландах была принята доказательная модель, основанная на NTCP. 10 – Alberta Health Services, 2014. 11 – Если нет показаний брахитерапии бляшек

зовых распределений. Укажем для примера такие виды ФЛТ, как ЛТ с модуляцией интенсивности пучка фотонов, стереотаксис, дуговая ЛТ с модуляцией интенсивности, томотерапия и, наконец, ЛТ с управлением по изображениям. Но в ЛТ этих видов конформность достигается в основном за счет применения большого количества пучков, облучающих мишень с разных направлений. Это, естественно, сильно увеличивает интегральную дозу, что повышает вероятность появления поздних осложнений в нормальных тканях и органах.

Рандомизированные сравнительные клинические исследования

Для обоснованного решения вопроса о целесообразности замены ФЛТ на ПЛТ для конкретных заболеваний необходимы сравнительные рандомизированные клинические исследования результатов лечения обоими методами. Подобные исследования являются до-

статочно трудными и дорогими, в каких-то случаях их проведение является неэтичным, например, в детской онкологии и, кроме того, проявление поздних эффектов облучения может наступать через много лет после облучения. Перспективные рандомизированные исследования должны быть сосредоточены на анатомических областях с присутствием клинического равновесия, где опухолевые участки обуславливают низкий риск системного отказа и имеют высокий риск локального прогрессирования и/или высокий риск токсичности при применении конвенциональной терапии. Ряд таких исследований в настоящее время проводится (см. табл. 2), но их общим недостатком является пока отсутствие фазы III сравнительных испытаний [2].

Некоторые из возражений против ПЛТ связаны со вторичными нейтронами, возникающими в поглотителях, коллиматорах и компенсаторах пробега при модифицировании протонного пучка в системах рассеяния и коллимации. Вообще говоря, вклад в дозу

Таблица 2

**Продолжающиеся рандомизированные
клинические испытания фазы III по сравнению
ПЛТ и ФЛТ (тормозное излучение) для одного
и того же заболевания [2]**

Краткое название	Начало	Локализация
ПТМИ ¹ против ЛТМИ ² для рака головы и шеи	8.2013	Орофарингеальный рак
ПЛТ против ЛТМИ ² для рака простаты	7.2012	Низкий или промежуточный риск рака простаты
ПЛТ против ЛТМИ ² для рака пищевода	3.2012	Рак пищевода
ПЛТ против ФЛТ для рака легких	2.2014	Стадия II-III NSCLCg ³
ПЛТ против ФЛТ для рака молочной железы	2015	Пост-мастэктомия или стадия III рака молочной железы

Примечания: 1 – Протонная терапия с модуляцией интенсивности. 2 – Фотонная лучевая терапия с модуляцией интенсивности. 3 – Комбинирование с химиотерапией

этих нейтронов не превышает нескольких процентов и примерно равняется вкладу в дозу от вторичных нейтронов при дистанционной фотонной терапии на высокоэнергетических ускорителях электронов (15 и 18 МВ). С другой стороны, в современных системах сканирования тонким лучом протонов вклад в дозу от этих нейтронов резко уменьшается.

ПЛТ пока отстает по сравнению с ФЛТ в плане управления процессом облучения по изображениям, несмотря на варианты, предлагаемые медицинскими физиками, например, регистрацию высокоэнергетических вторичных фотонов, возникающих при ядерных взаимодействиях протонов, или он-лайн ПЭТ-мониторинг пучка. Однако в настоящее время при ПЛТ начинают использовать технологию визуализации укладки пациентов с помощью рентгеновской компьютерной томографии с конусным пучком или «КТ-на рельсах», которая позволяет улучшить точность позиционирования пациентов и выполнять регулярную корректировку планов облучения.

Анализ клинического применения ПЛТ для ряда опухолевых локализаций

Как было отмечено выше, ПЛТ все шире используется при лечении опухолевых новообразований благодаря физическим свойствам протонов (пик Брэгга) и превосходных дозиметрических параметров для доставки высококонформного распределения дозы в область конкретной опухоли, обеспечивая в то же время гораздо более низкую дозу нормальным органам и тканям. Снижение дозы для здоровых тканей позволяет уменьшить побочные эффекты для пациентов, что потенциально увеличивает качество их жизни. Однако опыт применения ПЛТ, накопленный в настоящее время, показывает, что для многих распространенных локализаций опухолей остается дискуссионным преимущество рутинного применения ПЛТ при определенных типах рака по сравнению ФЛТ.

Комитет по новым технологиям ASTRO пришел к выводу, что имеющиеся данные не дают достаточных доказательств, чтобы обоснованно рекомендовать использовать ПЛТ за пределами клинических испытаний при раке легкого, раке головы и шеи, злокачественных новообразованиях, желудочно-кишечного тракта и злокачественных новообразованиях, не относящихся к центральной нервной системе (ЦНС) [4]. При гепатоцеллюлярной карциноме и раке предстательной железы имеются данные об эффективности ПЛТ, но нет доказательств, что она превосходит ФЛТ. При педиатрических злокачественных новообразованиях ЦНС ПЛТ превосходит ФЛТ, но требуется больше данных. При глазных меланом и хордомих ASTRO заявляет, что имеются данные о преимуществе ПЛТ над ФЛТ, но для назначения надлежащего лечения необходимы дополнительные надежные проспективные клинические испытания.

Сравнивая клиническую эффективность ПЛТ и ФЛТ, следует иметь в виду, что на данный момент почти 90 % анализируемых результатов ПЛТ было получено при облучении с использованием систем пассивного рассеяния пучка. Новые технологии доставки дозы с применением систем сканирования тонким лучом весьма существенно позволили улучшить конформность облучения, еще в большей степени уменьшить дозы в нормальных тканях и органах и сделать практически незначительным вклад в дозу от вторичных нейтронов.

Ниже дан обзор рутинного клинического применения ПЛТ во всем мире для ряда конкретных опухолевых локализаций, основанный на данных от ведущих радиационных онкологов и медицинских физиков.

Глазная меланома

Глазная меланома может угрожать не только зрению, она также потенциально смертельна при распространении опухолевого процесса [5]. Достижения в лечении глазной меланомы, главным образом, были направлены на сохранение глаза и зрения при достижении достаточно высоких скоростей излечения. Терапевтические процедуры варьируют от локальных абляционных процедур до энуклеации глаза, в зависимости от размера и местоположения опухоли. Как правило, их комбинируют с хирургическими методами лечения. В настоящее время наиболее распространенными методами органосохраняющих методик лучевой терапии меланомы глаза являются брахитерапия (апликаторы с ¹²⁵I, ¹⁰⁶Ru и др.) и дистанционная лучевая терапия тяжелыми частицами (протонная терапия, терапия атомами гелия) [6]. Однако исследования по проекту Collaborative Ocular Melanoma Study (совместные исследования меланомы глаза, COMS) показали, что для опухолей среднего и малого размеров нет достоверного различия в показателях 5-летней выживаемости пациентов при энуклеации и брахитерапии. Данные результаты дали толчок к более широкому применению органосохраняющих терапевтических методик.

ПЛТ меланомы глаза можно проводить в качестве первичного лечения, в качестве спасительной терапии при рецидиве опухоли, а также в качестве неоадьювантной 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 более эффективной для большинства разновидностей меланомы глаза, чем любой другой метод, обеспечивая исключительно высокую вероятность локального контроля опухоли, особенно в случае диффузных меланом радужной оболочки, многие из которых являются неоперабельными. Сопутствующий ущерб здоровым глазным структурам является предсказуемым и поддается эффективному лечению, как в случае возникновения катаракты. Синдром токсичности от воздействия 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 определенное улучшение в смысле выживаемости и повышения качества жизни этих больных [7]. Результаты комбинированного лечения в ведущих центрах США и Европы продемонстрировали 95 %-ую скорость локального контроля и в 90 % случаев – сохранение глаза [8–12].

Накопленный многолетний клинический опыт как в России, так и за рубежом, свидетельствует о том, что протонная терапия 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 рецидивов 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 ФЛТ или брахитерапии.
- Локальный контроль опухоли в 95 % случаев.
- Сохранение глаза и его функции.
- Возможность комбинации с другими методиками терапии меланомы глаза, в первую очередь с применением иммуностимулирующего лечения.

Лечение увеальной меланомы и других глазных опухолей широко применяется десятилетиями, причем теперь ПЛТ считается золотым стандартом лечения.

Опухоли головы и основания черепа

ПЛТ также считается стандартным подходом к лечению носовых и параназальных поражений, а также поражений основания черепа, поскольку может быть уменьшена доза облучения критических органов, таким как глаза, зрительные нервы и центральная нервная система [13]. Физические свойства протонных пучков в этих случаях уникально подходят для такого лечения. В этом плане показательны данные многоцентровых исследований по ПЛТ синусомальных опухолей, показавшие повышение показателей выживаемости [14].

Специалисты из MGH (штат Массачусетс) опубликовали результаты крупнейших исследований по протонной терапии с высоким уровнем контроля за болезнями и приемлемыми показателями токсичности в случае опухолей основания черепа [15, 16].

Следует отметить, что большинство пациентов в этих исследованиях получали протонную терапию пассивно рассеянным пучком. Исследователи из Института Пауля Шеррера, впервые клинически применяющие протонную терапию сканирующим пучком, опубликовали отличные результаты, используя этот метод для пациентов с внутримозговыми поражениями [17]. Ранее подобные результаты также были получены от госпиталя MD Anderson [18].

Протонная терапия также наиболее перспективна в лечении опухолей головного мозга. Потенциальные преимущества протонной терапии при лечении внутримозговых опухолей сосредоточены на снижении побочных эффектов, в частности когнитивной дисфункции, а также на потенциальную эскалацию дозы для радиорезистентных опухолей, таких как глиобластома и анапластические менингиомы, требующих подведения высоких доз для установления стабильного локального контроля опухоли и выживаемости с приемлемыми рисками. Протонное облучение позволяет достичь более конформного распределения дозы по сравнению с конформной 3-мерной ФЛТ и с лучевой терапией с модулированной интенсивностью (ЛТМИ), причем преимущество протонов становится еще более очевидным для больших опухолевых объемов. Распределение низких и средних доз облученного головного мозга обуславливает большое преимущество протонов перед фотонами, а также способствует использованию протонов у более молодых пациентов, снижая риск возникновения вторичных радиационно-индуцированных новообразований. Кроме того, ПЛТ может осуществляться в режиме стереотаксической радиохирургии (SCR) или фракционированной стереотаксической радиотерапии (SRT) с применением иммобилизационных приспособлений и систем точного наведения в мишень.

В работе [19] сообщается о 46 больных с частично резецированными или рецидивирующими менингиомами, пролеченных с 1988 по 1996 гг. комбинированным методом фотонной и протонной лучевой терапии в многопрофильном госпитале штата Массачусетс

(MGH). При среднем сроке наблюдения в 53 мес общая выживаемость за 5 и 10 лет составила 93 и 77 % соответственно, а безрецидивная выживаемость за 5 и 10 лет составила 100 и 88 % соответственно. У трех пациентов появились рецидивы опухоли через 61, 95 и 125 мес. У 17 % процентов пациентов развилась тяжелая отдаленная токсичность от ПЛТ, в том числе в виде офтальмологических, неврологических и отоларингологических осложнений.

В работе [20] при медиане наблюдения 40 мес контроль опухоли было отмечен для 89 % из 27 пациентов с менингиомами основания черепа большого размера (средний объем 43,7 см³), пролеченных методом стереотаксической ПЛТ. Постоянные неврологические нарушения были зарегистрированы у 3 пациентов.

В работе [21] сообщается о 51 больном с менингиомой основания черепа, пролеченных в период с 1994 по 2002 гг. комбинированной терапией фотонами и протонами в Институте Кюри в Орсе. При медиане наблюдения 25,4 мес 4-летний локальный контроль и общая выживаемость составили 98 и 100 % соответственно. Неврологическое улучшение наблюдали у 69 % пациентов, а стабилизацию – у 31 %.

Таким образом, сами по себе или в сочетании с фотонным облучением протоны эффективны для борьбы с менингиомами при показателях контроля опухоли и токсичности в диапазоне фотонной терапии. На основе дозиметрических преимуществ протонов, включая улучшение конформности и снижения интегральной дозы облучения нормальной ткани, фракционированное облучение протонами может быть рекомендовано для пациентов с большими и/или сложными формами менингиом и для более молодых пациентов, снижая тем самым в долгосрочной перспективе поздние лучевые реакции.

Итоги лечения 165 случаев аденомы гипофиза методом протонной терапии представлены в работе [23]. Эффективность лечения оценивались по трем признакам: положительная динамика по данным МРТ, снижение секреции соматотропного гормона и риск развития гипопитуитаризма. Наиболее часто использовалась методика SSSP в медианной дозе 20 Гр (ОБЭ), которая была применена у 92 % пациентов. При наблюдении за пациентами от 6 до 52 мес после лечения, 5-летний биохимический регресс варьировал от 38 до 75 %, в зависимости от типа гормональной секреции. Среднее время для получения полного ответа на лечение составило от 27 до 62 мес [22].

В литературе имеются данные о протонной терапии аденомы гипофиза как со схемами традиционного фракционирования с медианной дозой 54 Гр (ОБЭ) [23], так и с использованием SSSP-методики с медианной дозой 20 Гр [24].

В небольшой серии наблюдений из 22 пациентов, получавших протонное стереотаксическое облучение при стойко повышенном уровне соматотропного гормона, биохимическая ремиссия заболевания наблюдалась у 59 % пациентов. При этом медиана наблюдения

составила 6,3 года. Исследователи отмечают, что в случаях терапии фотонами время ожидания клинического ответа было долгим и составляло в среднем 42 мес [25].

Ольфакторная нейробластома (эстезионейробластома) – сравнительно редко встречающаяся опухоль, которая, как полагают, происходит из клеток нервного гребня. Эти опухоли часто рецидивируют и быстро ведут к летальному исходу. Метаанализ в работе [26] показал, что радиохирургия таких нейробластом является наиболее часто используемым терапевтическим подходом и достигает самых высоких показателей излечения. Из-за агрессивности самой опухоли и ее потенциала к местному рецидивированию зачастую используют эскалацию дозы облучения. Однако анатомическое расположение в непосредственной близости от критических структур головного мозга ограничивает лечебный потенциал метода. В связи с этим ПЛТ рассматривается радиационными онкологами как альтернативный вариант лечения при опухолях данного типа.

В статье [27] представлены результаты лечения 10 пациентов, которым была выполнена хирургическая резекция опухоли с последующей адьювантной ПЛТ. Показатели 5-летней и общей выживаемости составили 90 и 85,7 % соответственно. Результаты этого исследования недавно были дополнены новыми данными, полученными в результате клинического наблюдения за 22 пациентами с медианным сроком наблюдения 73 мес [28]. Пациентам первоначально выполнялась хирургическая операция с последующей адьювантной ПЛТ. В 5 случаях лечение комбинировали с химиотерапией. Медианная доза облучения составляла 66,5 Гр, вместе с тем, приблизительно 1/3 пациентов облучали фотонами с целью профилактики метастазирования в регионарные лимфоузлы. Исследователи сообщают о 5-летнем уровне общей выживаемости и безрецидивной выживаемости на уровнях 95,2 и 86,4 % соответственно.

В работе [29] авторы оценили клинические эффекты различных вмешательств для лечения артериовенозных мальформаций головного мозга (АВМ) у взрослых. Вмешательства включали нейрохирургическое удаление, стереотаксическую лучевую терапию/радиохирургию (с использованием GammaKnife, линейного ускорителя, протонного пучка или CyberKnife), эндоваскулярную эмболизацию и поэтапные комбинации этих вмешательств. Авторы подчеркивают, что не существует никаких данных по рандомизированным исследованиям с четкими клиническими результатами, где бы сравнивались различные интервенционные методы лечения АВМ головного мозга между собой или с традиционной терапией, что могло бы послужить руководством по интервенционному лечению АВМ головного мозга у взрослых.

В работе [30] оценивалась скорость облитерации и потенциальные побочные эффекты однофракционной стереотаксической радиохирургии протонным пучком

(PSRS) у пациентов с внутримозговыми АВМ. С 1991 по 2010 г. 248 пациентов с 254 мозговыми АВМ получали однофракционную PSRS в одной и той же клинике. Средний объем очага АВМ составил 3,5 см³, 23 % АВМ находились в критических/глубоких местах (базальные ганглии, таламус или ствол мозга), а наиболее распространенная доза составляла 15 Гр. При медианном периоде наблюдения в течение 35 месяцев облитерация наступила в 64,6 % случаев. Среднее время полной облитерации составляло 31 мес, а 5- и 10-летние кумулятивные частоты полной облитерации составляли 70 и 91 % соответственно. При одномерном анализе меньший объем мишени, меньший облучаемый объем, более высокая предписанная доза и более высокая максимальная доза были связаны с полной облитерацией. Глубокое/критическое расположение было ассоциировано со снижением вероятности облитерации. При многопараметрическом анализе критическое местоположение и меньший объем мишеней оставались связанными с полной облитерацией. Послеоперационное кровоизлияние произошло в 13 случаях (5-летняя совокупная заболеваемость 7 %) у всех пациентов с менее полной облитерацией. Три из этих событий были фатальными. Самым распространенным осложнением был апоплексический приступ. Авторы сообщили, что это – крупнейшая современная серия PSRS для мозговых АВМ. Они пришли к выводу, что PSRS может обеспечить высокую скорость облитерации с минимальной заболеваемостью. Послеоперационное кровотечение остается потенциально смертельным риском среди пациентов, которые еще не ответили на лечение.

Хордомы также являются разновидностью опухолей основания черепа, хотя и редкой, но локально агрессивной, и, как правило, не поддаются полной хирургической резекции. В этом случае послеоперационная ПЛТ является предпочтительным методом лечения. Для доброкачественных опухолей основания черепа, таких как аденомы гипофиза, краниофарингиомы и доброкачественные менингиомы, ПЛТ способна более эффективным образом сохранить оставшуюся нормальную паренхиму головного мозга, снизив риск возникновения радиационно-индуцированного вторичного злокачественного новообразования и опасных побочных когнитивных эффектов.

Протонная лучевая терапия в онкопедиатрии

Несмотря на значительный прогресс в технологии лучевой терапии, по-прежнему сохраняются опасения по поводу ранних (острых) и поздних побочных эффектов, связанных с лечением [31]. Эта проблема наиболее выражена в педиатрической когорте пациентов из-за продолжающегося развития органов и тканей и большей продолжительности жизни, включая воздействие радиации на рост, интеллектуальное развитие, функции эндокринной системы и развитие вторичного индуцированного рака. В связи с этим доза облучения на нормальные ткани для детей должна быть максимально уменьшена [32–36]. Преимущество ПЛТ заключается в снижении дозы на окружающие нор-

мальные ткани, что позволяет решать главные задачи в детской радиационной онкологии – существенно улучшить результаты лечения, снизив вероятность возникновения ранних и поздних лучевых реакций, увеличив тем самым показатели долгосрочной выживаемости и качества жизни пациента.

Дозиметрические и клинические исследования показали, что при лечении опухолей у детей, таких как медуллобластома, ретинобластома, костная саркома, саркома тазовой мягкой ткани и орбитальная рабдомиосаркома, с точки зрения снижения дозы и повреждения здоровых органов, ПЛТ имеет значительное преимущество по сравнению с ФЛТ [37, 38]. Было также установлено, что риск радиационного вторичного рака у детей с холангиокарциномой был существенно выше после ФЛТ по сравнению с интенсивной ПЛТ [39]. Установлено, что повышенный риск поражения коронарной артерии и клапанной дисфункции связан с облучением сердца при ФЛТ лимфомы Ходжкина [41, 42]. Таким образом, для снижения показателей заболеваемости и смертности, а также подавления болевого синдрома при лимфоме Ходжкина, ПЛТ может быть наиболее предпочтительным вариантом.

Поскольку доза облучения нормальной ткани у детей должна быть уменьшена в максимально возможной степени, ПЛТ считают оптимальным методом радиационного воздействия при педиатрическом раке [42].

Биологический эффект протонов и фотонов по существу близок, поэтому скорость контроля опухоли или самого лечения вряд ли отличаются между этими двумя методами. По причине того, что радиотерапия в лечении онкологических новообразований дает более широкие возможности, повышенное внимание в детской онкологии сфокусировано именно на токсических эффектах лечения, то есть на уменьшении нежелательных ранних и поздних побочных эффектов терапии. Для поздних эффектов ожидается, что уменьшение дозы и облучаемого объема снизит радиационные эффекты. Тем не менее, полное проявление поздних эффектов может возникнуть у детей и через 5–10 лет после лечения или даже позже [43].

С началом применения ПЛТ в США детская выживаемость с конца 1960-х гг. по настоящее время увеличилась с 30 до 70–80 % [44].

Рак предстательной железы

Дистанционная лучевая терапия 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, являющихся кандидатами для ФЛТ. Для многих из этих пациентов дистанционная лучевая терапия представляет собой очень эффективный вариант лечения с четко определенным профилем токсичности. Способность уничтожать локализованный рак простаты зависит от дозы облучения, которую необходимо подвести к предстательной железе. Эта доза часто ограничивается толе-

рантностью критических органов и тканей (прямой кишки, мочевого пузыря). Пациенты с раком предстательной железы были одними из первых для успешного клинического использования ЛТМИ еще в середине 1990-х гг. в США [45]. На основе современных методик обратного планирования, ЛТМИ позволила привести распределение дозы в соответствие объему опухоли, и, как следствие, снизить облучение здоровых окружающих тканей.

ПЛТ рака предстательной железы используется уже в течение нескольких десятилетий, и интерес общественности к ее использованию продолжает только расти. В литературе опубликовано много исследований, цель которых состояла в определении относительных дозиметрических преимуществ и недостатков методов фотонной ЛТМИ и 3-мерной конформной ПЛТ с учетом таких факторов неопределенности, как чувствительность к подвижности облучаемой мишени.

Первое описание использования протонов для облучения рака предстательной железы было опубликовано в 1979 г. при лечении 17 пациентов с локализованным раком простаты в многопрофильной больнице штата Массачусетс [46]. Лечение хорошо переносилось, и этот опыт помог заложить основу для дальнейшего изучения методов конформной ПЛТ, эскалации дозы, подводимой к простате, и минимизации токсичности, связанной с лечением.

ПЛТ рака простаты применяется в Университетском медицинском центре Лома Линда с 1991 г. За первые 5 лет было пролечено 911 больных аденокарциномой простаты как с помощью только протонов, так и в комбинации ПЛТ и ФЛТ. В июне 1999 г. был проведен первый анализ полученных клинических результатов. На тот момент данные были представлены информацией о 909 пациентах, медиана наблюдения за которыми составила 39 мес. Анализ полученных результатов показал отсутствие биохимического рецидива в течение 5 лет, а также клинических признаков прогрессирования заболевания. Пациенты сообщали об отсутствии биохимического рецидива при отсутствии повышения ПСА как минимум в течение 24 мес. Актуарная частота интестинальных осложнений 2-й степени составила 3,5 %. Среднее время появления симптомов поздних осложнений составило 26 мес [47, 48].

В докладе [49] были проанализированы многочисленные клинические исследования, опубликованные в период с 1983 по 2016 гг., в которых оценивалась эффективность и безопасность ПЛТ у пациентов с локализованным раком предстательной железы. В докладе авторы пришли к выводу, что ПЛТ в случае локализованного рака предстательной железы имеет потенциальные, но строго не доказанные преимущества, и что некоторые опубликованные данные свидетельствуют о том, что безопасность и результаты лечения, по меньшей мере, сопоставимы со стандартным лечением с использованием ФЛТ. Для пациентов с раком предстательной железы и отдаленными метастазами ПЛТ,

согласно опубликованным данным, также не имеет доказанной выгоды и улучшения результатов лечения.

В работе [50] проведено исследование 1327 мужчин с локализованным раком предстательной железы, получавших ПЛТ с визуальным контролем по рентгеновским изображениям в ходе курса лечения в одном и том же клиническом центре в период с 2006 по 2010 гг. 5-летняя выживаемость без прогрессии опухоли составила 99 % для пациентов с низким риском, 94 % – для промежуточного риска и 76 % – для пациентов с высоким риском. Авторы пришли к выводу, что ПЛТ обеспечивает отличный контроль над заболеванием с низкими показателями токсичности для мочеполовой системы. Однако, для реального сравнения ПЛТ с другими видами лучевой терапии необходимы большие перспективные сравнительные исследования с более длительным временем наблюдения.

В [51] сообщается о 5-летних клинических результатах испытаний ПЛТ с визуальным контролем по изображениям, проведенных также в одном клиническом учреждении. С августа 2006 г. по сентябрь 2007 г. пациенты с низким, средним и высоким риском ($n = 211$) были пролечены в одном из 3 перспективных исследований. Токсичность для желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, а также отсутствие биохимического и клинического прогрессирования заболевания оценивались по результатам лечения, составившими 99, 99 и 76 % за 5 лет для пациентов с низким, средним и высоким риском соответственно. Авторы пришли к выводу, что ПЛТ с управлением по рентгеновским изображениям является высокоэффективным и безопасным методом с минимальной токсичностью и положительными результатами лечения. Хотя результаты были очень благоприятными, необходимы дальнейшие наблюдения и более крупные исследовательские группы.

Ретроспективное исследование [52] содержит долгосрочные результаты лечения пациентов, получавших ПЛТ при локализованном раке предстательной железы с апреля 2001 г. по май 2014 г. в одном и том же клиническом учреждении. Всего в анализ было включено 1375 пациентов с первичными результатами, включая отсутствие биохимического рецидива и поздней токсичности для желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Последующие оценки проводились с интервалами каждые 3 мес в течение 5 лет и каждые 6 мес после, причем средняя продолжительность наблюдения составляла 70 мес. Показано, что 5-летняя выживаемость пациентов с низким, средним, высоким и очень высоким риском составила 99, 91, 86 и 66 % соответственно, как и в других опубликованных исследованиях [50, 51]. Авторы пришли к выводу, что ПЛТ является более благоприятным методом лучевой терапии с более низкой поздней мочеполовой токсичностью, чем ФЛТ. Возраст пациента был идентифицирован как прогностический фактор для поздней токсичности желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, что указывает на необходимость учета

возраста пациента при определении наиболее выгодного протокола лечения.

Хотя результаты ПЛТ в этом и других исследованиях благоприятны, в настоящее время продолжаются рандомизированные клинические испытания, где непосредственно сравниваются эффективность и токсичность ПЛТ и других методов лучевой терапии. В одном из них сравнивается ПЛТ с методом ЛТМИ при ранней стадии заболевания (ClinicalTrials.govId:NCT01617161), результаты которого будут иметь важное значение при определении роли протонной терапии в этой ситуации.

Клиническое применение протонной лучевой терапии в России

Применение ПЛТ для лечения рака в СССР началось еще в 1960-х гг. Россия вслед за США и Швецией стала третьей страной, где с 1968 г. для лечения злокачественных образований начали использовать пучки ускоренных протонов. Первые медицинские установки для протонной терапии были созданы на базе действующих ускорителей протонов в Дубне, Москве и Гатчине. Объединенный институт ядерных исследований (г. Дубна) явился пионером в этом направлении. Здесь на базе протонного синхротрона на энергию частиц 660 МэВ были созданы специально для медицинских применений протонный пучок на 200 МэВ и дополнительное оборудование для фиксации и юстировки положения пациента, дозиметрии пучка и другое вспомогательное оборудование, предназначенное для контроля облучения пациентов. На первом этапе этим пучком производились в основном облучение поверхностно расположенных опухолей. Позднее, в результате реконструкции, которая была в основном завершена к 1989 г., на базе этого ускорителя в ОИЯИ был создан многокабинный комплекс для лечения различных заболеваний, в том числе большеразмерных радиорезистентных и глубоко расположенных опухолей (в том числе рака пищевода и рака легкого). С 2002 г. в этом центре с помощью протонного облучения начали лечить пациентов с хордомами и хондросаркомами основания черепа. Подробное описание успехов медиков и физиков Дубны в лечении рака протонами приводятся в работах [53, 54].

Центр протонной терапии в ИТЭФ (Москва) начал работу немного позднее (1979 г.), чем центр в Дубне, но в нем получило лечение значительно большее количество пациентов (на 1990 г. 1945 пациентов, против 80 в ОИЯИ и 508 в ЛИЯФ, Гатчина). До 1990 г. Центр ИТЭФ являлся крупнейшим в мире, в нем проводили лечение рака лучевые терапевты из пяти ведущих клиник Москвы. К сожалению, в 2015 г. Центр был закрыт. Но за годы его существования было освоено лечение самого широкого в мире спектра облучаемых опухолей – опухоли глаза, внутричерепные опухоли, рак предстательной железы, рак шейки матки, рак молочной железы, костные и мягкотканые саркомы и пр. [55].

Протонный центр в ЛИЯФ до своего закрытия в 2016 г. проводил ПЛТ без применения пика Брэгга вследствие высокой начальной энергии ускоренных протонов («на пролет»), поэтому его достижения здесь не рассматриваются.

В 1990–2000-е гг. протонная терапия в России практически не развивалась. Сейчас прослеживается позитивная тенденция – за последние три года было введено в эксплуатацию три специализированных протонных центра, два из них (городская больница в г. Протвино и МРНЦ им. Цыба в г. Обнинске) снабжены комплексами протонной терапии отечественного производства, а третий (МИБС, Санкт-Петербург [56]) – комплексом компании Varian Medical Systems. В 2019 г. планируется запуск протонного центра в Димитровграде на базе ускорителя фирмы Ion Beam Applications (IBA). В МРНЦ и в Протвино пока проводится в основном лечение опухолей головы и шеи. Успехи лучевых терапевтов в этих центрах рассмотрены в работах [57–59].

Общий анализ состояния протонной лучевой терапии в России можно найти также в работах [60–62].

Заключение

Основное преимущество ПЛТ перед ФЛТ заключается в том, что эта технология позволяет резко снизить облучение здоровых органов и тканей и тем самым дает возможность повысить дозы в опухолях до уровней, недостижимых с помощью ФЛТ. Наравне с этим, уменьшение дозы на здоровые ткани приводит к улучшению переносимости комплексной химиолучевой терапии. Как следствие ожидается, что при использовании ПЛТ можно будет свести к минимуму перерывы между химиотерапией и лучевой терапией у пациентов, получающих комплексное лечение. Это обуславливает 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 тканях, включая вторичные радиационно-индуцированные злокачественные новообразования. Важность этого вопроса не может быть завышенной при рассмотрении облучения педиатрических больных и молодых пациентов.

Несмотря на потенциальную эффективность ПЛТ при лечении практически всех видов и локализаций опухолей, на данный момент только для меланомы глаза и некоторых опухолей основания черепа получены рандомизированные клинические подтверждения того, что протоны превосходят по своей эффективности 3-мерную конформную ФЛТ и ЛТМИ.

Следует отметить, что основное направление полемики по ПЛТ – это не ее клиническая эффективность, а, скорее, ее экономическая эффективность, которая с учетом качества последующей жизни пациента варьирует в зависимости от типа рака и количества пациентов, получивших лечение. Исследования показывают,

что ПЛТ, например, экономически эффективнее, чем ФЛТ, для педиатрической медуллобластомы, но не является экономически эффективной для рака молочной железы вообще, за исключением небольшой группы пациентов с высоким риском побочных эффектов на сердце [63]. В целом, при выборе соответствующей группы риска пациентов, протонная терапия рентабельна, однако трудно определить правильную группу, поскольку для этого необходимы долгосрочные исследования результатов лечения, а также наличие контрольной группы с назначением соответствующего варианта лечения.

Результаты многолетних исследований показали, что наиболее перспективными показаниями к применению ПЛТ являются, в первую очередь, радиорезистентные опухоли, такие как опухоли спинного мозга, опухоли, расположенные близко к критическим структурам. Для других локализаций клиническое превосходство еще должно быть продемонстрировано. Среди них:

- Опухоли с плохим ответом на обычную лучевую терапию, которые, как ожидается, лучше реагируют на более высокие дозы. Примеры: аденокарциномы предстательной железы и слюнных желез.
- Опухоли, для которых важно уменьшить общий объем облучаемой ткани. Примеры: педиатрические

опухоли, опухоли головы и шеи, грудная стенка послеоперационной молочной железы.

- 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 необходимы полное интегрирование этого направления ЛТ 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. Особое внимание следует уделить вопросам радиобиологии ПЛТ, уточнению относительной биологической эффективности протонов, совершенствованию новых технологий подведения дозы, уменьшению неопределенностей в определении пробегов, развитию «ошибко-устойчивых» алгоритмов оптимизации ПЛТ и разработке методов и приборов для высокоточной дозиметрии, в том числе и в варианте он-лайн.

Для цитирования: Самойлов А.С., Смирнова Ж.Ж., Климанов В.А., Яковлев В.В., Шулепова Л.И., Удалов Ю.Д. Основные направления клинического применения современной протонной лучевой терапии // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 2. С. 41–51.

DOI: 10.12737/article_5ca5faca81d911.03586886

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 2. P. 41–51

DOI: 10.12737/article_5ca5faca81d911.03586886

The Main Directions of Clinical Application of Modern Proton Therapy

A.S. Samoylov¹, Zh.Zh. Smirnova¹, V.A. Klimanov^{1,2}, V.V. Yakovlev³, L.I. Shulepova⁴, Yu.D. Udalov¹

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: vaklimanov@mail.ru;

2. National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia;

3. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia;

4. Federal High-Tech Center for Medical Radiology of Federal Medical Biological Agency, Dimitrovgrad, Russia

A.S. Samoylov – Director General, Dr. Sci. Med., Prof. RAS; Zh.Zh. Smirnova – Head of Medical Physics Laboratory;

V.A. Klimanov – Leading Researcher, Dr. Sci. (Phys-Math), Professor at NRNU MEPhI; V.V. Yakovlev – Dr. Sci. Med., Prof.;

L.I. Shulepova – Director General; Yu.D. Udalov – Deputy Director General, PhD Med.

Abstract

This paper analyzes the current state of clinical application of proton radiation therapy (PRT) for the treatment of cancer. In particular, the indications for the use of PRT for the treatment of specific pathologies, the results and condition of randomized clinical studies of PRT compared to photon radiation therapy (PhRT) are considered, the cost of PRT is compared with the cost of PhRT. The focus is on discussing the results of PRT using in advanced countries and Russia for the treatment of several common tumor sites. In the conclusion of the work, the ways of further improvement of radiobiology, dose delivering technology and dosimetric support of PRT are considered.

Key words: *proton therapy, oncology, medical indications, clinical results, randomized clinical trials*

Article received: 14.12.2018. Accepted for publication: 27.02.2019

REFERENCES

1. PTCOG. Particle Therapy Co-operative Group Website, September 2018. <https://www.ptcog.ch/>
2. Durante M, Paganetti H. Nuclear physics in particle therapy: a review. *Rep Prog Phys*. 2016;79:096702.
3. Peeters A, Grutters JP, Pijls-Johannesma M, et al. How costly is particle therapy? Cost analysis of external beam radiotherapy with carbon-ions, protons and photons. *Radiother Oncol*. 2010;95:45–53.
4. Allen AM, Pawlicki T, Dong L, et al. An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiother Oncol*. 2012;103(1):8–11.

5. Singh AD, Topham A. Survival rates with uveal melanoma in the United States: 1973–1997. *Ophthalmology*. 2003;110:962–5.
6. Seibel I, Cordini D, Rehak M, Hager A, Riechardt AI, Böker A, et al. Recurrence after primary proton beam therapy in uveal melanoma: risk factors, retreatment approaches and outcome. *Amer J Ophthalmol*. 2015;160(4):628–36. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.06.017
7. Damato B. Developments in the management of uveal melanoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2004;32:639–47.
8. Munzenrider JE, Verhey LJ, Gragoudas ES, et al. Conservative treatment of uveal melanoma: local recurrence after proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;17:493–8.

9. Munzenrider JE, Gragoudas ES, Seddon JM, et al. Conservative treatment of uveal melanoma: probability of eye retention after proton treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;15:553-8.
10. Gragoudas ES, Marie Lane A. Uveal melanoma: proton beam irradiation. *Ophthalmol Clin North Amer.* 2005;18:111-8. ix.
11. Dendale R, Lumbroso-Le Rouic L, Noel G, et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: results of Curie Institut-Orsay proton therapy center (ICPO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:780-7.
12. Courdi A, Caujolle JP, Grange JD, et al. Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:5-11.
13. Sakurai H, Ishikawa H and Okumura T: Proton beam therapy in Japan: Current and future status. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46:885-92.
14. Patel SH, Wang Z, Wong WW, Murad MH, Buckley CR, Mohammed K, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014;15:1027-38. DOI: 10.1016/S1470-2045(1014)70268-70262. Epub 2014 Jun 70226. [PubMed: 24980873].
15. Debus J, Hug EB, Liebsch NJ, O'Farrel D, Finkelstein D, Efrid J, Munzenrider JE. Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 39:967-75. PubMed: 9392533.
16. Fagundes MA, Hug EB, Liebsch NJ, Daly W, Efrid J, Munzenrider JE. Radiation therapy for chordomas of the base of skull and cervical spine: patterns of failure and outcome after relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;33:579-84. PubMed: 7558946.
17. Ares C, Hug EB, Lomax AJ, Bolsi A, Timmermann B, Rutz HP, et al. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:1111-8. DOI: 1110.1016/j.ijrobp.2008.1112.1055. Epub 2009 Apr 1120. [PubMed: 19386442].
18. Grosshans DR, Zhu XR, Melancon A, Allen PK, Poenisch F, Palmer M, et al. Spot scanning proton therapy for malignancies of the base of skull: treatment planning, acute toxicities, and preliminary clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90:540-6. DOI: 510.1016/j.ijrobp.2014.1007.1005. Epub 2014 Sep 1026. [PubMed: 25304948].
19. Wenkel E, Thornton AF, Finkelstein D, Adams J, Lyons S, De La Monte S, et al. Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 48:1363-70. [PubMed: 11121635].
20. Vernimmen F, Harris JK, Wilson JA, Melvill R, Smit BJ, Slabbert JP. Stereotactic proton beam therapy of skull base meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Jan 1;49 (1):99-105.
21. Noel G, Feuvret L, Calugaru V, Dhermain F, Mammar H, Haie-Meder C, et al. Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. One hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams. *Acta Oncol.* 2005; 44:700-708. [PubMed: 16227160].
22. Wattson D, Tanguturi SK, Spiegel DY, Niemierko A, Biller BM, Nachtigall LB, et al. Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Nov 1;90 (3):532-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.068.
23. Ronson B, Schulte RW, Han KP, Lored LN, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Feb 1;64 (2):425-34. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.07.978.
24. Petit J, Biller BM, Yock TI, Swearingen B, Coen JJ, Chapman P, et al. Proton stereotactic radiotherapy for persistent adrenocorticotropin producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;93 (2):393-9. DOI: 10.1210/jc.2007-1220.
25. Petit J, Biller BM, Coen JJ, Swearingen B, Ancukiewicz M, Bussiere M, et al. Proton stereotactic radiosurgery in management of persistent acromegaly. *Endocr Pract.* 2007 Nov-Dec;13 (7):726-34. DOI: 10.4158/EP.13.7.726.
26. Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol.* 2001 Nov;2(11):683-90. DOI: 10.1016/S1470-2045 (01)00558-7.
27. Nichols A, Chan AW, Curry WT, Barker FG, Deschler DG, Lin DT. Esthesioneuroblastoma: the Massachusetts eye and ear infirmary and Massachusetts General Hospital experience with craniofacial resection, proton beam radiation, and chemotherapy. *Skull Base.* 2008;18(5):327-37. DOI: 10.1055/s-2008-1076098.
28. Herr M, Sethi RK, Meier JC, Chambers KJ, Remenschneider A, Chan A, et al. Esthesioneuroblastoma: an update on the Massachusetts eye and ear infirmary and Massachusetts General Hospital experience with craniofacial resection, proton beam radiation, and chemotherapy. *J Neurol. Surg. B Skull Base.* 2014;75 (1):58-64. DOI: 10.1055/s-0033-1356493.
29. Ross J, Al-Shahi Salman R. Interventions for treating brain arteriovenous malformations in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jul 7;7:CD003436.
30. Hattangadi-Gluth JA, Chapman PH, Kim D, et al. Single-fraction proton beam stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Jun 1;89(2):338-46.
31. Johnstone PA, McMullen KP, Buchsbaum JC, Douglas JG, Helft P. Pediatric CSI: Are protons the only ethical approach? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87:228-30.
32. Sethi RV, Shih HA, Yeap BY, Mouw KW, Petersen R, Kim DY, et al. Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. *Cancer.* 2014;120:126-33.
33. Taddei PJ, Mirkovic D, Fontenot JD, Giebel A, Zheng Y, Kornguth D, et al. Stray radiation dose and second cancer risk for a pediatric patient receiving craniospinal irradiation with proton beams. *Phys Med Biol.* 2009;54:2259-75.
34. Merchant TE, Kiehna EN, Li C, Shukla H, Sengupta S, Xiong X, et al. Modeling radiation dosimetry to predict cognitive outcomes in pediatric patients with CNS embryonal tumors including medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:210-221.
35. Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:824-9.
36. Athar BS, Paganetti H. Comparison of second cancer risk due to out-of-field doses from 6-MV IMRT and proton therapy based on 6 pediatric patient treatment plans. *Radiother Oncol.* 2011;98:87-92.
37. Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, Riley BA, Mahajan A, Chang EL, et al. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: How do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:362-72.
38. Yock T, Schneider R, Friedmann A, Adams J, Fullerton B, Tarbell N. Proton radiotherapy for orbital rhabdomyosarcoma: Clinical outcome and a dosimetric comparison with photons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63: 1161-8.
39. Mu X, Björk-Eriksson T, Nill S, Oelfke U, Johansson KA, Gagliardi G, et al. Does electron and proton therapy reduce the risk of radiation induced cancer after spinal irradiation for childhood medulloblastoma? A comparative treatment planning study. *Acta Oncol* 2005;44:554-62.
40. Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, Vagelos RH, Lee BK, Mariscal CS, et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2007;25:43-9.
41. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA.* 2003;290:2831-7.
42. Foote RL, Stafford SL, Petersen IA, Pulido JS, Clarke MJ, Schild SE, et al. The clinical case for proton beam therapy. *Radiat Oncol.* 2012;7:174.
43. Vernimmen, et al. Stereotactic proton beam therapy of skull base meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(1):99-105.

44. Cotter SE, McBride SM, Yock TI. Proton radiotherapy for solid tumors of childhood. *Technology Cancer Research Treatment*. 2012;11(3):267-78.
 45. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(1):1-7.
 46. Shipley WU, et al. Proton radiation as boost therapy for localized prostatic carcinoma. *JAMA*. 1979;241(18):19120-5.
 47. Slater J, Yonemoto LT, Rossi CJ Jr, Reyes-Molyneux NJ, Bush DA, Antoine JE, et al. Conformal proton therapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Sep 1;42 (2):299-304.
 48. Slater J, Rossi CJ Jr, Yonemoto LT, Bush DA, Jabola BR, Levy RP, et al. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jun 1;59 (2):348-52. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.10.011.
 49. Hayes, Inc. Hayes Directory. Proton beam therapy for prostate cancer. Lansdale, PA: Hayes, Inc.; June 2016. Updated May 2017.
 50. Bryant C, Smith TL, Henderson RH, et al. Five-Year biochemical results, toxicity, and patient-reported quality of life after delivery of dose-escalated image guided proton therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 May 1;95(1):422-34.
 51. Mendenhall NP, Hoppe BS, Nichols RC, et al. Five-year outcomes from 3 prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Mar 1;88(3):596-602.
 52. Takagi M, Demizu Y, Terashima K, et al. Long-term outcomes in patients treated with proton therapy for localized prostate cancer. *Cancer Med*. 2017 Oct;6(10):2234-43.
 53. Mitsyn GV, Ol'shevskii AG, Syresin EM. Proton therapy today and tomorrow. *Weekly «Dubna»*. 2008;32:11-6. Available at: <http://nuclphys.sinp.msu.ru/mirrors/m025.htm>. (Russian).
 54. Agapov AV, Gaevsky VN, Kizhaev EV, et al. Experience of Proton Radiotherapy at the Joint Institute for Nuclear Research, Dubna. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(2):61-9. (Russian).
 55. <http://www.itep.ru/about/70/files/Itep70-horoshkov.pdf>
 56. S.Berezin Medical Institute, Proton Therapy Center <https://protherapy.ru>.
 57. Gulidov IA, Mardynski YuS, Balakin VE, et al. New opportunities for proton therapy in Russia. *Problems of Oncology*. 2016;62(5):570-2.
 58. Kaprin AD, Galkin VN, Zhavoronkov LP, et al. Synthesis of fundamental and applied research in the basis for ensuring a high level of scientific results and their introduction into medical practice. *Radiation and Risk*. 2017;26(2):26-40. (Russian).
 59. Medvedeva KE, Gulidov IA, Mardynsky YuS, et al. Proton therapy for re-irradiation of recurrent gliomas. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(2):70-4. (Russian).
 60. Klimanov VA, Zabelin MV, Galyautdinova ZhZh. Proton radiation therapy: current state and prospects. *Medical physics* 2017(3):89-121. (Russian).
 61. Zabelin MV, Klimanov VA, Galyautdinova ZhZh, et al. Proton Radiation Therapy: Clinical Application Opportunities and Research Prospects. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2018;5(1):82-95.
 62. Klimanov VA, Samoylov AS, Udalov YuD, et al. Physics of Proton Therapy Treatment Planning. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(2):23-32.
 63. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jönsson B, Glimelius B. Protontherapy of cancer: potential clinical advantages and cost-effectiveness. *Acta Oncol*. 2005;44(8):850-61
- For citation:** Samoylov AS, Smirnova ZhZh, Klimanov VA, Yakovlev VV, Shulepova LI, Udalov YuD. The Main Directions of Clinical Application of Modern Proton Therapy. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(2):41-51. (Russian).
- DOI: 10.12737/article_5ca5faca81d911.03586886

В.С. Хорошков**ИСТОРИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт теоретической и экспериментальной физики им. А.И. Алиханова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». Москва. E-mail: Khoroshkov@itep.ru.

В.С. Хорошков – начальник отдела, д.т.н.

Реферат

Цель: Представление истории, статуса и перспектив развития протонной лучевой терапии.

Материал и методы: Представлены обоснования, в т.ч. клинически доказанные, высокой эффективности протонной лучевой терапии (ПЛТ). Изложена история развития ПЛТ, ее быстрое внедрение в мировую клиническую практику, кардинальное расширение сферы использования и прогноз развития. Показан вклад российских исследователей в проблему и критическое отставание российского здравоохранения от общемировых тенденций использования и развития ПЛТ.

Результаты: Выполнен анализ состояния ПЛТ в мире и в России и представлены возможные пути оснащения российского здравоохранения средствами ПЛТ.

Заключение: Российское здравоохранение со временем, несомненно, будет оснащено средствами ПЛТ либо зарубежного, либо отечественного производства, причем последний вариант предпочтительней.

Ключевые слова: протонная лучевая терапия, лучевая установка, циклотрон, синхротрон, гантри, кривая Брэгга, злокачественное новообразование, локальный контроль опухоли

Поступила: 01.02. 2019. Принята к публикации: 27.02.2019

Введение

Вся история протонной лучевой терапии (ПЛТ) делится на два этапа: первый экспериментальный (1954–1990 гг.) и второй – начавшийся с 1990 г. этап быстрого внедрения ПЛТ в практическое здравоохранение. Первый больной был облучен протонами в 1954 г. в Беркли в США. Россия была третьей страной, где с 1968 г. после США и Швеции начались клинические исследования в этой области. В прошлом году минуло 50 лет с момента облучения протонным пучком первого больного в России. Вклад российских ученых в протонную терапию, особенно на первом экспериментальном этапе исследований, неоспоримо велик. Пионерам протонной лучевой терапии – выдающимся российским клиницистам, радиобиологам и физикам посвящается эта статья. Вот их имена: Н.Н. Блохин, А.И. Рудерман, В.П. Джелепов, И.Я. Померанчук, А.И. Алиханов, Л.Л. Гольдин, К.К. Оносовский, Б.А. Коннов, Дж.Л. Карлин, О.В. Савченко, М.И. Вайнберг, В.Н. Киселева, Г.В. Макарова, Е.И. Минакова, Е.И. Марова, Г.Д. Монзуль, А.Ф. Бровкина, Г.Д. Зарубей, Б.В. Астрахан, Т.Г. Ратнер, М.Ф. Ломанов, С.П. Ярмоненко, А.А. Вайнсон.

Предпосылки использования пучков протонов в лучевой терапии

Впервые достоинства пучков ускоренных протонов при их использовании в дистанционной лучевой терапии были сформулированы Робертом Вильсоном в 1946 г. [1] и сводились к трем особенностям взаимодействия тяжелых заряженных частиц с веществом:

- заметному возрастанию линейных потерь энергии (ЛПЭ) частиц и, соответственно, поглощенной дозы к концу их пробега в веществе (рис. 1);
- полной остановке всех частиц монохроматического пучка на одной и той же глубине и жесткой связи места остановки с энергией пучка (рис. 1);
- слабому боковому рассеянию частиц в веществе.

Эти особенности при облучении больного позволяют заметно уменьшить поглощенную дозу в транзитных (по пути к опухоли) тканях, практически исключить

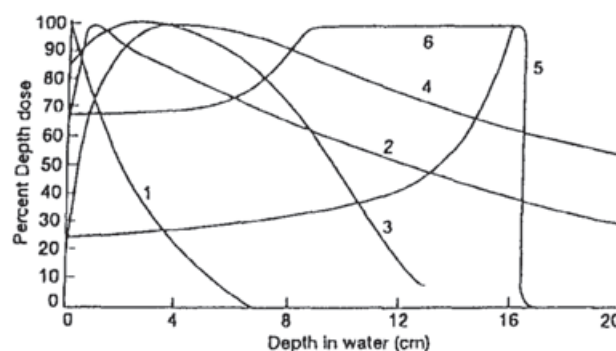


Рис. 1. Глубинные дозные распределения различных типов излучения: 1 – рентгеновское излучение, $E = 140$ кэВ; 2 – гамма-излучение ^{60}Co , $E = 1,17$ кэВ и $E = 1,33$ кэВ; 3 – пучок электронов, $E = 25$ МэВ; 4 – тормозное гамма-излучение, $E = 25$ МэВ; 5 – монохроматический протонный пучок, $E = 160$ МэВ (кривая Брэгга); 6 – модифицированная кривая Брэгга, энергетический спектр модифицирован для облучения мишени протяженностью по глубине от 9 до 16 см

облучение здоровых тканей сбоку от опухоли и, правильно выбрав энергию частиц, равномерно облучить опухоль во всем ее объеме и полностью исключить облучение здоровых тканей за опухолью. Все это, в конечном итоге, дает возможность примерно вдвое по сравнению с гамма- и электронным облучением уменьшить дозу в здоровых тканях и организме в целом, которая всегда лимитирует дозу в опухоли. Поэтому уменьшение дозы на здоровые ткани позволяет заметно поднять дозу в опухоли без риска увеличения частоты и степени тяжести постлучевых реакций и осложнений. Повышение дозы в опухоли обеспечивает соответствующее повышение шансов ее резорбции (повышение вероятности локального контроля опухоли). Кроме того, высокие краевые градиенты дозного распределения позволяют облучать опухоли, в т.ч. малых размеров, расположенные вплотную к критическим органам и структурам. Резкий обрыв дозного распределения на задней и боковых границах мишени открывал новую нишу применения лучевой терапии – облучение опухолей центральной и периферической нервной системы, опухолей глаза и т.п.

Экспериментальный этап развития ПЛТ

Статистически достоверные клинические доказательства открывшихся возможностей были накоплены к середине 1980-х гг. Исследования в 1954–1990 гг. велись клиницистами в 10 экспериментальных центрах ПЛТ в физических институтах на ускорителях, созданных для экспериментальной физики. Там же создавались и отрабатывались новые поколения необходимых технических средств для ПЛТ, медицинские технологии (методики, протоколы), средства дозиметрии, специфические информационные технологии и программное обеспечение и т.п. [2]. Фронт работ и полученные в России в этот период результаты были наиболее масштабны [3, 4]. Достаточно сказать, что из 10 работавших в мире экспериментальных центров три были российскими. Они были сооружены в: Объединенном институте ядерных исследований, ОИЯИ, Дубна; Институте теоретической и экспериментальной физики, ИТЭФ, Москва; Ленинградском институте ядерной физики, ЛИЯФ, С.-Петербург. Из 8678 больных, получивших ПЛТ во всем мире к 1990 г., почти одна треть – 2533 больных – были пролечены в России [5]. Уже в эти годы ниша использования ПЛТ в России была заметно шире, чем в других регионах мира, где осуществлялась ПЛТ больных только с внутричерепными злокачественными новообразованиями (ЗН) и с опухолями глаза. В России, наряду с лечением больных с этими патологиями, проводилось лечение достоверно значимых групп больных раком молочной и предстательной желез, шейки матки, гортани, пищевода, легкого. Результативно отрабатывались технологии ПЛТ больных с этими локализациями опухолей в разных стадиях заболеваний.

Особо весомым в этот период оказались исследования, которые были выполнены в Центре ПЛТ ИТЭФ шестью крупнейшими клиниками г. Москвы, работавшими в теснейшем контакте с инженерами и физиками ИТЭФ: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, МНИИ ГВ им. Гельмгольца, НМИЦ нейрохирургии им. академи-

ка Н.Н. Бурденко, НМИЦ эндокринологии МЗ, РНЦРР, МГОБ № 62. В те годы экспериментальный Центр ПЛТ ИТЭФ был крупнейшим в мире. Клинические работы велись в трех процедурных кабинетах, оснащенных четырьмя специализированными (для разных локализаций опухолей) лучевыми установками; две из них показаны на рис. 2 и 3. В других экспериментальных центрах ПЛТ, в т.ч. и в России (рис. 4, 5) работали на одной, очень редко – на двух установках. Вовлечение в исследования в Центре ПЛТ ИТЭФ шести клиник также было абсолютно нетипичным: обычно в каждом из центров работали врачи из одной клиники. В результате к 1990 г. почти четверть мирового клинического опыта было аккумулировано московскими клиниками, работавшими в Центре ПЛТ ИТЭФ (1945 пролеченных больных), а спектр локализаций облучаемых здесь опухолей был заметно шире, чем в остальных девяти центрах. Клинический опыт, накопленный в России к настоящему времени (7 тыс. больных, в т.ч. в ИТЭФ – 4500 больных), даже сегодня, когда в мире работает более 70 крупных клинических центров ПЛТ, составляет 5 % от общемирового.

Накопленные во всем мире к середине 1980-х гг. позитивные клинические результаты ПЛТ ограниченного контингента больных (75 % больных облучались по поводу злокачественных новообразований глаза, орбиты и внутричерепных опухолей и патологий) подтвердили ожидания и явились побудительной причиной переноса работ из экспериментальных центров ПЛТ в клиники. В то же время была констатирована несостоятельность ряда принципиально важных организационных подходов, технических и технологических решений. Была выявлена невозможность лечения сколько-либо значимых потоков больных в центрах ПЛТ, размещенных в физических институтах – в 10 центрах было облучено менее 9 тыс. больных за 25 лет. Была показана ограниченность сферы эффективного использования горизонтального мононаправленного пучка. Эта технология, исключающая возможность ротации источ-



Рис. 2. Центр ПЛТ ИТЭФ. Лучевая установка для облучения внутричерепных злокачественных новообразований на горизонтальном мононаправленном пучке в положении больного лежа



Рис. 3. Центр ПЛТ ИТЭФ. Облучение больного с опухолью орбиты в положении сидя на горизонтальном мононаправленном пучке



Рис. 4. Центр ПЛТ ОИЯИ. Подготовка к облучению больного с внутричерепным злокачественным новообразованием в положении сидя на мононаправленном горизонтальном пучке



Рис. 5. Центр ПЛТ ПИЯФ. Подготовка к облучению больного с внутричерепным злокачественным новообразованием в положении лежа на мононаправленном горизонтальном пучке

ника вокруг лежащего пациента и заставляющая для многопольного облучения поворачивать больного под пучком, оказалась неприемлемой для терапии основной массы онкологических больных. Более того, перемещения больного во время облучения нередко приводили к смещению мишени относительно дозного распределения и к недооблучению мишени, продолженному росту опухоли, рецидивам, постлучевым осложнениям. Была продемонстрирована невозможность прецизионного и конформного облучения больных в положении сидя (за исключением больных с опухолями глаза и орбиты). Следует отметить, что перечисленные методы и технические решения в традиционной лучевой терапии уже не применялись с середины XX века. Попытки ревизии в ПЛТ (а они длились 35 лет) уже устоявшихся принципов традиционной лучевой терапии оказались неудачными. Все перечисленные подходы и технические решения были отвергнуты мировым сообществом и с 1990 г. практически нигде не воспроизводились. Стали ясны необходимость переноса клинической работы в крупные онкологические или многопрофильные госпитали, обязательность применения специализированных медицинских протонных ускорителей, необходимость использования в подавляющем большинстве случаев (до 95 % больных) систем многопольного облучения с ротацией протонного пучка вокруг лежащего больного (гантри), обязательность применения всей богатейшей инфраструктуры лучевых отделений для предлучевой

подготовки больных – топометрия, планирование облучения, специализированное программное обеспечение и информационные технологии. Необходимо отметить, что именно создание гантри (рис. 6а, 7), без которого с 1990 г. клинические центры ПЛТ практически не сооружаются, обеспечило кардинальное расширение сферы применения ПЛТ. Протонное облучение 95 % больных осуществляется сегодня на этих установках.

Подводя итог, можно сформулировать основные требования, выполняемые с 1990 г. при создании клинических центров ПЛТ. Именно их соблюдение обеспечивает высокие клинические результаты ПЛТ и постоянное расширение сферы ее использования. Эти требования были впервые обобщены в 1998 г. и представлены в рекомендательном докладе МАГАТЭ [6] (кстати сказать, из шести экспертов, привлеченных МАГАТЭ к написанию этого доклада, двое были из России, ИТЭФ), и при сооружении клинических центров ПЛТ неукоснительно соблюдаются по настоящее время.

- Энергия внешнего пучка медицинских протонных ускорителей составляет от 220 до 250 МэВ, поток – $2-5 \cdot 10^{10}$ протонов в секунду (~ 8 нА) [7, 8], что обеспечивает облучение ЗН, залегающих на любой глубине тела, и время облучения за одну фракцию даже крупных (литры) ЗН за 3–4 мин.
- Для многопольного облучения более 95 % больных используется установка гантри, без них современные центры ПЛТ не сооружаются; пучки с

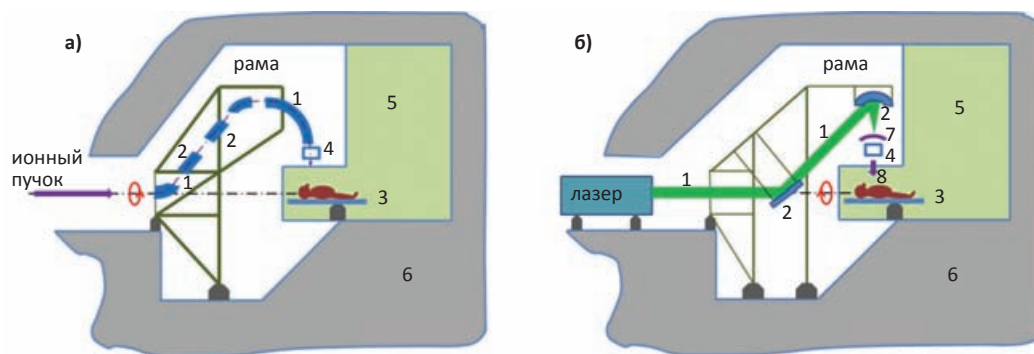


Рис. 6. Классическая схема гантри и ее оптический аналог с лазерным ускорителем. В обоих вариантах рама с размещенными на ней элементами может поворачиваться на $\pm 180^\circ$. (а) Классическая схема гантри: (1) поворотные магниты, (2) квадрупольные линзы, (3) позиционер, (4) система формирования дозного распределения и мониторинга дозы, (5) процедурная комната, (6) бетонная защита. (б) Лазерный ускоритель и оптическая схема гантри: (1) лазерный луч, (2) оптическая система транспортировки и фокусировки лазерного импульса, (3) позиционер, (4) система формирования дозного распределения и мониторинга дозы, (5) процедурная комната, (6) бетонная защита, (7) мишень – генератор протонов, (8) протонный пучок

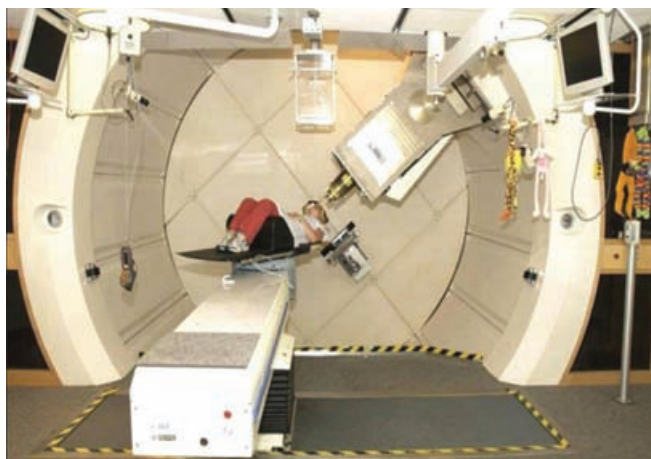


Рис. 7. Гантри со стороны процедурного помещения (пояснения в тексте)

фиксированным направлением практически не используются. На горизонтальных мононаправленных протонных пучках в положении пациента сидя выполняется ПЛТ лишь онкоофтальмологических больных (~1–2 % от всей структуры онкологической заболеваемости).

- На установке гантри больной жестко фиксируется в положении лежа, какие-либо движения тела больного под пучком исключены, что обеспечивает стабильность синтопии (взаиморасположения) органов, структур, ЗН в теле больного.
- Гантри обеспечивает облучение неподвижно лежащего больного с любых направлений – копланарно (излучение направлено перпендикулярно продольной оси тела) и некопланарно.
- Для точного позиционирования больного (правильного совмещения облучаемой мишени и дозного распределения) комплексно используется рентгеновская, лазерная, ТВ-аппаратура.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что для конвенциональной лучевой терапии изложенные требования выполняются уже с середины прошлого века. Как отмечалось, 35-летние (1954–1990 гг.) попытки обойти эти требования, упростить и удешевить технику ПЛТ окончились неудачей и их вряд ли стоит повторять. Лишь уравнивание функциональных возможностей протонных лучевых установок с установками конвенциональной лучевой терапии позволило после 1990 г. кардинально

расширить сферу использования ПЛТ с 2–3 % до 10–15 % от всей структуры онкологической заболеваемости. Процесс дальнейшего расширения сферы применения ПЛТ и сегодня является основным направлением ее развития – все технические предпосылки для этого уже созданы.

Внедрение ПЛТ в клиническую практику

Первый клинический центр ПЛТ был сооружен и в 1990 г. введен в эксплуатацию в многопрофильном госпитале города Лома-Линда в США [9]. В основу его сооружения лег опыт, в т.ч. клинический, накопленный к этому моменту в США и России – 50 и 30 % больных соответственно. 1990 г. оказался поворотным для ПЛТ. Началось быстрое внедрение ПЛТ в практическое здравоохранение развитых стран мира. С этого момента активно сооружаются крупные (на поток больных 1 тыс. и более в год) клинические центры ПЛТ. Они базируются на специализированных медицинских ускорителях – синхротронах и циклотронах – с энергией пучка 220–250 МэВ и потоком $2\text{--}5 \cdot 10^{10}$ протонов в секунду [7, 8]. Каждый оснащается 3–5 процедурными кабинетами гантри для многопольного облучения ротируемым пучком широкого спектра опухолей. Сегодня в мире эксплуатируется более 70 подобных центров. Более четырех десятков центров сооружается или решения об их сооружении уже приняты [10]. Как уже отмечалось, наиболее важным техническим достижением явилось создание системы ротации протонного пучка – гантри (рис. 6а). На рис. 7 представлено фото процедурной кабины гантри. В правом верхнем углу видна оконечная часть системы, подводящей пучок к больному с любых направлений. Стол с больным размещен на механической роботизированной руке, может перемещаться вертикально и занимать в горизонтальной плоскости любые положения. Какие-либо наклоны стола, как правило, исключены во избежание изменения синтопии органов, структур тела и облучаемой мишени. Процедурная оснащена всеми необходимыми системами прецизионного позиционирования (лазерными, рентгеновскими, ТВ) и дистанционного контроля положения тела больного. Подобное оснащение гантри уравнило функциональные возможности протонного облучения с возможностями конвенционального облучения и обеспечило прорыв ПЛТ в «большую» онкологию – позволило облучать опухоли любых размеров, геометрии

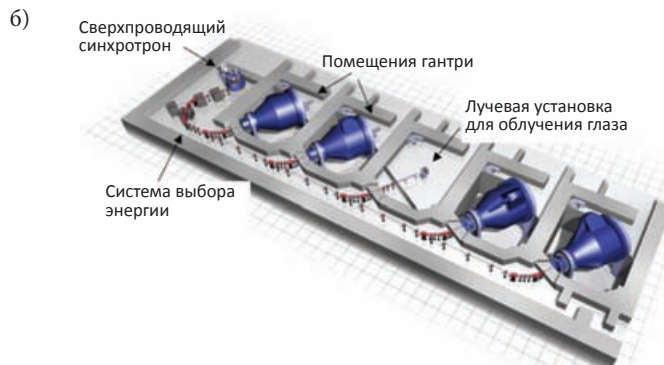


Рис. 8. (а) Макет первого в мире многокабинного центра ПЛТ в г. Лома-Линда, США, введен в эксплуатацию в 1990 г.

(б) Макет центра ПЛТ Рикнера; г. Мюнхен, Германия, введен в эксплуатацию в 2006 г. Площади, занимаемые ускорителем, каналами транспортировки пучка, каньонами с лучевыми установками (без инфраструктуры), около 2500 м² в каждом центре

и локализаций. Макеты двух центров представлены на рис. 8.

Несмотря на большой вес (60–100 т), большие габариты (~12×12×10 м) и высокую стоимость гантри, в настоящее время функционирует всего три центра ПЛТ (из более 70 действующих за рубежом) без этого устройства [10]. В этих трех центрах используются пучки с фиксированной в пространстве осью, подводимые к больному с трех направлений – горизонтально, вертикально и под углом 45°. Системы оказались ненамного дешевле, нежели гантри, не менее громоздкими, значительно менее удобными и менее универсальными в применении, и поэтому более не воспроизводятся.

Перенос ПЛТ в клиники и новые технические средства и технологии привели к радикальному расширению сферы ее применения. В отличие от экспериментального периода развития ПЛТ в 1954–1990 гг., когда в основном облучались ЗН глаза, орбиты и внутричерепные опухоли (2–3 % от всей структуры онкологической заболеваемости), сегодня ПЛТ показана, по разным оценкам, 10–15 % онкологических больных. Причем более высокие клинические результаты по сравнению с гамма- и электронным облучением достигнуты при ПЛТ больных со ЗН, занимающими в структуре онкологической заболеваемости высокие рейтинговые позиции – рак предстательной и молочной желез, рак легкого, ЗН абдоминальной области и т.п.

Заметно улучшены результаты ПЛТ больных со ЗН глаза и орбиты и с внутричерепными опухолями, технология облучения которых была сравнительно широко апробирована в экспериментальный период. Локального контроля опухолей у больных с внутриглазными злокачественными новообразованиями удается достигать в 98 % случаев, причем у более чем половины больных сохраняется зрительная функция. Не менее впечатляющие результаты получены при лечении внутричерепных ЗН. В [11] суммированы результаты ПЛТ 1068 больных с различными внутричерепными ЗН – глиома, глиобластома, хордома, хондросаркома, менингиома и т.п. Анализ проведен на основе 19 публикаций 1999–2012 гг., представленных из различных клинических центров ПЛТ. На значительном массиве больных показано, что локальный контроль опухоли (полная или частичная резорбция опухоли и/или стабилизация процесса) достигается у больных с внутричерепными ЗН, по крайней мере, не менее чем в 80–85 % случаев.

По прогнозу, в 2032 г. в мире будет работать не менее 300 клинических центров протонной терапии [12]. Центры сооружаются, в основном, в развитых странах Северной Америки, Европы, Юго-Восточной Азии. Легко показать, что таким образом потребность населения этих стран (один центр на 5–10 млн человек) в протонной лучевой терапии будет обеспечена.

Следует отметить два интересных инновационных направления развития технических средств ПЛТ. Как отмечалось выше, вплоть до последнего времени во всем мире крупные центры ПЛТ (один ускоритель, 3–5 лучевых установок, годовой поток – тысяча и более больных) сооружались в больших онкологических или многопрофильных госпиталях. Существует очень большая «рыночная ниша» в малых и средних,

в основном частных, хорошо оснащенных госпиталях, нуждающихся лишь в одной протонной лучевой установке на поток 250–300 больных в год. Долгие годы сооружение такого рода компактных центров (комплексов) ПЛТ небезосновательно представлялось крайне невыгодным. Так, уменьшение числа лучевых установок с четырех до одной уменьшает поток больных в четыре раза, при этом стоимость сооружения и оборудования падает лишь вдвое, поскольку высокая цена ускорителя и инфраструктуры практически остается неизменной [6]. Тем не менее, спрос рождает предложение, идет постоянный процесс совершенствования техники и снижения ее стоимости. Сегодня на рынке появились комплексы ПЛТ (рис. 9), состоящие из одного ускорителя с одной лучевой установкой для ротационного облучения больного [13, 14]. Эти комплексы пока еще не лишены некоторых недостатков, главный из которых невозможность ротации протонного пучка на $\pm 180^\circ$ вокруг лежащего больного. Угол ротации пучка из-за стремления уменьшить габариты комплексов ограничен и составляет ± 90 – 100° . Вероятно, великоват нейтронный фон на установке Mevion, т.к. торможение пучка до нужной энергии (опять-таки из-за малых габаритов комплекса) происходит близко к больному, а именно на тормозителе пучка генерируется основная масса нейтронов. Скорее всего, в ближайшие годы эти недостатки будут изжиты. Эскизная проработка подобного комплекса выполнена в ИТЭФ и проходит процедуру патентования.

Вторая интересная тенденция – использование новых методов ускорения с целью уменьшения габаритов ускорителей и лучевых установок и соответствующего снижения капитальных затрат и стоимости лечения. В частности, в мире ведутся активные исследования по созданию ускорителей на сверхпроводящих магнитах и так называемых лазерных ускорителей протонов в качестве базовых для центров ПЛТ. Упрощенно схема лазерного ускорителя выглядит следующим образом. Мощный лазерный импульс бьет по водородосодержащей мишени и выбивает из нее по направлению вперед множество электронов. Организованный таким образом объемный отрицательный заряд впереди мишени вытягивает из нее протоны и ускоряет их своим полем. Где главная изюминка использования такого ускорителя для ПЛТ? Дело в том, что, как отмечалось, наиболее громоздким (диаметр 12 м, длина 10 м) и тяжелым (60 и более тонн) элементом центра ПЛТ является лучевая установка для ротационного облучения лежащего пациента – гантри (рис. 6а). Конструкция, осуществляющая транспортировку и точный поворот протонного пучка в диапазоне $\pm 180^\circ$, обходится слишком дорого: цена двух гантри примерно равна цене ускорителя. Тем не менее, именно установка гантри обеспечила с 1990 г. кардинальное расширение сферы использования ПЛТ и именно на этих установках ведется ПЛТ 90–95 % больных. В обсуждаемом варианте (использование лазерного ускорителя) вместо тяжелой электромагнитной системы транспортировки и поворота протонного пучка предлагается использовать легкую и поэтому сравнительно дешевую конструкцию (поворотную раму) с отражателями, чтобы транспортировать и поворачивать

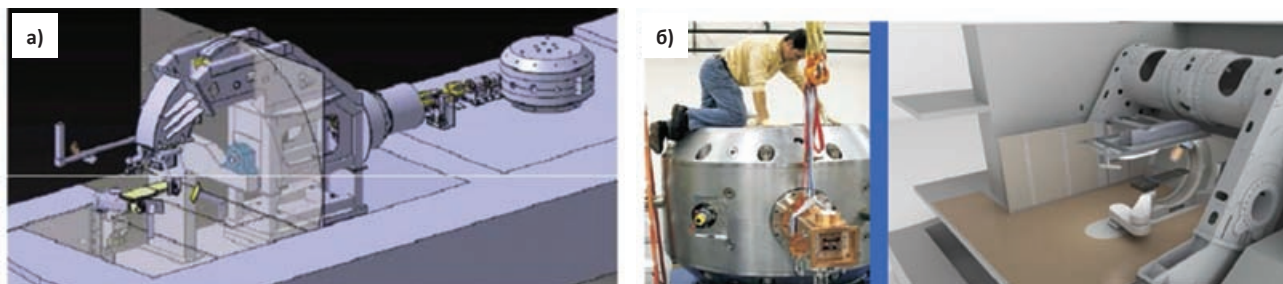


Рис. 9. Макеты однокабинных комплексов ПЛТ. (а) Однокабинный комплекс ProteusOne компании Ion Beam Application, IBA. Справа – ускоритель, слева гантри. Длина установки 24 м.
(б) Слева – малогабаритный циклотрон на сверхпроводящем магните. Справа – комплекс S250 компании Mevion Medical System. Малогабаритный циклотрон размещен на качающейся П-образной раме над столом с больным

лазерный луч, а протоны генерировать за 2,5–3 м до больного. В этом зазоре между мишенью-генератором протонов и больным размещаются системы формирования распределения дозы, монитор дозы и т.п. (рис. 6б).

В мире во многих лабораториях ведутся активные исследования по решению трех задач, стоящих на пути подобного применения лазерных ускорителей в ПЛТ:

- Достижение необходимой энергии протонного пучка 200–230 МэВ, – пока пройден рубеж в 100 МэВ.
- Получение необходимого для ПЛТ монохроматического пучка; к сожалению, пучок протонов лазерного ускорителя по природе своей имеет широкий энергетический спектр.
- Увеличение пока еще невысокой частоты посылок лазерного импульса высокой мощности и, соответственно, частоты посылок импульса протонов; это, пожалуй, является одной из самых сложных проблем.

Прорыв в этих направлениях может кардинально удешевить центры ПЛТ. Кстати сказать, идея использования лазерных ускорителей в ПЛТ была впервые предложена российскими исследователями [15, 16].

Обсуждая тенденции развития ПЛТ, нельзя не рассказать о главной дискуссионной общемировой площадке, где обсуждаются все проблемы ПЛТ – ежегодной конференции Particle Therapy Cooperative Group, RTCOG (Объединенная группа корпускулярной терапии). RTCOG был образован в начале 1980-х гг. группой специалистов из США, России, Японии. Это произошло после первой большой (примерно 200 участников) международной конференции по ПЛТ, организованной в СССР [2]. Сегодня конференции RTCOG происходят ежегодно в разных городах мира, собирают более 1 тыс. участников, представляющих сотни докладов. Именно здесь генерируются новые идеи, представляются результаты, обсуждаются достижения, неудачи, проблемы ПЛТ.

ПЛТ – молодая наука. Она примерно вдвое моложе дистанционной лучевой терапии, начало которой следует отнести к 1898 г. Тогда впервые X-лучами (именно так до конца своей жизни великий Вильгельм Конрад Рентген именовал свое эпохальное открытие, не признавая уже принятого всем миром термина – рентгеновское излучение) была успешно облучена доброкачественная опухоль у девочки. ПЛТ энергично развивается, трансформируется, агрессивно (другого слова не подобрать) расширяет сферу своего использования в лучевом лечении.

Рамки статьи не позволяют изложить все новые поисковые исследования, проекты, идеи, обсуждаемые на RTCOG. Часть из них тесно переплетается с проблемами конвенциональной лучевой терапии. Перечислим лишь некоторые из них.

- Как избежать недооблучения частей опухоли и/или переоблучения близкорасположенных критических структур, обусловленных изменением синтопии в зоне интереса во время облучения? Предлагается два пути: сверхбыстрое (доли секунды, секунды) облучение за фракцию и предварительное маркирование опухоли с рентгеновским наблюдением во время облучения.
- Продвигается так называемый метод адаптированного курса облучения. Во время курса облучения проводится повторная топометрия и разрабатывается новый план облучения, чтобы учесть произошедшие анатомические изменения в зоне интереса.
- Требования к точности отпуска дозы и геометрии дозного распределения возросли и составляют сегодня $\pm 3\%$. Поскольку важна не поглощенная (в энергетических терминах) доза, а ее биологический эквивалент, звучат призывы возобновить исследования по уточнению величины относительной биологической эффективности (ОБЭ) протонов разных энергий, для которых ОБЭ заметно различается.
- Предлагаются проекты использования наряду с синхротронами и циклотронами малогабаритных линейных ускорителей протонов.
- Предлагается очень интересное объединение в единую конструкцию линейного ускорителя протонов и гантри.
- Продолжаются поиски и разработки комбинированных систем формирования протонных дозных распределений, сочетающих достоинства метода сканирования узким пучком объема мишени и пассивного (рассеиватель, гребенчатый фильтр, индивидуальный коллиматор и болюс) метода.

Это лишь краткий и субъективно отобранный перечень новых предложений и разработок. ПЛТ быстро количественно и качественно развивается. Впереди у нее еще много побед и разочарований, успехов и неудач, поисков и достижений.

ПЛТ в России

Вклад российских исследователей – клиницистов и физиков – в развитие ПЛТ на ее первом, экспериментальном этапе неоспоримо высок. К моменту ввода в

строй первого клинического многокабинного центра ПЛТ в г. Лома-Линда российские лучевые терапевты аккумулировали почти 30 % общемирового клинического опыта ПЛТ. В трех действующих экспериментальных центрах ПЛТ (ОИЯИ, ИТЭФ, ПИЯФ) было облучено около 2 тыс. больных со ЗН разных локализаций, стадий и этимологии. Более того, начав ПЛТ на 15 лет позже США, лучевые терапевты России к 1990 г. проводили ПЛТ такому же годовому потоку больных, что в США – около 350 больных в год. К настоящему моменту в трех российских центрах ПЛТ пролечено более 7 тыс. больных, что даже сегодня составляет около 5 % мирового клинического опыта. К сожалению, в настоящее время продолжает работу лишь один из трех центров ПЛТ в ОИЯИ, где облучается несколько десятков больных в год с внутричерепными ЗН.

В России введен в строй Центр ПЛТ в Санкт-Петербурге [17], в 2019 г. ожидается пуск центра ПЛТ в Димитровграде [18]. Оба эти центра полностью иностранного производства, VARIAN и IBA соответственно, но (что не может не радовать) полностью отвечают современным требованиям к центрам ПЛТ. В каждом из них могут лечиться несколько сотен больных в год с широким спектром различных ЗН.

В Медицинском радиологическом научном центре (МРНЦ) им. А.Ф. Цыба в Обнинске работает однокабинный протонный комплекс PROMETEUS – один ускоритель, одна лучевая установка [19, 20] полностью отечественного производства. Следует отдать должное В.Е. Балакину – автору и бессменному руководителю проекта, искреннему и самоотверженному энтузиасту ПЛТ: он первым в мире в 1990-х гг. предложил создавать однокабинные комплексы. Предложил тогда, когда никто в мире не рисковал даже думать о подобном в связи с очевидной высокой стоимостью лечения на однокабинных установках – в разы дороже многокабинных комплексов, где затраты на ускоритель «раскладываются» на несколько лучевых установок и/или нормируются на большой поток больных.

К сожалению, PROMETEUS (рис. 10) ориентирован на осуществление технологий ПЛТ прошлого века и не отвечает основным требованиям к современным центрам и комплексам ПЛТ. Практически предпринимается безнадежная попытка пересмотреть результаты исследований сотен ученых в 1954–1990 гг. и общемировую практику, накопленную в 70 клинических центрах ПЛТ. Поток пучка синхротрона составляет 2×10^9 протонов в секунду, что на порядок ниже общепринятой величины. Многолетние попытки поднять поток пучка не увенчались успехом. Поэтому облучение даже сравнительно небольших ЗН (200–300 см³) занимает 10 мин и более. Общепринятый норматив времени облучения – 3–4 мин, и его повсеместно пытаются уменьшить. Поэтому облучение крупных опухолей (литры) на установке PROMETEUS невозможно. Облучение больных ведется в положении сидя в кресле, и для многопольного облучения больной перемещается относительно пучка – способ облучения, от которого давно отказались во всем мире. Выбор подобного способа облучения вынужденный, поскольку используется мононаправленный горизонтальный пучок. Применение



Рис. 10. Лучевая установка PROMETEUS (Обнинск)

системы гантри не предусмотрено из-за малой интенсивности пучка – облучать крупные ЗН в любом случае невозможно. Анонсируемое применение стола вместо кресла слабо расширит возможности PROMETEUS. Для формирования дозных распределений в PROMETEUS используется метод сканирования узким протонным пучком объема мишени (pencil beam scanning, PBS). Этот метод применяется в мире крайне осторожно для облучения, в основном ограниченного числа малоподвижных локализаций ЗН. Опасность состоит в том, что смещение ЗН при сканировании чревато появлением недооблученных зон, что может привести к продолженному росту опухоли или рецидиву. Применение используемых повсеместно иных более надежных методов формирования дозных распределений¹, при которых потери частиц сравнительно велики, в PROMETEUS невозможно все по той же причине – низкий поток пучка.

Чтобы убедиться в архаичности PROMETEUS, достаточно сравнить эту несомненно красивую, с прекрасным дизайном установку (рис. 10) с фотографиями протонных установок прошлого века (рис. 2–5). Так же, как на этих установках, в PROMETEUS заложены принципы, используемые в XX веке, не позволившие сфере применения ПЛТ выйти за 2–3 % локализаций ЗН от всей структуры онкологической заболеваемости. Сегодня почти все больные, получающие ПЛТ (до 95 %), проходят лечение на великолепно оснащенных лучевых установках гантри, описанных и показанных на рис. 6а, 7а сфера использования ПЛТ расширена до 10–15 % от всей структуры онкологической заболеваемости и быстро нарастает именно благодаря использованию гантри. Таким образом, PROMETEUS является «нишевой» (специализированной) установкой, на которой возможно проводить лечение 300–350 больных в год (общемировой норматив для любых установок лучевой терапии при хорошем уровне гарантии качества лечения) с небольшими внутричерепными ЗН, опухолями головы и шеи и т.п. – не более 2 % от всей структуры онкологической заболеваемости.

Следует упомянуть еще одну проектируемую специализированную протонную установку. В НИЦ

¹ Пассивные методы – рассеяние пучка на большую площадь поперечного сечения с последующим формированием нужного энергетического спектра пучка и коллимированием; комбинированные методы – PBS совместно с пассивными устройствами.

«Курчатовский институт» – Петербургский институт ядерной физики (ПИЯФ) с 2017 г. совместно с ИТЭФ разрабатывается специализированный онкоофтальмологический комплекс ПЛТ для лечения 350–400 больных в год со ЗН глаза и орбиты. (В мире работает 7 подобных комплексов). Комплекс ПИЯФ базируется на протонном пучке действующего циклотрона с энергией 70 МэВ (пробег в воде 4 см) и будет пригоден к тиражированию для других регионов России. Число онкоофтальмологических больных составляет около 1 % от всей структуры онкологической заболеваемости – в России 5–6 тыс. новых больных в год.

Вот и все, чем сегодня может «похвастаться» Россия в ПЛТ, где страна в XX веке занимала лидирующее положение [5]. Пожалуй, стоит еще вспомнить инициированный Правительством г. Москвы и Росатомом в 2006 г. проект Центра ПЛТ для ГКБ им. С.П. Боткина. Проект был выполнен под руководством ИТЭФ 15-ю российскими предприятиями, полностью базировался на оборудовании отечественного производства, отвечал всем общепринятым современным требованиям. Проект дошел до стадии изготовления оборудования, обошелся московскому бюджету в 400 млн рублей, в 2012 г. успешно прошел Госэкспертизу и столь же «успешно» в том же 2012 г. был закрыт одним из «оптимизаторов» московского здравоохранения.

Заключение

Здравоохранение развитых и развивающихся стран во всем мире активно и быстро оснащается новейшими средствами дистанционной лучевой терапии – многокабинными центрами и однокабинными комплексами ПЛТ. Уже сегодня ПЛТ может быть использована для лучевого лечения 15–20 % онкологических больных, нуждающихся в лучевом лечении. Сфера применения ПЛТ постоянно расширяется, и именно это является в настоящее время основным трендом ее развития. Все технические предпосылки подобной экспансии ПЛТ в лучевую терапию сегодня уже имеются: технические возможности многопольного протонного облучения лежащего больного со ЗН любых размеров и локализаций и гамма- и электронного облучения абсолютно идентичны. Стоит отметить, что утверждения о сверхвысокой стоимости ПЛТ, мягко говоря, сильно преувеличены. Стоимость курса ПЛТ превышает стоимость курса конвенциональной терапии не более чем в 1,5 раза и примерно равна стоимости серьезного хирургического вмешательства, оставаясь при этом неинвазивным и наиболее результативным методом лучевого лечения. Стоимость курса химиотерапии многократно превышает стоимость курса ПЛТ.

Россию, пусть с опозданием, не минует «чаша сия» – необходимость оснащения здравоохранения страны средствами ПЛТ. Тщательный анализ потребности российского здравоохранения в ПЛТ проведен в [21]. Выполнен двухуровневый анализ – минимальная и максимальная потребность в ПЛТ, исходя из статистики заболеваемости к 2010 г. В первом случае (по минимуму) показания к ПЛТ в зависимости от локализации ЗН оцениваются в 15–50 % от основного массива больных, нуждающихся в лучевой терапии (67 тыс. больных в год),

во втором случае (по максимуму) – в 45–95 % (189 тыс. больных в год). Крайне важно, что в анализе рассмотрено более двадцати локализаций ЗН, большинство из которых занимают самые высокие рейтинговые позиции в структуре онкологической заболеваемости – молочная железа, простата, пищевод, легкие, бронхи, прямая кишка, мочевого пузыря, шейка и тело матки и т.п.

Лечение подобного количества больных требует, по самым скромным оценкам, десятков многокабинных центров ПЛТ или (при разумном сочетании многокабинных центров и однокабинных комплексов) 150–200 лучевых протонных установок. Эти масштабные (но объективные) желания лимитируются, естественно, двумя факторами – финансовыми возможностями российского здравоохранения и, в не меньшей мере, способностью имеющейся (и расширяющейся) сети российских лечебных учреждений освоить высокие технологии ПЛТ. Реально в ближайшие десятилетия речь, вероятно, может идти о сооружении 10–15 многокабинных центров ПЛТ с потоком 1–1,5 тыс. больных в год в каждом. Заметим, что в США к концу 2018 г. уже функционировал 31 центр ПЛТ [10], и темп сооружения центров постоянно растет.

Поскольку ни одна из проектируемых или действующих установок российского производства для ПЛТ широкого спектра больных не подходит, существует альтернатива – закупать современную и совершенную зарубежную технику или создавать свою. Все предпосылки для реализации задачи «сделаем сами» существуют: богатейший, сохраненный научный и практический опыт – его носители пока еще живы, а для изготовления оборудования более чем достаточен производственный потенциал таких российских гигантов, как Росатом и ОПК. Успешный проект центра ПЛТ при ГКБ им. С.П. Боткина это доказал. Кстати, этот проект может быть взят за основу при выполнении столь важной для российского здравоохранения стратегической задачи – создание отечественных клинических многокабинных центров ПЛТ. В России существует также основа для создания однокабинных комплексов ПЛТ – ИТЭФ разработал техническое решение и патентует подобную установку, лишенную недостатков установок MEVION и IBA.

Время еще есть, но пройдет 5–10 лет, компетенции, как уже произошло во многих областях науки и техники, уйдут, и ситуация станет необратимой – Россия на многие десятилетия будет обречена закупать технику ПЛТ за рубежом, т.е. так же, как это происходит сейчас с основными инструментами дистанционной лучевой терапии – медицинскими линейными ускорителями электронов (ЛУЭ). Ситуация до боли, до деталей напоминает 1970–1980 гг., когда некомпетентность и нежелание разобраться с общемировыми тенденциями развития лучевой терапии победили, и предложение Росатома (тогда Минсредмаша) наладить производство ЛУЭ было отвергнуто. Здесь уместно еще раз вспомнить и воздать должное великому онкологу – хирургу Н.Н. Блохину, создателю и руководителю Института экспериментальной и клинической онкологии РАМН СССР (ныне – Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина). Он был не только одним из

инициаторов рождения ПЛТ в России, но и всячески пытался поддержать предложение Минсредмаша наладить выпуск ЛУЭ. Не вышло. Остается лишь надеяться, что на этот раз разум победит и мы не наступим на те же грабли.

В заключение автор искренне благодарит И.Н. Канчели и А.Н. Черных за полезнейшие обсуждения и помощь в работе.

Для цитирования: Хорошков В.С. История и перспективы протонной лучевой терапии // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 2. С. 52–60.

DOI: 10.12737/article_5ca5fc2765c9f5.02525917

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 2. P. 52–60

DOI: 10.12737/article_5ca5fc2765c9f5.02525917

History and Prospects of Proton Therapy

V.S. Khoroshkov

Institute for Theoretical and Experimental Physics, Moscow, Russia. E-mail: Khoroshkov@itep.ru.

V.S. Khoroshkov – Head of Dep., Dr. Sci. Tech.

Abstract

Purpose: Presentation of the history, status and prospects for the development of proton therapy.

Material and methods: The history of proton therapy (PT) is divided into two periods. The first one – the experimental period lasted since 1954 to 1990, when proton therapy was carried out at the ten facilities in physical institutes. The research accelerators and the horizontal proton beams with a fixed direction are used. The second period is from 1990, when the first clinical proton center was commissioned in a multi-field hospital in the city of Loma Linda, USA. In the first period, the necessary technical tools were developed and the advantages of using accelerated protons in remote radiation therapy formulated by R. Wilson in 1946 were confirmed on a limited (about 9,000) patient population: halving the radiation load on the healthy tissues surrounding the tumor and on the organism as a whole compared to γ - and electron irradiation and high dose gradients at the borders of the dose distributions and the tumors. This allows to increase the dose in the tumor (target), increase the probability of the tumor resorption and at last to irradiate tumors, including small sizes, located near critical organs and structures. By 1990, in three experimental centers in Russia (JINR, ITEP, PNPI) accumulated about 30 % of world clinical experience.

Today, more than 70 multi-cabin and several single-cabin clinical based proton therapy centers operate in the world. Almost all centers are equipped with gantry installations for PT for 95 % of patients. Today proton therapy is indicated and is used for the treatment of 10–15 % of all malignancies of cancer incidence structure.

Results: Healthcare in Russia needs 10–15 multi-cabin proton (and ion) centers. Currently, there are one experimental PT center in the JINR, where up to 100 patients are exposed per year. The modern proton center was commissioned at the Medical Institute Sergei Berezin in St. Petersburg with two gantry of company Varian. The IBA proton center in Dimitrovgrad is expected. The single-cabin proton complex of domestic production has been operating in Obninsk since 2017. 20th-century technologies and the horizontal beam (without the possibility of its rotation) are used in this complex for treatment of patients with small head and neck tumors.

Conclusion: Equipping the Russian health care facilities with proton therapy facilities is inevitable. Russia will buy them worldwide for decades, like almost all types of high-tech medical equipment, are bought today, or can produce them locally. All the prerequisites needed for production (rich physical – technical experience, scientific and industrial potential) are available.

Key words: *proton therapy, cyclotron, synchrotron, gantry, Bragg curve, malignant neoplasm, local tumor control*

Article received: 01.02. 2019. Accepted for publication: 27.02.2019

REFERENCES

1. Wilson RR. Radiological use of fast protons. Radiology. 1946;47:487–91.
2. Proc. of the First Int. Sem. on the Uses of proton beams in Rad. Therapy, Moscow, 6–11 December, (Russian). State Committee of Atomic Energy of the USSR, Academy of Medical Sciences of the USSR. Moscow. Atomizdat, Vol. 1, 2, 3, 1979. (Russian).
3. Abasov VI, Astrakhan BV, Blokhin NN, et al. Use of proton beams in the USSR for medical and biological purposes. JINR, 1971, E–5854.
4. Goldin LL, Vorontsov IA, Khoroshkov VS, Minakova EI. Proton therapy in the USSR Moscow: ITEP, 1988, Preprint № 102–88. (Russian).
5. Proton Therapy Cooperative Group, PTCOG Newsletters. 1990(6).
6. Report of the Advisory Group Meeting on the Utilization of Particle Accelerators for Proton Therapy. F1-AG -1010 (IAEA Headquarters. Vienna. 1998).
7. Kostromin SA, Syresin EM, Trend in the accelerator technics for hadron therapy. Physics of Particles and Nuclei Letters, 2013;10(7/184):1346–75. (Russian).
8. Klenov GI, Khoroshkov VS. Hadron therapy: history, status, perspectives. Advances in Physical Sciences. 2016;186(8):891. (Russian).
9. Slater JM, et al. Proton beam irradiation: toward routine clinical utilization. Proc. of the First Int. Symp. on Hadron therapy. Italy. Como, 1993 Elsevier, 1994:130.
10. Particle Therapy Cooperative Group. <http://www.ptcog52–58.org/>
11. Masashi Mizumoto, Yoshiko Oshiro, Koji Tsuboi. Proton beam therapy for intracranial and skull base tumors. Translational Cancer Research. 2012;2(2):3.
12. www.csintell.com/marketr.html.
13. MEVION Medical System, <http://www.mevion.com>.
14. Ion Beam Application Proton Therapy, <https://iba-worldwide.com/proton-therapy>.
15. Bulanov SV, Khoroshkov VS. On the use of the Laser Accelerators in proton Therapy. Particles, PTCOG Newsletter. 2002;(29):10.
16. Bulanov SV, Khoroshkov VS. Possibility to use laser accelerators in proton therapy. Plasma Physics Reports. 2002;28(5):493–6. (Russian).
17. Stolpner AZ. Medicine: Targeted projects, 2013;15:28. (Russian).
18. Medical Radiology Center and Science Campus in Dimitrovgrad www.dimra.ru. (Russian).
19. Company “Protom” www.protom.ru. (Russian).
20. Pryanichnikov AA, Sokunov VV, Shemyakov AE. Some results of clinical use of proton therapy complex Prometheus. Physics of Particles and Nuclei Letters, 2018;15(7):975. (Russian).
21. Khmelevsky EV. The need for proton radiation therapy in Russia by 2010. Voprosy oncology. 2009;55(4):430. (Russian).

For citation: Khoroshkov VS. History and Prospects of Proton Therapy. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(2):52–60. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5ca5fc2765c9f5.02525917

**А.В. Агапов¹, В.Н. Гаевский¹, Е.В. Кижяев³, Я.В. Курганский^{1,2}, Е.И. Лучин¹, Г.В. Мицын¹,
А.Г. Молоканов¹, М.А. Цейтлина¹, С.В. Швидкий¹, К.Н. Шипулин¹**

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ОБЪЕДИНЕННОМ ИНСТИТУТЕ ЯДЕРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, Г. ДУБНА

1. Объединенный институт ядерных исследований, Дубна. E-mail: agapov@jinr.ru;
2. Медико-санитарная часть № 9 ФМБА России, Дубна;
3. Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава РФ, Москва

А.В. Агапов – н.с.; В.Н. Гаевский – ведущий инженер; Е.В. Кижяев – зав. кафедрой, д.м.н., проф.; Я.В. Курганский – зав. отделением; Е.И. Лучин – с.н.с., к.м.н.; Г.В. Мицын – начальник отдела, к.т.н.; А.Г. Молоканов – с.н.с., к.т.н.; М.А. Цейтлина – н.с., к.м.н.; С.В. Швидкий – зам. начальника отдела, к.т.н.; К.Н. Шипулин – н.с.

Реферат

В декабре 2017 г. исполнилось 50 лет со дня первого в России протонного облучения пациента, которое было проведено на пучке синхроциклотрона Лаборатории ядерных проблем им. В.П. Дзелепова Объединенного института ядерных исследований (ОИЯИ), г. Дубна. В статье описывается краткая история создания первого терапевтического протонного пучка в Советском Союзе, хроника событий тех лет, этапы создания и развития многокабинного комплекса адронной терапии в ОИЯИ, разработанные методики и специализированное оборудование, современное состояние комплекса и перспективы его дальнейшего развития.

Приводятся также результаты статистического анализа итогов лечения на протонном пучке пациентов с двумя классами нозологий: артерио-венозными мальформациями (АВМ) головного мозга, а также хордами и хондросаркомами основания черепа.

Ключевые слова: протонная терапия, синхроциклотрон, 3-хмерное конформное облучение, болюсы, апертурные коллиматоры, опухоли, головной мозг, голова, шея, ОИЯИ (Дубна)

Поступила 11.01.2019. Принята к публикации: 27.02.2019

За последние десятилетия адронная лучевая терапия достаточно широко внедряется в клиническую практику лечения онкологических заболеваний различных локализаций. На сегодняшний день в мире введено в эксплуатацию около 70 протонных и ионных центров лучевой терапии – как специализированных госпитальных центров, так и центров, созданных на базе ускорителей для физических исследований. Пролечено уже более 150 тыс. пациентов, накоплен достаточный клинический опыт.

Впервые пучки протонов, дейтронов и альфа-частиц после проведения ряда радиобиологических исследований были применены для облучения пациентов в 1954 г. на синхроциклотроне в Беркли, затем в 1956 г. в Швеции на протонном пучке 190 МэВ. С 1961 г. клинические исследования проводились в Гарвардском университете на синхроциклотроне с энергией 160 МэВ.

Пионерами исследований в этой области в СССР стали три физических центра, в которых было создано специализированное оборудование для проведения протонной лучевой терапии: Объединенный институт ядерных исследований в Дубне (ОИЯИ) на базе протонного синхроциклотрона на энергию частиц 680 МэВ, Институт теоретической и экспериментальной физики в Москве (ИТЭФ) на базе синхротрона с максимальной энергией протонов 7 ГэВ и Ленинградский институт ядерной физики (ныне ПИЯФ) в Гатчине на синхроциклотроне с энергией 1 ГэВ.

Работы по формированию терапевтического протонного пучка в ОИЯИ велись с конца 1965 г. сотрудниками Лаборатории ядерных проблем (ЛЯП) под руководством Венедикта Петровича Дзелепова, Владимира Ивановича Комарова и Олега Васильевича Савченко (рис. 1).



Рис. 1. О.В. Савченко и В.П. Дзелепов на медицинском пучке ЛЯП ОИЯИ

Впервые в Советском Союзе такой терапевтический протонный пучок с энергией до 200 МэВ был получен на синхроциклотроне в апреле 1967 г. [1]. Пучок выводился в специализированное процедурное помещение, пристроенное к корпусу синхроциклотрона ЛЯП, где было размещено ротационное кресло для фиксации пациента, дозиметрическое, юстировочное и другое вспомогательное оборудование, предназначенное для контроля облучения пациентов.

В декабре 1967 г. на протонном пучке ЛЯП ОИЯИ был облучен первый в Советском Союзе пациент [2]. Медицинское сопровождение облучения осуществляли радиационные онкологи из Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР (ныне НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) А.И. Рудерман, Б.В. Астрахан, М.Ш. Вайнберг и Р.Ф. Саламов.

Отсутствие на тот момент клинического опыта применения тяжелых заряженных частиц в радиотерапии, а также адекватных методов топометрии побудило начать облучение с тех больных, которые имели в

основном поверхностно расположенные злокачественные образования (такие как меланома кожи, метастазы рака в периферические лимфоузлы, рак гортани и т.п.). В зависимости от размеров и формы патологического очага использовались круглые и прямоугольные формы апертур коллиматоров различных размеров. Объем, положение и глубина залегания опухоли, за неимением в то время рентгеновских и магнитно-резонансных томографов, определялись путем визуального осмотра, пальпации и непосредственных измерений. Дозовое распределение подбиралось таким образом, чтобы за пределами опухоли получался наибольший градиент спада дозы, а на опухоль приходился максимум ионизации – пик Брэгга протонного пучка.

На время облучения больного усаживали в ротационное кресло. Его туловище фиксировалось гибким поясом с металлическими вставками, который прижимал больного к спинке сиденья. Выведение опухоли на ось протонного пучка осуществлялось механическими, оптическими и рентгеновскими центраторами по совмещению с имеющейся на коже больного отметкой центра очага. Для совмещения заданного участка пика Брэгга с очагом на оси пучка устанавливались дополнительные замедлители из оргстекла, толщина которых определялась из дозиметрических измерений и корректировалась в каждом сеансе облучения. На время облучения вход в процедурное помещение перекрывался подвижной бетонной защитной дверью, и дальнейшее наблюдение за больным велось через перископическую зеркальную систему или по экрану ТВ-монитора. Таким способом с конца 1967 по 1971 гг. было пролечено 28 пациентов со злокачественными новообразованиями различных типов.

Вторым действующим терапевтическим протонным пучком в СССР стал ускоренный до 200 МэВ пучок синхротрона ИТЭФ полученный под руководством Л.Л. Гольдина и В.С. Хорошкова в мае 1967 г., где в конце 1968 г. были проведены радиобиологические исследования, а первый пациент был пролечен в апреле 1969 г. [3].

Третьим отечественным физическим институтом, в котором начали проводить исследования по лечению злокачественных опухолей методами протонной терапии на пучке синхроциклотрона, стал ЛИЯФ (Гатчина), где в январе 1973 г. был получен и выведен в специальное помещение терапевтический пучок протонов с энергией 1 ГэВ, а в апреле 1975 г. выполнено первое протонное облучение так называемым методом «напролет» [4].

В 1971 г. в ЛЯП ОИЯИ после ряда радиобиологических исследований и первого этапа проведенных облучений пациентов на медицинском протонном пучке, который показал существенное преимущество протонной терапии над широко распространенной в то время рентгено- и гамма-терапией, было принято решение расширить круг доступных для облучения локализаций. Одним из перспективных направлений дальнейших исследований было выбрано облучение глубоко расположенных злокачественных новообра-

зований, таких как рак пищевода и легкого. Облучение больных проводилось как в статическом режиме, когда заданная доза подводилась с одного или нескольких направлений, так и в режиме ротации, когда пациент во время облучения вращался вокруг вертикальной оси, проходящей через центр опухоли и ось протонного пучка.

Последний метод – метод непрерывного ротационного облучения протонами глубоко расположенных опухолей с автоматическим удержанием пика Брэгга в пределах очага поражения, был разработан совместно с ОНЦ АМН и ЦКБ АМН СССР и в конце 1971 г. впервые был применен на медицинском протонном пучке ЛЯП ОИЯИ [5]. На этом этапе исследований было пролечено 33 пациента с раком пищевода и 23 пациента с раком легкого и метастазами злокачественных опухолей в легкое.

Этот начальный период развития протонной терапии в ЛЯП ОИЯИ продолжался до 1974 г., когда началась реконструкция ускорителя, закончившаяся только в 1984 г. Еще в 1968 г. был разработан проект реконструкции синхроциклотрона ЛЯП ОИЯИ в сильноточный фазотрон с пространственной вариацией магнитного поля. Проектом предусматривалось увеличение внутреннего тока пучка и рост интенсивности выведенного протонного пучка в 100–200 раз.

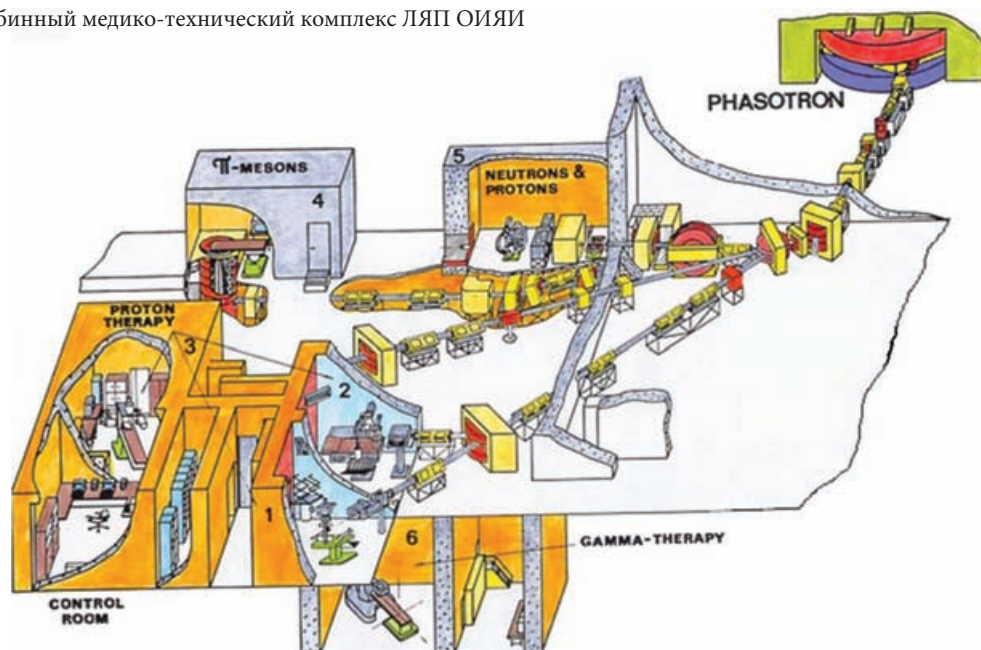
В результате первоначального поискового этапа были получены подтверждения правильности основных исходных физико-технических, радиобиологических и клинических предпосылок, разработаны методики облучения опухолей ряда локализаций и показана целесообразность продолжения и расширения клинических исследований по адронной терапии злокачественных образований.

Продолжение этих исследований проводилось уже в многокабинном медико-техническом комплексе (МТК) (рис. 2), строительство которого велось параллельно с реконструкцией ускорителя и, в основном, было завершено к концу 1985 г. [6].

С 1986 по 1996 гг. МТК включал в себя: пять протонных каналов медицинского назначения для облучения опухолей различной локализации широкими и узкими протонными пучками в диапазоне энергии от 70 до 660 МэВ; медицинский π -мезонный канал для лучевой терапии пучками отрицательных π -мезонов с энергиями от 30 до 80 МэВ; канал нейтронов медицинского назначения (средняя энергия нейтронов в пучке около 350 МэВ) для облучения большеразмерных радиорезистентных опухолей; терапевтическую гамма-установку «Рокус-М» для использования в качестве резервного источника излучения, а также для проведения дистанционной гамма-терапии при сочетанных методах облучения.

К началу 1987 г. была проведена наладка всех каналов транспортировки пучков и получены все необходимые физико-дозиметрические характеристики медицинских пучков. В 1987–1989 гг. выполнены радиобиологические эксперименты на пучках протонов и нейтронов высоких энергий и начаты клинические

Рис. 2. Многокабинный медико-технический комплекс ЛЯП ОИЯИ



исследования по облучению больных (совместно с ВОНЦ АМН СССР) на протонных пучках с использованием разработанных методик формирования дозных полей, ротационно-сканирующего облучения глубоко залегающих опухолей [7]. В этот период также было разработано и создано уникальное оборудование, такое как полномасштабный позитронно-эмиссионный томограф [8], совмещенный с терапевтическим креслом рентгеновский компьютерный томограф для проведения топометрии пациента в положении сидя [9] и протонный томограф, позволяющий получить топометрическую информацию непосредственно в единицах пробега протонного пучка в тканях [10].

К концу 1995 г. полное число онкологических больных, прошедших курс фракционированного лучевого лечения на медицинских пучках после реконструкции ускорителя, составило всего 39 человек [11]. Это было обусловлено рядом негативных факторов, таких как отсутствие в Дубне специализированного стационара с необходимым количеством коечных мест и соответствующим числом врачей-радиологов, а также общее ухудшение экономической ситуации в стране, что сократило время работы фазотрона до нескольких сотен часов в год, резко ограничив тем самым продолжительность сеансов протонной терапии.

Новый этап развития протонной терапии в ОИЯИ наступил в 1999 г., когда благодаря настойчивости и усилиям В.П. Желепова было открыто специализированное радиологическое отделение на 25 коек в Медико-санитарной части № 9 в Дубне, что позволило проводить сеансы протонной лучевой терапии на регулярной основе. Одновременно было принято решение сконцентрировать основные усилия на работах в 1-й процедурной кабине МТК, как наиболее универсальной с точки зрения возможности проведения протонной терапии наиболее широкого круга локализаций опухолей. Эта кабина была переоборудована в соот-

ветствии с требованиями реализации в ней техники трехмерного конформного протонного облучения глубоко залегающих опухолей.

Методика трехмерной конформной протонной лучевой терапии

В результате сотрудничества с первым в мире госпитальным центром протонной терапии в г. Лома-Линда (США), разработанная в этом центре компьютерная система трехмерного планирования протонного облучения ТРН была адаптирована к оборудованию и протонным пучкам фазотрона. После проведения ряда дозиметрических исследований эта система с успехом использовалась в МТК при регулярных сеансах протонной терапии. Методика трехмерной конформной терапии пучками протонов на фазотроне ЛЯП ОИЯИ была реализована впервые как на постсоветском пространстве, так и в странах Восточной Европы. Научное медицинское руководство этими работами на тот период осуществлял Медицинский радиологический научный центр РАМН (Обнинск) [12].

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

- иммобилизация области, подлежащей облучению;
- проведение рентгеновского и магнитно-резонансного томографического исследования и введение КТ-срезов в программу планирования;
- трехмерное компьютерное планирование облучения;
- изготовление индивидуальных устройств формирования пучка – фигурных коллиматоров и компенсирующих болусов;
- верификация и реализация плана облучения.

Пучки тяжелых заряженных частиц благодаря наличию четко локализованного пробега и малому боко-

вому рассеянию позволяют формировать дозные поля с малыми боковыми градиентами, что дает возможность облучать новообразования, непосредственно прилегающие к критическим по радиочувствительности структурам и органам тела пациента. Однако, чтобы в полной мере использовать эти преимущества, необходимо предварительно провести тщательное планирование облучения. Для этого, прежде всего, нужно получить информацию о трехмерном распределении плотности тканей пациента в месте расположения мишени. Это возможно сделать с помощью рентгеновского компьютерного томографа.

Основным требованием также является полное соответствие положения облучаемой области при диагностике и в каждом из последующих сеансов фракционированного облучения пациента. В случае мишеней, локализованных в области головы или шеи, для их надежной фиксации при томографии и в терапевтическом кресле для каждого пациента изготавливается индивидуальная иммобилизирующая маска из перфорированного термопластика.

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

При проведении протонной терапии в первой процедурной кабине МТК пациент фиксируется в специальном терапевтическом кресле в положении сидя (рис. 3). Поэтому, если мишень расположена в области грудной клетки, то использовать томограммы, измеренные на диагностическом КТ-сканере, нельзя из-за значительного несоответствия положения внутренних органов пациента при диагностике и облучении.

Для решения этой проблемы был разработан и изготовлен вариант рентгеновского компьютерного томографа для топометрии, совмещенный с терапевтическим креслом [9]. Его особенность состоит в том, что рентгеновский излучатель и блок детекторов неподвижно установлены на стенах процедурного помещения, а пациент, зафиксированный именно в том положении, в котором он будет в дальнейшем облучаться, вращается в кресле со скоростью 1 об/мин. После завершения полного оборота кресло с пациентом перемещается по вертикали на заданную величину (обычно 5 мм) и измерения повторяются. Таким образом, измеряется и реконструируется весь необходимый массив топометрической информации, который затем используется при планировании облучения пациента.

Как уже отмечалось выше, для планирования трехмерной конформной протонной терапии в МТК на протяжении ряда лет использовалась система планирования ТРН. Однако эта программа не может быть каким-либо образом модифицирована для соответ-

ствия новым разрабатываемым методикам облучения, например, динамическому облучению опухоли с использованием многолепесткового коллиматора и замедлителя переменной толщины. Поэтому к настоящему времени завершено создание основных компонентов собственной программы трехмерного компьютерного моделирования конформной протонной лучевой терапии. Разработанный вариант программы уже прошел дозиметрическую верификацию с использованием гетерогенного фантома Алдерсона и радио-хромных пленок, и в настоящее время проводится его клиническая апробация.

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

Для придания конформности дозного распределения протонного пучка по глубине мишени рассчитываются и затем изготавливаются так называемые компенсаторы (болюсы) – замедлители сложной формы, позволяющие учитывать гетерогенную структуру тканей и органов пациента, расположенных на пути пучка.



Рис. 3. Терапевтическое кресло в процедурной кабине МТК с установленной иммобилизирующей маской для проведения протонной терапии внутричерепных мишеней

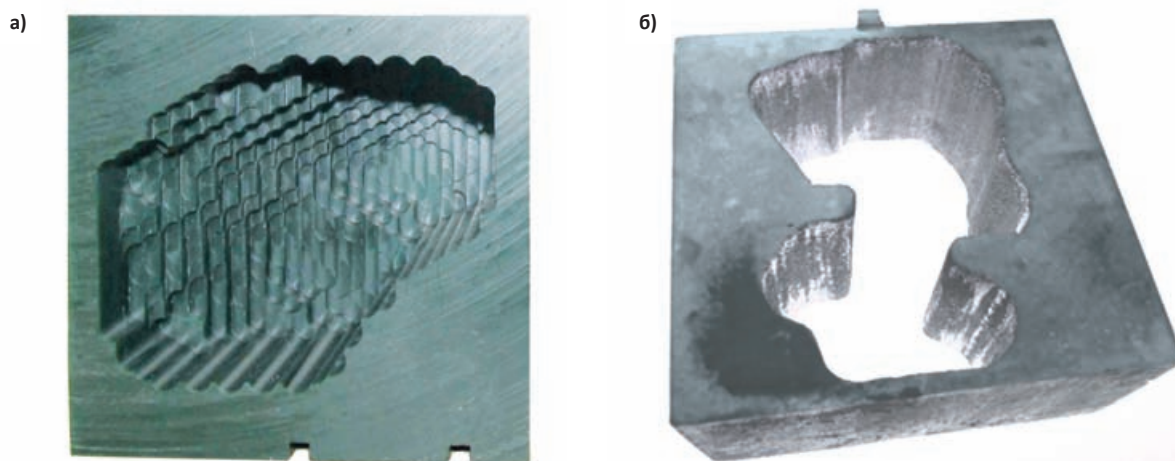


Рис. 4. Последний этап предлучевой подготовки – изготовление индивидуальных болюсов (а) и коллиматоров (б) в мастерских МТК

Этап подготовки к облучению заканчивается изготовлением в мастерских МТК рассчитанных по программе планирования индивидуальных болюсов и фигурных коллиматоров (рис. 4), для чего были разработаны и изготовлены все необходимые технологические устройства и приспособления.

Само протонное облучение проводится, как правило, фракционированно – ежедневно, за исключением выходных дней, в течение нескольких недель. Каждый день перед началом сеанса облучения в процедурную выводится терапевтический протонный пучок и проводится тщательная его дозиметрия. Измеряются профиль пучка, его глубинно-дозовое распределение, мощность дозы. Затем эти параметры контролируются непосредственно во время облучения пациентов с помощью специально разработанной и изготовленной системы контроля параметров пучка [13].

Для каждого направления облучения непосредственно перед терапевтическим облучением получают рентгеновский снимок пациента с помощью цифрового рентгеновского экрана, установленного за пациентом на оси пучка. Кроме того, одновременно экран экспонируется протонным пучком низкой интенсив-

ности. После обработки экрана в специальном сканере через 20 с на экране компьютерного монитора появляется изображение, на котором отчетливо видно положение протонного пучка относительно неподвижных анатомических структур черепа (рис. 5). Если это положение не совпадает с точностью 1 мм с тем, которое было рассчитано программой планирования, производится коррекция положения кресла с пациентом относительно пучка. Сразу после этого проводится терапевтическое облучение протонным пучком.

Статистический анализ результатов лечения отдельных нозологических форм

С 2000 по 2018 гг. в МТК ОИЯИ курс фракционированной протонной лучевой терапии прошли более 1250 пациентов (табл. 1).

Ниже приводятся результаты статистического анализа итогов лечения на протонном пучке пациентов с двумя из многочисленных пролеченных в ОИЯИ нозологий – артерио-венозными мальформациями (АВМ) головного мозга, а также хордомами и хондросаркомами основания черепа.

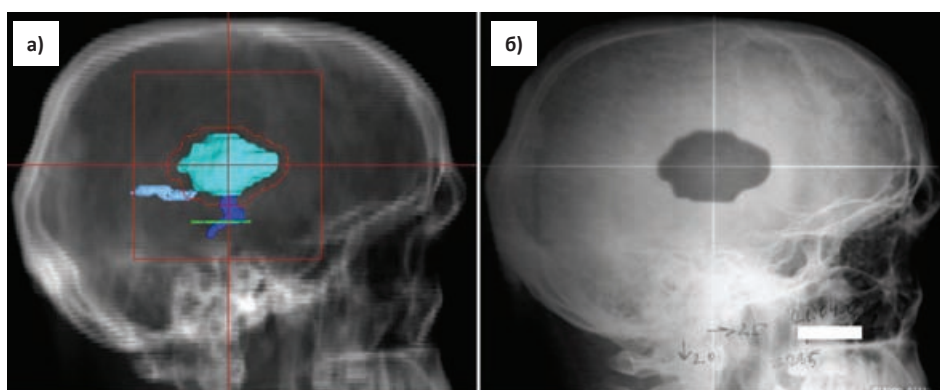


Рис. 5. Верификация плана протонного облучения: (а) – цифровая рентгенограмма черепа с направления облучения с проекцией мишени, критических структур и апертуры коллиматора; (б) – рентгеновский снимок черепа непосредственно перед облучением с одновременной засветкой протонным пучком низкой интенсивности. Положение пучка относительно костных структур-ориентиров и его форма точно соответствуют плану облучения

Таблица 1

Количество первичных пациентов с заболеваниями различных видов, прошедших курс трехмерной конформной протонной терапии в МТК ОИАИ по состоянию на декабрь 2018 г.

Нозологическая форма	Количество пациентов
АВМ	85
Аденокарцинома	2
Аденома гипофиза	29
Амелобластома челюсти	1
Ангиомы кавернозные	9
Астроцитомы	59
Глиома, глиобластома	89
Лимфома	1
Меланома	32
Менингиома	230
Метастазы в лимфоузлы	1
Метастазы в мозг	83
Метастазы в скелет	3
Невринома, нейролеммома	27
Опухоли, рак легких	9
Опухоли головного мозга	15
Паранглиома	6
Рак кожи	83
Рак молочной железы	54
Рак простаты	1
Саркома	21
Хордома и хондросаркома черепа	57
Хордома позвоночника	6
Опухоли головы и шеи	344
Другие	36
Итого:	1283

АВМ головного мозга

Артериовенозные мальформации (АВМ) – это патологические сосудистые образования, возникшие на стадии трансформации первичных эмбриональных артериовенозных анастомозов в капилляры. Чаще всего АВМ проявляются спонтанными кровоизлияниями, реже эпилептическими приступами, головными болями, очаговой неврологической симптоматикой. Как правило, первые клинические проявления АВМ происходят в молодом возрасте, что ведет к увеличению смертности и инвалидности у наиболее работоспособной части населения.

Хирургическое лечение АВМ показано только при небольших, поверхностно расположенных образованиях. Иссечение больших образований или мальформаций, расположенных в глубинных и функционально важных отделах мозга, даже если они имеют небольшие размеры, сопряжено с высоким риском развития стойких неврологических дефектов и редко бывает радикальным.

При неоперабельных мальформациях методом выбора становится радиохирurgia. Фотонная радиохирurgia показывает хорошие результаты при лечении АВМ объемом до 10 см³. С увеличением объема

мальформаций успешное лечение при использовании фотонных излучателей происходит только в 20–36 % случаев [14].

С декабря 2001 г. по сентябрь 2009 г. в МТК протонная радиохирurgia была проведена 55 больным с АВМ головного мозга в возрасте от 7 до 52 лет (средний возраст 30,4 года). Клинические проявления: кровоизлияние – 31 чел., эпилептические приступы – 13 чел., головные боли – 5 чел., неврологический дефицит в 5 случаях, случайная находка – у одного человека. Локализация: большие полушария головного мозга – 34 чел., мозолистое тело – 5 чел., базальные ядра – 7 чел., мозжечок – 5 чел., ствол – 4 чел. Объем сосудистого клубка варьировал от 1 до 82 см³. У 13 больных объем АВМ составлял от 1 до 5 см³; у 35 – 5–25 см³ и у 8 ≥ 25 см³. До проведения облучения 30 пациентов не получали никакого лечения; 4 пациентам проведена установка вентрикулоперитонеального шунта; эмболизация части АВМ проведена 10 пациентам; эвакуация гематомы, возникшей после кровоизлияния из АВМ с одновременной частичной резекцией АВМ, – у 6 пациентов. Типичный пример протонного облучения АВМ приведен на рис. 6.

Для планирования облучения использовался международный протокол, разработанный докторами Шульте и Леви в центре протонной терапии Loma Linda University Medical Center. Доза в изоцентре для малых и средних АВМ составляла 25 Гр-экв., для больших – 22,5 Гр-экв. Край мишени включался в 80 %-ую изодозу и получал 18–20 Гр-экв. (1 Грей-эквивалент равен 1 Гр физическому, умноженному на относительную биологическую эффективность протонов, равную 1,1). Облучение проводилось за два сеанса в течение двух последовательных дней.

Облитерация сосудов АВМ после радиохирurgerии происходит постепенно, обычно в сроки от 6 до 24 мес после лечения. Контрольное обследование проводилось не ранее чем через 6 мес после лечения и включало МРТ и МР-ангиографию. Из 55 пролеченных пациентов у 53 срок кагамнестического наблюдения составлял более 24 мес. Их них 10 пациентов выпали из наблюдения. Оставшиеся 43 пациента распределились по результатам следующим образом: полная облитерация сосудов АВМ произошла у 18 чел. (41,8 %), частичная облитерация – у 24 чел. (55,8 %). Из них у 10 чел. была достигнута облитерация 80–99 %, у 9 – облитерация 50–79 %, у 5 чел. – облитерация 10–49 %. У одного пациента эффект не был получен. Лучевые реакции – бессимптомный отек у 13 пациентов; отек с развитием неврологической симптоматики и ее последующим регрессом после назначения стероидов – у 4 пациентов; лучевой некроз развился у одной больной с последующим полным регрессом и полной облитерацией АВМ.

Хордомы и хондросаркомы основания черепа

Хордомы и хондросаркомы основания черепа – это редкие злокачественные опухоли, составляющие менее

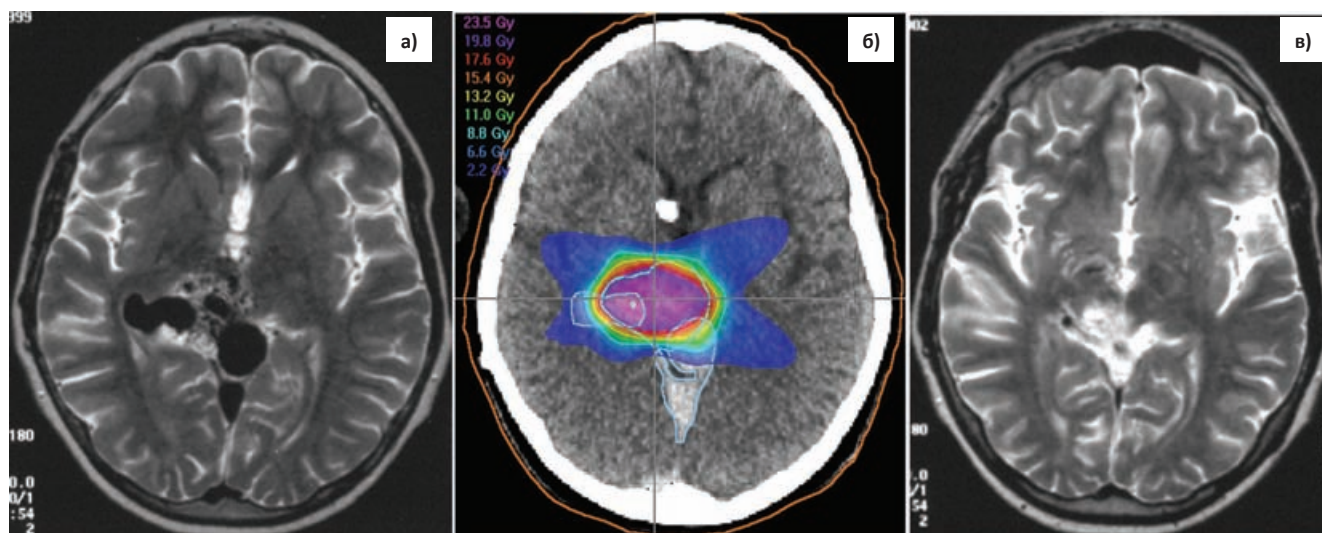


Рис. 6. Пример протонной радиохирургии АВМ головного мозга: МРТ до лечения (а), план облучения (б) и МРТ через 3 года после – облитерация сосудов мальформации (в)

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

Основным методом лечения хордом и хондросарком основания черепа остается хирургический, но инфильтративный характер роста и близкое расположение к критическим структурам головного мозга затрудняют выполнение радикальных операций.

Почти у 90 % пациентов после проведения операции сохраняется остаточный объем опухоли, а у ряда пациентов в силу различных причин хирургическое вмешательство не проводится.

При отсутствии терапии средняя продолжительность жизни пациентов с хордомами основания черепа составляет от 18 до 28 мес [15].

С 2002 по 2016 гг. протонная трехмерная конформная терапия проведена 28 больным с хордомами и хондросаркомами основания черепа (рис. 7). Средний объем опухоли составил 42 см³ (3,9–154 см³). Средняя суммарная очаговая доза на изоцентр была равна 73 Гр-экв. (63–80 Гр-экв.). Дозовые нагрузки на критические структуры не превышали толерантных значений. Средняя доза на поверхности ствола головного мозга составила 62 Гр-экв. (56,6–64 Гр-экв.). Хиазма

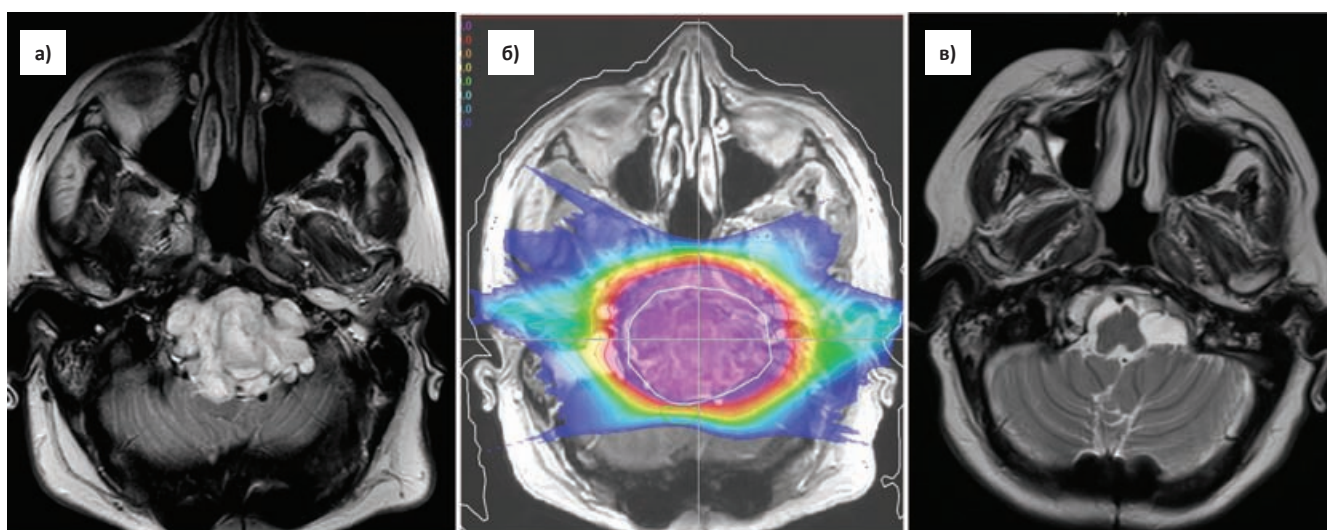


Рис. 7. Пример протонной терапии хордомы основания черепа: МРТ до лечения (а), план облучения (б) и МРТ через 2 года после – регрессия опухоли (в)

зрительных нервов в среднем получала 46 Гр-экв. (9–56 Гр-экв.).

Период наблюдения за пациентами в среднем составил 59 мес (2–160 мес). Из 28 пациентов у 18 чел. сохранялся контроль опухоли. Семь больных по различным причинам выпали из наблюдения. У трех пациентов развился краевой рецидив.

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

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

Планы на будущее

На сегодняшний день в МТК ОИЯИ регулярно проводятся сеансы протонной терапии с пропускной способностью до 100 пациентов и общей продолжительностью 27–28 нед в году. Однако дальнейшее использование для этих целей фазотрона видится малоэффективным в связи с его избыточностью по энергии частиц примерно в 3 раза, что приводит к увеличенному потреблению электроэнергии (до 3 МВт). Кроме

того, при замедлении протонного пучка с 660 МэВ до 150 МэВ (типичная энергия терапевтического пучка для облучения опухолей головы и шеи) теряется огромная доля частиц, что не позволяет сформировать в процедурной кабине протонный пучок с наилучшими для лучевой терапии параметрами.

Сотрудниками Отдела новых ускорителей ЛЯП ОИЯИ был разработан проект нового сверхпроводящего циклотрона SC202 для медицинских целей, который в настоящее время находится в стадии изготовления в Институте физики плазмы Китайской академии наук в г. Хэфэй (КНР) [16]. Предполагается, что данный ускоритель станет базой для создания нового Центра протонной терапии в Дубне, который будет включать в себя две процедурные кабины, в одной из которых будет реализована методика облучения с использованием широкого горизонтального пучка протонов и терапевтического кресла, а вторую кабину планируется оснастить гантри с системой сканирования узким пучком по объему мишени и позиционером для фиксации пациента в положении лежа. Также в новом центре планируется разместить стандартный линейный ускоритель электронов для проведения сочетанной лучевой терапии и диагностическое оборудование (КТ и МРТ).

В связи с расширяющимся в последние годы строительством и вводом в действие как в России, так и в других странах-участницах, госпитальных центров протонной терапии, Дубна, учитывая ее богатейший опыт в этой области, могла бы стать кузницей кадров для таких центров.

Для цитирования: Агапов А.В., Гаевский В.Н., Кижаев Е.В., Курганский Я.В., Лучин Е.И., Мицын Г.В., Молоканов А.Г., Цейтлина М.А., Швидкий С.В., Шипулин К.Н. Опыт использования протонной лучевой терапии в Объединенном институте ядерных исследований, г. Дубна // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 2. С. 61–69.

DOI: 10.12737/article_5ca6027479faf5.57356528

Experience of Proton Radiotherapy at the Joint Institute for Nuclear Research, Dubna

**A.V. Agapov¹, V.N. Gaevsky¹, E.V. Kizhaev³, Ya.V. Kurgansky^{1,2}, E.V. Luchin¹, G.V. Mytsin¹,
A.G. Molokanov¹, M.A. Tseytlina¹, S.V. Shvidky¹, K.N. Shipulin¹**

1. Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia. E-mail: agapov@jinr.ru;

2. MSU-9, Dubna, Russia;

3. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

A.V. Agapov – Researcher; V.N. Gaevsky – Leading Engineer; E.V. Kizhaev – Head of Dep., Dr. Sci. Med., Prof.; Ya.V. Kurgansky – Head of Dep.; E.V. Luchin – Senior Researcher, PhD Med.; G.V. Mytsin – Head of Dep., PhD Tech.; A.G. Molokanov – Senior Researcher, PhD Tech.; M.A. Tseytlina – Research Assistant, PhD Med.; S.V. Shvidky – Deputy Head of Dep., PhD Tech.; K.N. Shipulin – Researcher

Abstract

First experiments on using proton beams for radiotherapy of malignant tumours at the 680 MeV proton synchrocyclotron of the V.P. Dzhelepov Laboratory of Nuclear Problems of the Joint Institute for Nuclear Research (DLNP JINR) have been initiated by Prof. V.P. Dzhelepov and were started in 1967. 28 patients with different types of superficially located malignancies, such as skin melanomas, metastases of cancer to peripheral nodes, larynx cancers and so on, were treated during the period of 1967–1971.

Then the method of scanning rotation irradiation of deep-seated tumours was developed and started to use at DLNP JINR. 50 patients with esophagus cancer, larynx cancer and metastases of malignant tumors were treated with that technique.

During the period of 1974–1984 the synchrocyclotron was modified to the Phasotron with the increase of output current. At the same time, a multi-room Medico-technical complex for hadron radiotherapy of cancer patients was constructed. It allows tumour treatment with wide and narrow horizontal beams of protons (70–660 MeV), negative pions (30–80 MeV), high-energy neutrons (mean energy 350 MeV), and with their combinations. The complex includes also the standard gamma-therapy unit Rokus-M with ^{60}Co source for external irradiation. The unique equipment has been developed and constructed, including full-scale PET, X-ray CT for topometry of patients in sitting position, and proton CT.

A new round of the development started in December 1999 when a specialized radiological department of patient capacity of 25 beds was opened in Dubna. Since 2000 regular sessions have been conducted in research of proton therapy efficiency in irradiation of patients with neoplasms located in the head, neck and other parts of the body. 1283 patients have received courses of radiotherapy at the Phasotron beams by the end of 2018.

The technique of 3D conformal proton radiotherapy in which the maximum of the formed dose distribution conforms most accurately to the shape of the irradiated target has been realized and put into operation. In this way, the maximum sparing effect is achieved in normal tissues and organs surrounding the tumor.

The statistical analysis of the proton treatment results of two classes of neoplasms treated with the JINR proton beam (arterio-venous malformation) of the brain and the skull base (chordomas and chondrosarcomas) are presented.

A new project of the development and construction of a modern superconducting cyclotron SC202 dedicated for proton radiotherapy was prepared recently by the staff of the DLNP JINR and Institute of Plasma Physics Chinese Academy of Sciences (Hefei, China). It is supposed that the accelerator will become the base of a new Proton Therapy Centre in Dubna. It will consist of two treatment rooms: the first one will be equipped with static wide horizontal proton beam and a therapeutic chair, and the second one is planned to provide with gantry for a pencil proton beam dynamic scanning and a positioner for supine patient position during irradiation.

Key words: *proton therapy, synchrocyclotron, 3-D conformal radiotherapy, boluses, aperture collimators, brain, head and neck tumours, JINR, Dubna*

Article received: 11.01.2019. Accepted for publication: 27.02.2019

REFERENCES

1. Dzheleпов VP, Komarov VI, Savchenko OV. Formation of a proton beam with an energy of 100–200 MeV. JINR Commun 16-3491. 1967. (Russian).
2. Salamov RF. Preparation and realization of the treatment using medical proton beam of the LNP JINR. Medical proton beam of the LNP JINR. Ed. Ruderman AI, Vaynberg MSh. JINR Commun P-5646. 1971:25-32. (Russian).
3. Dzheleпов VP, Goldin LL. The use of available and the possibility of creating new domestic accelerators of heavy charged particles for radiation therapy. JINR Commun 9-4560. 1969. (Russian).
4. Konnov BA, Shustin VA, Melnikov LA, Tigliev GS, Badmaev KN, Bobrov YuF, et al. First experience on the use of 1000-MeV proton beam in radiation therapy. Proceedings of the First International Seminar on the Uses of Proton Beams in Radiation Therapy Moscow. 1979;3:50-7. (Russian).
5. High-energy proton beams and radiation therapy of malignant tumors. Ed. Dzheleпов VP and Ruderman AI. JINR Commun 9035. 1975. (Russian).
6. Dzheleпов VP, Savchenko OV, Astrakhan BV, Ruderman AI. Six-Compartment Clinicophysical Facility of JINR. Medical Radiology. 1987;32(8):81. (Russian).
7. Abasov VM, Andreev GA, Astrakhan BV, Gavrilova TS, Klockov II, Kutuzov SA, et al. Techniques on-line with the computer for rotary scanning irradiation of deeply lying tumours. JINR Commun 18-80-156. 1980. (Russian).
8. Boreyko VF, Grebenyuk VF, Zorin VP, Mytsin GV, Savchenko OV. A positron emission tomograph based on composite scintillators. Instr Exper Tech. 1998;5:131-6. (Russian).
9. Abasov VM, Andreev GA, Astrakhan BV, Zorin VP, Klockov II, Kutuzov SA, et al. A simple version of X-ray computerized tomograph for receiving topometric information. JINR Commun 13-87-702. 1987. (Russian).
10. Alekseev GI, Zorin VP, Ivanov IA, Klenov GI, Mytsin GV, Molokanov AG, et al. Proton tomograph for the proton therapy facility. JINR Commun 18-91-435. 1991. (Russian).
11. Savchenko OV. Status and prospects of new clinical methods of cancer diagnostics and treatment based on particle and ion beams available at JINR. JINR Commun 2-7195. 1996. (Russian).
12. Agapov AV, Gaevisky VN, Gulidov IA, Iglin AV, Luchin EI, Mytsin GV, et al. Technique of 3D conformal proton therapy. Part Nucl Lett 2005;2(6):80-6. (Russian).
13. Budyashov YuG, Karpunin VO, Kolonuto PE, Mitsyn GV, Molokanov AG, Shvidky SV. A system for proton beam control during radiotherapy. Part Nucl Lett 2006;3(1):59-60. (Russian).
14. Bois AZ, Milker-Zabel S, Huber P, Schlegel W, Debus J. Linac-based radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of large cerebral arteriovenous malformations. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64:1049-54.
15. Menezes AH, Traynelis VC. Tumors of the craniovertebral junction. Neurological surgery. Philadelphia. WB Saunders. 1996:3041-3072.
16. Gurskiy SV, Karamysheva GA, Karamyshev OV, Kostromin SA, Morozov NA, Samsonov EV, et al. Research and development of a compact superconducting cyclotron SC200 for proton therapy. Proceedings of IPAC2016. 2016:1262-4.

For citation: Agapov AV, Gaevisky VN, Kizhaev EV, Kurgansky YaV, Luchin EV, Mytsin GV, Molokanov AG, Tseytina MA, Shvidky SV, Shipulin KN. Experience of Proton Radiotherapy at the Joint Institute for Nuclear Research, Dubna. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(2):61-9. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5ca6027479faf5.57356528

**К.Е. Медведева, И.А. Гулидов, Ю.С. Мардынский, Д.В. Гоголин, К.Б. Гордон, А.В. Семенов,
О.Г. Лепилина, А.Д. Каприн, А.А. Костин, С.А. Иванов**

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОВТОРНОМ ОБЛУЧЕНИИ РЕЦИДИВНЫХ ГЛИОМ

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, Обнинск. E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru

К.Е. Медведева – м.н.с.; И.А. Гулидов – зав. отделом лучевой терапии, д.м.н., проф.; Ю.С. Мардынский – гл.н.с., член-корреспондент РАН, д.м.н., проф.; Д.В. Гоголин – с.н.с., к.м.н.; К.Б. Гордон – к.м.н. (г. Эссен, Германия); А.В. Семенов – м.н.с.; О.Г. Лепилина – н.с., медицинский физик; А.Д. Каприн – ген. директор, академик РАН, д.м.н., проф.; А.А. Костин – первый зам. ген. директора, д.м.н., проф. РАН; С.А. Иванов – директор, д.м.н., проф. РАН

Реферат

Цель: Определить эффективность и безопасность использования активного сканирующего пучка протонов в повторном облучении рецидивных злокачественных глиом.

Материал и методы: В группу исследования включены 26 пациентов, которым проводилось повторное облучение рецидивных глиом на комплексе протонной терапии «Прометеус» в разовой очаговой дозе 2 изоГр. Облучение проводилось 5 раз в неделю до СОД 50–56 изоГр. 57,7 % опухолей было представлено глиобластомами, 26,9 % – глиомами GII и 15,4 % глиомами GIII. Протонная терапия проводилась с использованием активного сканирующего пучка, визуального контроля положения мишени и применением индивидуальных фиксирующих устройств. Всем пациентам проводилась ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином и МРТ, оконтуривание мишени осуществлялось по результатам мультимодальной регистрации обоих исследований.

Результаты: Сроки наблюдения составили от 1 до 32 мес. Оценка непосредственной эффективности проведена у 19 больных через 3 мес после завершения лечения. Из них у 52,7 % пациентов ($n = 10$) отмечалась стабилизация заболевания, еще у 11,5 % ($n = 3$) отмечался частичный ответ опухоли. Прогрессирование заболевания выявлено в 31,5 % рассмотренных случаев ($n = 6$). Остальные 7 пациентов ожидают контрольного обследования. У 15,4 % ($n = 4$) пациентов развился радиодерматит 2 степени в области полей облучения, у остальных 84,6 % ($n = 22$) – радиодерматит 1 степени. Из всей группы пациентов отмечен только один случай развития позднего лучевого осложнения в виде радионекроза на сроке наблюдения в 13 мес.

Заключение: Предварительные результаты исследования показали, что проведение протонной терапии активным сканирующим пучком является эффективным лучевым методом лечения пациентов с диагностированными рецидивами глиом различной степени злокачественности, позволяющим увеличить продолжительность жизни пациентов с сохранением удовлетворительного общего состояния.

Ключевые слова: протонная терапия, глиомы, рецидивы, повторное облучение, лучевые осложнения

Поступила: 14.12.2018. Принята к публикации: 27.02.2019

Введение

Актуальной проблемой клинической онкологии является лечение больных с рецидивирующими злокачественными глиомами. Ввиду агрессивного развития этих опухолей продолжительность жизни таких пациентов редко превышает 12 мес при консервативном лечении. Кроме того, большинство из них не подлежат хирургическому лечению на момент выявления рецидива, а применение химиотерапии нередко приводит к развитию гематологической токсичности III–IV степени. Еще несколько лет назад для пациентов с рецидивными злокачественными глиомами предусматривалась лишь возможность паллиативной помощи из-за высокого риска развития явлений лучевой токсичности [1], в частности, радионекроза, который может развиваться в срок от нескольких мес до нескольких лет с момента лечения [2].

Развитие технологий визуализации и совершенствование методов радиотерапии в последние годы позволяет обеспечить прецизионность облучения рецидивных опухолей, что повлияло и на отношение к повторному проведению лучевого лечения. В частности, по данным NCCN, проведение повторного курса лучевой терапии при рецидивах глиобластом на сегодняшний день является рекомендуемым методом, так как позволяет достоверно увеличить продолжительность жизни пациентов [3–5].

Применение активного сканирующего пучка протонов является перспективным направлением в разработке стратегии лечения рецидивов злокачественных опухолей глиального ряда. Благодаря специфике пространственного распределения протонов, характеризующегося пиком Брэгга, доза за мишенью падает практически до нуля. Это делает возможным высококонформное облучение с низкой дозой нагрузки на окружающие ткани, что крайне важно при лечении интракраниальных новообразований.

Материал и методы

В исследование включены 26 пациентов с рецидивными злокачественными глиомами, пролеченных в условиях МРНЦ им. А.Ф. Цыба с февраля 2016 по октябрь 2018 г. Характеристики комплекса «Прометеус» подробно описаны в ранее опубликованных материалах [6, 7]. Все пациенты, включенные в группу исследования, имели индекс Карновского не ниже 70 %. Среди этих пациентов 57,7 % ($n = 15$) опухолей было представлено глиобластомами, 26,9 % ($n = 7$) – глиомами GII и 15,4 % ($n = 4$) – глиомами GIII. Из них 15 женщин и 11 мужчин в возрасте от 26 до 66 лет, в 96,1 % случаев диагноз установлен у лиц трудоспособного возраста. Сроки проведения повторного облучения варьировались от 12 мес до 17 лет с момента первичного лучевого лечения. Протонная терапия проводилась на комплек-

се протонной терапии «Прометеус» с использованием активного сканирующего пучка, визуального контроля положения мишени и индивидуальных фиксирующих устройств – термопластической маски и фиксирующего подголовника. Рентген-топометрическая подготовка осуществлялась непосредственно на аппарате в системе объемной визуализации. Облучение проводилось в конвенциональном режиме с разовой очаговой дозой (РОД) 2 изоГр до суммарной очаговой дозы (СОД) 50–56 изоГр. Всем пациентам проводилась ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином/тирозином и МРТ головного мозга с контрастом, оконтуривание мишени осуществлялось по результатам мультимодальной визуализации. Средний планируемый объем мишени (PTV) составил в среднем 273 см³. В процессе лечения проводилась симптоматическая, противоотечная и поддерживающая терапия.

Результаты и обсуждение

На протяжении десятилетий исследовательские усилия были сосредоточены на разработке оптимальных методов хирургического и лучевого лечения, химио- и иммунотерапии рецидивных глиом. Однако большинство методов сопряжено с острыми системными токсическими эффектами или долгосрочными токсическими эффектами в ЦНС и костном мозге [8].

Развитие поздней токсичности в ЦНС представляет собой сложный динамический процесс с вовлечением различных типов клеток и межклеточных взаимодействий, не имеющих достоверно определенных патогенетических средств профилактики и лечения [2]. В целом, токсичность, возникающая в результате повторного лечения, зависит от дозы, объема и интервала подведения доз. Согласно большинству исследований, восстановление 50 %-ой толерантности ткани головного мозга происходит в течение 12–24 мес с момента первоначального лечения. Основным фактором, способствующим развитию радионекроза, считается превышение кумулятивной дозой порога в 100–110 Гр [4].

Для мишеней объемом до 30–50 см³ эффективным методом лечения рецидивных глиом является использование стереотаксической радиотерапии в режимах гипофракционирования с использованием крупных фракций (РОД 4–8 изоГр) [9]. Однако при дальнейшем увеличении объема мишени резко возрастает токсичность, и используются традиционные режимы фракционирования при СОД, не превышающей 40 Гр [10, 11].

Применение протонной терапии не имеет ограничений по объему опухоли и может применяться для образований с объемом свыше 50 см³, при этом риски осложнений существенно ниже в сравнении с фотонной терапией. Активный сканирующий пучок протонов при повторном облучении интракраниальных опухолей позволяет еще больше повысить конформность протонного облучения и позволяет добиться существенного снижения дозной нагрузки на критические структуры [12].

Планирование повторных курсов облучения представляет собой достаточно сложную задачу в связи с тем, что точная оценка толерантности структур головного мозга после первичного лучевого воздействия не представляется возможной [13]. Поэтому при расчете нагрузки на критические структуры при повторном облучении стремятся к достижению минимально возможной для конкретной клинической ситуации дозы и объемов облучения [14].

Для оценки возможности безопасного подведения повторной дозы облучения необходимо иметь максимально полное представление о локальном статусе облучаемой области. Четкая визуализация реального объема опухоли позволяет сократить дозу облучения на нормальные ткани, а следовательно, снизить риски постлучевых осложнений. Для диагностики традиционно используется магнитно-резонансная томография с контрастированием в режимах T₁, T₁+Gd, T₂, T₂-FLAIR с толщиной срезов 1 мм, выполненная не более чем за 1 мес до начала лучевого лечения. В качестве обязательного исследования, обладающего наибольшей достоверностью визуализации мишени, используется позитронно-эмиссионная томография с ^{11}C -метионином или тирозином.

Сроки наблюдения пациентов составили от 1 до 32 мес. Оценка непосредственной эффективности проведена у 19 больных через 3 мес после завершения лечения. Из них у 52,7 % пациентов ($n = 10$) отмечалась стабилизация заболевания. У 15,8 % ($n = 3$) отмечался частичный ответ опухоли. Прогрессирование заболевания выявлено в 31,5 % рассмотренных случаев ($n = 6$). Остальные 7 пациентов ожидают контрольного обследования. Семеро из пролеченных пациентов погибли в сроки от 1 до 8 мес, при этом трое из них – на фоне прогрессирования заболевания. Средняя продолжительность жизни составила 12,9 мес после повторного облучения.

Ранние лучевые осложнения были оценены у 26 пациентов: у 15,3 % ($n = 4$) пациентов развился радиодерматит 2 степени в области поля облучения, у остальных 84,7 % ($n = 22$) – радиодерматит 1 степени. При этом необходимо отметить, что из всей группы пациентов отмечается только один случай развития позднего лучевого осложнения в виде радионекроза на сроке наблюдения в 13 мес, верифицированный по данным ПЭТ/КТ и МРТ.

Учитывая удовлетворительную переносимость лечения с целью улучшения локального контроля опухоли, что особенно актуально для глиом высокой степени злокачественности, в дальнейшем исследовании запланировано увеличение суммарной очаговой дозы в биологическом объеме мишени (BTV – biological tumor volume) до 60 изоГр.

В качестве примера представляем результаты лечения одной из наших пациенток.

Пациентка Г., 1964 г.р., находилась на лечении в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба в феврале 2016 г. с диагнозом: глиома (WHO grade 3–4) левой теменно-височной области. Лучевая терапия в январе 2014 г., СОД 55,0 Гр.

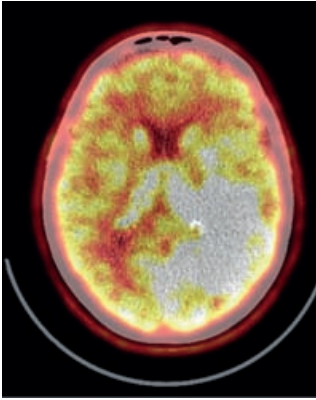


Рис. 1. ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином перед протонной терапией. Диффузный продолженный рост глиомы с признаками анаплазии

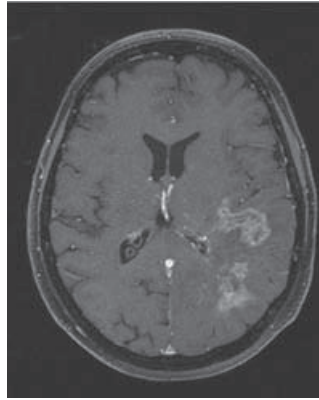


Рис. 2. МРТ головного мозга с контрастом до проведения протонной терапии. Инфильтративная глиома левой теменно-височной области высокой степени злокачественности

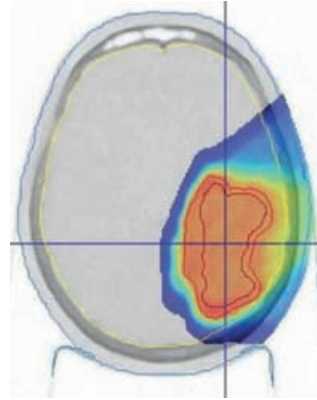


Рис. 3. Дозное распределение при облучении активным сканирующим пучком протонов

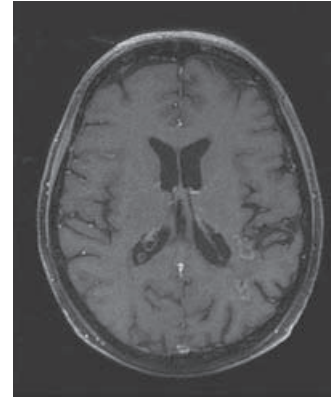


Рис. 4. МРТ головного мозга с контрастом через 18 мес после протонной терапии

Рецидив в 2015 г. Химиотерапия. Гематологическая токсичность IV ст. Пациентке была выполнена ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином, которая выявила продолженный рост глиальной опухоли левой височно-теменной области, размерами $70 \times 46 \times 64$ мм со стандартизованным индексом накопления 3,39 (рис. 1). С учетом диффузного характера опухоли (рис. 2), и развития осложнений системной терапии, пациентке было проведено повторное лучевое лечение: протонная терапия в конвенциональном режиме, РОД 2 изоГр, СОД 50 изоГр, к мишени объемом (V_{ptv}) 88 см^3 (рис. 3).

Данные ПЭТ были совмещены с результатами стандартной МРТ, и по результатам совмещения изображений от обоих исследований выполнено оконтуривание мишени. В январе–марте 2016 г. больной был проведен курс протонной терапии в режиме традиционного фракционирования. Повторный курс лучевого лечения пациентка перенесла удовлетворительно. На фоне проведения протонной терапии каких-либо непосредственных реакций не наблюдалось, после об-

лучения в месте входа полей отмечен радиодерматит I–II ст. Также было проведено 6 циклов адъювантной таргетной терапии (бевацизумаб). В течение 18 мес после облучения была зарегистрирована постепенная значительная регрессия опухоли – на 80–85 % от первоначального объема (рис. 4).

При контрольной МРТ через 1,5 года после лечения (рис. 5) выявлено прогрессирование опухоли в правом полушарии, в области медиальной стенки треугольника правого бокового желудочка, размерами до 9 мм, подтвержденное данными ПЭТ/КТ со стандартизованным индексом накопления 1,7 (рис. 6). При этом индекс накопления в области предшествующего облучения снизился до 1,6, а также уменьшился размер метаболически активной ткани опухоли (до $45 \times 30 \times 24$ мм) (рис. 7).

С учетом размеров области продолженного роста ($V_{\text{ptv}} = 28 \text{ см}^3$) и ее локализации в июне 2017 г. был проведен третий курс облучения, также на протонном ускорителе, но в режиме гипофракционирования,

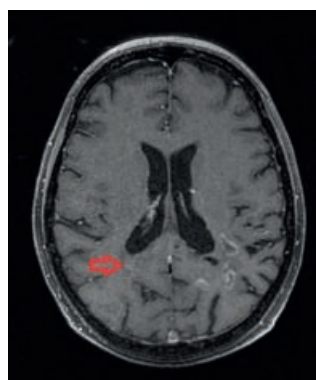


Рис. 5. Прогрессирование опухоли в области медиальной стенки треугольника правого бокового желудочка через 18 мес

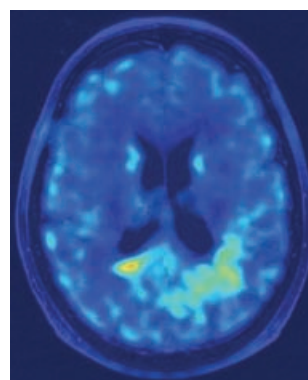


Рис. 6. ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином через 18 мес после протонной терапии. Прогрессирование глиомы в области медиальной стенки треугольника правого бокового желудочка

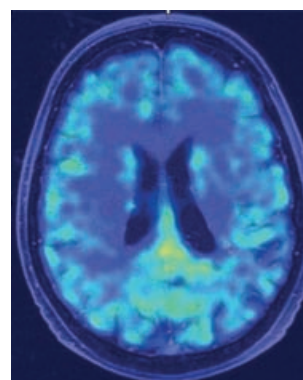


Рис. 7. ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином через 18 мес после протонной терапии. Уменьшение размеров метаболически активной ткани облученной опухоли

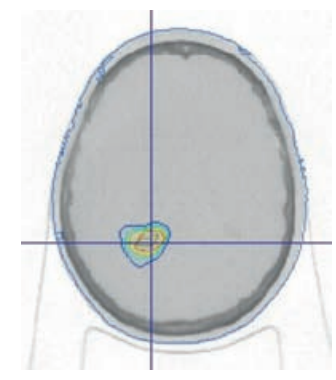


Рис. 8. Дозное распределение при облучении активным сканирующим пучком протонов в режиме гипофракционирования

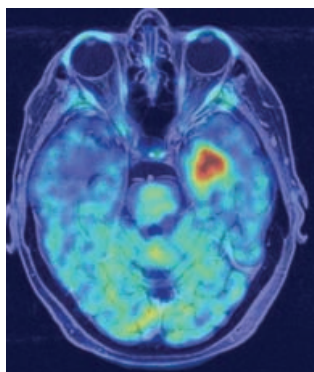


Рис. 9. ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином через 4 мес после протонной терапии. Рецидив опухоли в левой височно-теменной области

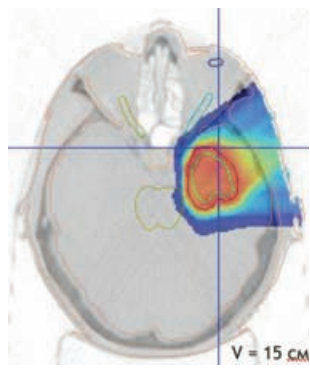


Рис. 10. Дозное распределение при облучении опухоли височно-теменной области

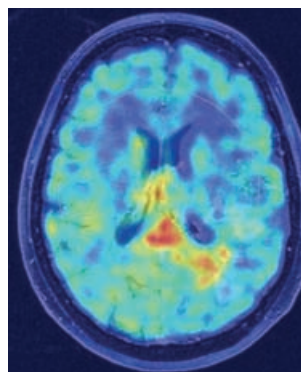


Рис. 11. ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином через 6 мес после протонной терапии. Рецидив опухоли в левой височно-теменной области

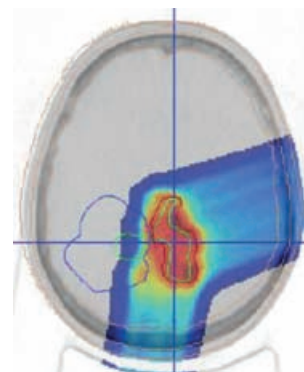


Рис. 12. Дозное распределение с учетом первичного плана облучения

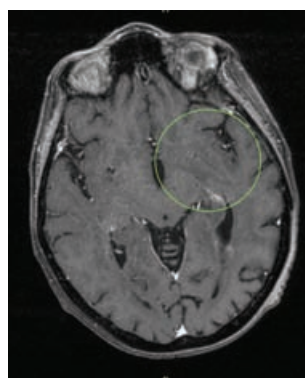
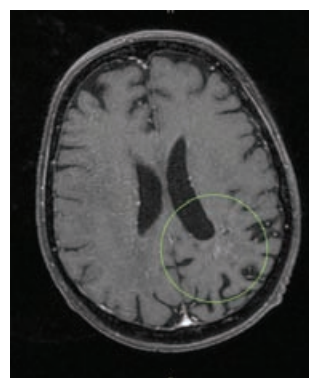


Рис. 13–14. Отсутствие признаков прогрессирования по данным последнего исследования

РОД 5 изоГр, 7 сеансов (рис. 8). Кроме того, возобновлен прием бевацизумаба. В октябре 2017 г. при контрольном обследовании выявлено прогрессирование в левую височную долю общим объемом $V_{\text{ptv}} = 15 \text{ см}^3$ (рис. 9). В связи с тем, что опухоль находилась вне предшествующих полей облучения, было принято решение о проведении курса протонной терапии РОД 5 изоГр, 7 сеансов (рис. 10). Адъювантно были назначены курсы ломустина.

Спустя 6 мес отмечалась выраженная регрессия образования левой височной доли с одновременным выявлением рецидива в области первично облучавшейся рецидивной опухоли в левой височно-теменной области объемом 30 см^3 (рис. 11). Учитывая сроки проведения предшествующего облучения данной области, был спланирован повторный курс протонной терапии с учетом первичного плана РОД 5 Гр за 6 фракций (рис. 12).

После проведения повторных курсов лучевого лечения у пациентки отмечалась очаговая неврологическая симптоматика в виде моторной афазии легкой

степени, она продолжала самостоятельно себя обслуживать, сохранила удовлетворительное качество жизни. МРТ в ноябре 2018 г. не выявила новых очагов рецидивирования (рис. 13, 14), в отношении ранее пролеченных очагов в настоящий момент можно говорить о полном ответе со стороны опухоли. Поздних лучевых осложнений зафиксировано не было.

Таким образом, двукратное проведение повторных курсов протонной терапии у данной пациентки позволило не только достигнуть продолжительности выживания в 32 мес, но и сохранить её качество, избегая тяжелых токсических реакций со стороны ЦНС.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о преимуществах использования активного сканирующего пучка протонов в лечении рецидивных злокачественных глиальных опухолей головного мозга. Наш опыт показывает, что проведение протонной терапии является эффективной опцией лечения, позволяющей увеличить продолжительность жизни пациентов с сохранением удовлетворительного общего состояния.

Данная работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России за 2015–2016 гг. и первую половину 2017 г., промежуточные итоги выполнения которых нашли отражение в обобщающей публикации [15].

Для цитирования: Медведева К.Е., Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Гоголин Д.В., Гордон К.Б., Семенов А.В., Лепилина О.Г., Каприн А.Д., Костин А.А., Иванов С.А. Возможности протонной терапии при повторном облучении рецидивных глиом // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 2. С. 70–74.

DOI: 10.12737/article_5ca607bf670c97.49055999

Proton Therapy for Re-Irradiation of Recurrent Gliomas

**K.E. Medvedeva, I.A. Gulidov, Yu.S. Mardynski, D.V. Gogolin, K.B. Gordon, A.V. Semenov,
O.G. Lepilina, A.D. Kaprin, A.A. Kostin, S.A. Ivanov**

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia. E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru

K.E. Medvedeva – Junior Researcher; I.A. Gulidov – Head of Dep., Dr. Sci. Med., Prof.; Yu.S. Mardynski – Chef Researcher, Corr. Member RAS, Dr. Sci. Med., Prof.; D.V. Gogolin – Senior Researcher, PhD Med.; K.B. Gordon – Researcher at the West German Proton Therapy Center, (Essen, Germany), PhD Med.; A.V. Semenov – Junior Researcher; O.G. Lepilina – Research Assistant; A.D. Kaprin – Director General, Academic RAS, Dr. Sci. Med., Prof.; A.A. Kostin – First Deputy of Director General, Dr. Sci. Med., Prof. RAS; S.A. Ivanov – Director, Dr. Sci. Med., Prof. RAS

Abstract

Purpose: To define efficiency and safety of use of the active scanning proton beam in reirradiation of recurrent malignant gliomas.

Material and methods: Researched group included 26 patients who were treated on a complex of proton therapy Prometheus. 57.7 % of tumors were glioblastoma, 26.9 % – gliomas of GII and 15.4 % GIII gliomas. Proton therapy was carried out with use of the active scanning beam, image-guiding system and use of the individual fixing devices. To all patients PET/CT with ^{11}C -methionine and MRI were carried out, target volume delineation was carried out by results of coregistration of both images.

Results: Terms of observation were from 1 to 32 months. The assessment of direct efficiency is carried out at 19 patients in 3 months after completion of treatment. From the group 52.7 % of patients ($n = 10$) had disease stabilization. At 11.5 % ($n = 3$) – partial response. Tumor regression volume varied from 50 to 90 %. Progressing of a disease developed in 31.5 % of the considered cases ($n = 6$). Other 7 patients expect control inspection. 15.4 % ($n = 4$) patients developed grade 2 radiodermatitis in the field of radiation fields, the remaining 84.6 % ($n = 22$) had grade 1 radiodermatitis. Of the entire group of patients, only one case of the development of a late radiation complication in the form of radionecrosis is observed at an observation period of 13 months.

Conclusion: Preliminary results of a research showed that performing proton therapy by the active scanning beam is the effective method of treatment of patients with the diagnosed recurrent gliomas, allowing to increase life expectancy of patients with maintaining satisfactory general condition.

Key words: *proton therapy, gliomas, recurrent, reirradiation, radiation complications*

Article received: 14.12.2018. Accepted for publication: 27.02.2019

REFERENCES

- Desjardins A, Gromeier M, Herndon JE, Beaubier N, Bolognesi DP, Friedman AH, et al. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus. *New Engl J Med*. 2018;379(2):150-61.
- Mayer R, Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Apr 1;70(5):1350-60.
- Langedijk JA. Re-irradiation: new frontiers. Springer, 2011. P. 85-93.
- NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Central nervous system. Version 1.2018. National Comprehensive Cancer Network. 2018.
- Fogh SE, Andrews DW, Glass J, Curran W, Glass C, Champ C, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 20;28(18):3048-53. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.6941.
- Kong DS, Lee JI, Park K, Kim JH, Lim DH, Nam DH. Efficacy of stereotactic radiosurgery as a salvage treatment for recurrent malignant gliomas. *Cancer*. 2008 May 1;112(9):2046-51. DOI: 10.1002/cncr.23402.
- Klimanov VA, Zabelin MV, Galyautdinova ZhZh. Proton radiation therapy: current state and prospects. *Medical Physics*. 2017;2:89-96. (Russian).
- Tsyb AF, Gulidov IA. The current state of radiation therapy of malignant neoplasms. In: *Therapeutic Radiologija GEOTAR Publ*. 2013. P. 7-12. (Russian).
- Gulidov IA, Gordon KB, Balakin VE, Galkin VN, Gogolin DV, Kaprin AD, et al. New possibilities for proton therapy in Russia. *Problems in Oncology*. 2016;62(5):570-2. (Russian).
- Kohshi K, Yamamoto H, Nakahara A, Katoh T, Takagi M. Fractionated stereotactic radiotherapy using gamma unit after hyperbaric oxygenation on recurrent high-grade gliomas. *J Neurooncol*. 2007 May;82(3):297-303.
- Ang KK, Jiang GL, Feng Y, Stephens LC, Tucker SL, Price RE. Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Jul 15;50(4):1013-20.
- Kobyakov GL, Smolin AV, Belyashev AKh, Absalyamova OV, Kobyakova EA, Poddubsky AA, Inozemtseva MV. Treatment for recurrent glioblastoma: are there successes? *Head and Neck Tumors*. 2014;36:12-21. (Russian).
- Galle J, McDonald M, Simoneaux V, Buchsbaum JC. Reirradiation with proton therapy for recurrent gliomas. *Int J Particle Ther*. 2015;2(1):11-8.
- Leonie M, Harald O, Gudrun I. Basics of radiation protection for everyday use: how to achieve ALARA: working tips and guidelines. Geneva: World Health Organization. 2004: 83.
- Kaprin AD, Galkin VN, Zhavoronkov LP, Ivanov VK, et al. Synthesis of fundamental and applied research in the basis for ensuring a high level of scientific results and their introduction into medical practice. *Radiation and Risk*. 2017;26(2):26-40. (Russian).

For citation: Medvedeva KE, Gulidov IA, Mardynski YuS, Gogolin DV, Gordon KB, Semenov AV, Lepilina OG, Kaprin AD, Kostin AA, Ivanov SA. Proton Therapy for Re-Irradiation of Recurrent Gliomas. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(2):70-4. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5ca607bf670c97.49055999

К.Н. Ляхова¹, И.А. Колесникова^{1,5}, Д.М. Утина^{1,5}, Ю.С. Северюхин^{1,5}, Н.Н. Буденная^{1,5},
А.Н. Абросимова^{2,3}, А.Г. Молоканов¹, М. Лалковичова^{1,4}, А.А. Иванов^{1,2,3}

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОТОНОВ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

1. Объединенный институт ядерных исследований, Дубна. E-mail: lyakhovakn@mail.ru;
2. Институт медико-биологических проблем РАН, Москва;
3. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
4. Институт экспериментальной физики САН, Кошице, Словакия;
5. Университет «Природа, общество, человек», Дубна

К.Н. Ляхова – м.н.с.; И.А. Колесникова – м.н.с.; Д.М. Утина – м.н.с.; Ю.С. Северюхин – н.с.; Н.Н. Буденная – м.н.с.;
А.Н. Абросимова – с.н.с., к.б.н.; А.Г. Молоканов – с.н.с., к.т.н.; М. Лалковичова – н.с., к.б.н.; А.А. Иванов – зав. лаб., проф., д.м.н.

Реферат

Цель: Исследование зависимостей доза–время–эффект поведения мышей и крыс после облучения ускоренными протонами и сопоставление этих данных с морфологическими изменениями в гиппокампе и мозжечке грызунов.

Материал и методы: Исследования проводили на аутбредных половозрелых самках мышей ICR (CD-1), SPF категории, массой 30–35 г, в возрасте 10 нед – 61 голов и на 39 самцах аутбредных крыс *Sprague Dawley*, массой 190–230 г, возраста 6,5–7,5 нед. Животные были подвергнуты облучению протонами с энергией 70 МэВ на медицинском пучке фазотрона Объединенного института ядерных исследований (Дубна). Мышей помещали в индивидуальные контейнеры и облучали по 4 особи одновременно. Облучение проводили в модифицированном пике Брэгга в дозах 0,5; 1; 2,5 и 5 Гр в каудокраниальном и краниокаудальном направлении. Крысы были разделены на 2 группы: интактный контроль и группа, облученная протонами с энергией 170 МэВ в дозе 1 Гр, мощность дозы 1 Гр/мин в краниокаудальном направлении. Поведенческие реакции экспериментальных животных протестированы на установке «Открытое поле» на 1, 7, 14, 30, 90 сут у крыс и на 8, 30 и 90 сут у мышей. Сделан количественный анализ разреженности клеток Пуркинье в мозжечке крыс, а также морфологических изменений нейронов гиппокампа крыс, показано развитие структурных изменений нейронов различной степени тяжести через 30 и 90 сут после облучения протонами.

Результаты: В период 1–8 сут после протонного облучения мышей и крыс в нелетальных дозах (0,5–5,0 Гр) происходит дозозависимое снижение основных показателей спонтанной двигательной активности грызунов.

К 90 сут после облучения отмечается повышенный уровень показателей ориентировочно-исследовательской реакции (ОИР) и эмоционального статуса (ЭС) во всех группах облученных животных по сравнению с биоконтролем.

Нарушение двигательной активности облученных протонами грызунов в ранний период и её относительная нормализация в отдаленный после облучения период происходят на фоне увеличенного числа морфологически измененных и дистрофических нейронов в гиппокампе и разреженности клеток Пуркинье в мозжечке.

Заключение: Сложное иерархическое строение ЦНС, зависимость её функции от состояния организма в целом и его гормонального фона, а также от состояния кровоснабжения и других факторов, наряду с её высокой пластичностью требуют комплексного физиологического, морфологического и нейробиологического подходов при анализе радиобиологического эффекта воздействия корпускулярного излучения, с учетом неравномерности дозового распределения.

Ключевые слова: протоны, нейроны, гиппокамп, мозжечок, мозг, поведение, открытое поле, ориентировочно-исследовательская реакция, эмоциональный статус, крысы, мыши

Поступила: 15.01.2019. Принята к публикации: 27.02.2019

Введение

Непосредственным побудительным моментом для экспериментов с протонным облучением органов центральной нервной системы явилось желание найти пути совершенствования лучевой терапии новообразований головного мозга. В ранних исследованиях в середине 1950-х гг. [1] было показано, что спустя 10 нед после протонного облучения с энергией 10 МэВ в дозе 50 Гр области головы крыс, у животных в головном мозге, в области пика ионизации (пика Брэгга) развиваются дистрофические изменения нейронов и некрозы в виде дорожки. Более быстрые и более грубые нарушения тканей головного и спинного мозга отмечены при дозах 200–400 Гр от протонов с энергией 180 МэВ в опытах на козах и кроликах. При тотальном протонном облучении с энергией 510 МэВ в дозах 2,5–7,0 Гр у собак в различных отделах головного мозга отмечены глубокие дистрофические изменения, более выраженные чем после рентгеновского и γ -облучения [2].

Детальное исследование морфологических нарушений в коре головного мозга после облучения прото-

нами различного энергетического спектра в широком диапазоне доз от 0,5 до 6 Гр на протяжении 6 месяцев позволили определить ОБЭ протонов с энергией 65 и 50 МэВ на уровне $0,8 \pm 0,1$ и $1,1 \pm 0,1$ соответственно [3].

Морфологические изменения в головном мозге, включая повреждение нейронов [3], объясняют выявленные другими авторами [4] функциональные нарушения у облученных протонами животных. Кроме того, отмечены значительные нарушения в содержании различных медиаторов в структурах головного мозга, а также определенные сдвиги в поведенческих реакциях [5].

С началом космических полетов возникла задача оценки опасности клеточных повреждений в результате воздействия тяжелых заряженных частиц основной компоненты галактических космических лучей (ГКЛ), воздействию которых подвергаются космонавты в полетах за пределами околоземной орбиты. Характер передачи энергии заряженных частиц веществу кардинально отличается от рентгеновских и гамма-излучений [6]. Наибольший вклад в ГКЛ вносят протоны с энергиями в диапазоне 100–700 МэВ, способные про-

никать через тонкие стенки космических аппаратов. На трассе полета к Марсу возрастает роль ГКЛ и мощных вспышек на Солнце – солнечных протонных событий (СПС) как радиационно-опасных факторов. СПС возникают спорадически, и не обязательно в годы, близкие к максимуму активности Солнца. Протоны мощных солнечных вспышек с высокой энергией являются реальной угрозой длительных дальних миссий. Энергия, выделенная в треках протонов и более тяжёлых частиц в конце их пробега в различных тканях организма, обуславливает их высокое радиационное воздействие. Это обстоятельство может определять развитие радиационных синдромов, принципиально отличных от наблюдаемых при действии редкоизирующих излучений. При таких длительных полетах важно учитывать радиобиологическое воздействие космической радиации на центральную нервную систему (ЦНС), в частности, на такие структуры как гиппокамп и мозжечок. Действие ИИ на ЦНС вызывает комплекс сложных биохимических и морфофизиологических реакций. Изучение биологических эффектов воздействия ИИ на организм в различные периоды после облучения является важным направлением для решения задач космической биологии. Кроме того, рост популярности применения протонной терапии для лечения онкологических заболеваний в различных отделах мозга делает актуальным анализ и прогнозирование постлучевых поражений ЦНС.

Свидетельства о развитии радиационных повреждений при действии тяжелых заряженных частиц на структуры головного мозга, приводящих к нарушениям его интегративной целостности, дают основания рассматривать ЦНС как критическую систему при оценке риска радиационного воздействия на организм космонавтов при осуществлении межпланетных полётов [7]. Известно, что через 3 месяца после облучения изменения проявляются в выраженных нарушениях пространственной ориентации, угнетении когнитивных функций. Авторы связывают эти нарушения с гибелью нейронов (прежде всего, гиппокамп, как наиболее уязвимой в этом случае структуры ЦНС) [8]. Установлено, что гистологические изменения нейронов максимальны спустя 15 сут после облучения ионами углерода [6].

Внимание большинства исследователей было сосредоточено на исследовании поведенческих реакций и морфологических изменений в коре большого мозга животных после облучения протонами и тяжелыми заряженными частицами с $Z > 6$, тогда как изучению подобных биологических эффектов в других участках головного мозга, в частности гиппокампе и мозжечке было уделено гораздо меньше внимания, а именно эти структуры во многом ответственны за поведенческие реакции. Нейрофизиологическим исследованиям действия протонов в последнее время уделяется большее внимание (Штемберг), поскольку помимо того, что в составе космических лучей протоны составляют основную часть, этот вид корпускулярного излучения реально широко используется при лучевой терапии

заболеваний головного мозга. Однако подавляющее большинство физиологических исследований проводится в отрыве от морфологического анализа структур головного мозга.

Указанные обстоятельства определили цель нашей работы: исследование зависимостей доза–время–эффект поведения мышей и крыс после облучения ускоренными протонами и сопоставление этих данных с морфологическими изменениями в гиппокампе и мозжечке грызунов.

Материалы и методы

Животные

Мыши. Исследования проводили на 61 аутбредных половозрелых самках мышей ICR (CD-1), категории SPF, с исходной массой тела 30–35 г, в возрасте 10 нед.

Крысы. Также был проведен эксперимент на 39 самках аутбредных крыс *Sprague Dawley*, с исходной массой тела 190–230 г, возраста 6,5–7,5 нед.

Облучение

Животные были подвергнуты облучению ускоренными протонами на медицинском пучке фазотрона Объединенного института ядерных исследований (Дубна). Мышей помещали в индивидуальные радиационно-проницаемые контейнеры, затем группировали по 4 контейнера и размещали на пути протонного пучка. Сечение протонного пучка составляло 9×9 см, что позволяло одновременно облучать по 4 животных. Облучение животных проводили в натуральном пике Брэгга в дозах 0,5; 1; 2,5 и 5 Гр в каудокраниальном и краниокаудальном направлении. В виду отсутствия различий в зависимости от положения животных эти данные были объединены при статистической обработке результатов.

Использование дополнительного замедлителя толщиной 190 мм позволяло снизить энергию протонов со 170 до 70 МэВ.

Крысы были разделены на 2 группы: интактный контроль и группа, облученная протонами с энергией 170 МэВ в дозе 1 Гр, мощность дозы 1 Гр/мин в краниокаудальном направлении.

Оценка поведенческих реакций облученных животных

Оценка проводилась по уровню локомоторной активности в тестовой установке «Открытое поле» (ОП) [9, 10] с круговой серой ареной диаметром 63 см. В течение 3 или 6 мин учитывали акты пересечения секторов, проходы через центр, подъем, норковый рефлекс. Сумма этих актов составила показатель ориентировочно-исследовательской реакции (ОИР), а акты груминг, замирание, движение на месте – показатель эмоционального статуса (ЭС). Также оценивали отношение показателей ОИР/ЭС. Влияние облучения протонами на поведенческие реакции у мышей проводили на 8, 30 и 90 сут после облучения, у крыс – на 1, 7, 14, 30 и 90 сут после облучения.

Крысы были выведены из эксперимента методом декапитации на 30 и 90 сут после облучения для морфологического исследования нервной ткани. Головной мозг животных был извлечен и помещен в фиксирующий раствор Карнуа. Обработка биологического материала и приготовление препаратов проходила в соответствии со стандартной гистологической техникой [11]. Гистологические срезы окрашивались крезилвиолетом по методу Ниссля.

Для оценки степени тяжести структурных нарушений в нейронах гиппокампа крыс использована количественная методика оценки морфологических изменений клеток [12]. В препарате от каждого животного анализировали все клетки гиппокампа полей СА1, СА2, СА3. В зависимости от степени структурных нарушений выделяли группы клеток: неизмененные и измененные нейроны (легкоизмененные и дистрофические) [13]. В мозжечке был посчитан показатель разреженности клеток Пуркинье, для этого в препаратах от каждого животного в 50 полях зрения посчитано полное количество клеток Пуркинье.

Для статистической обработки подсчета среднего арифметического и погрешности среднего ис-

пользовали программный комплекс Origin Pro 2015, достоверность рассчитывали с помощью критерия Манна – Уитни. Результаты принимали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Все эксперименты проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г.) и «Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных» Совета международных медицинских научных организаций (CIOMS), Женева, 1995 г.

Результаты и обсуждение

Поведенческие реакции

Данные, характеризующие влияние облучения на поведенческие показатели мышей приведены в табл. 1 и на рис. 1. Как видно в таблице, облучение ускоренными протонами оказало статистически значимое влияние на изученные показатели, однако этот эффект имел сложную зависимость и не укладывался в прямую зависимость доза–эффект.

Таблица 1

Показатели неврологического статуса мышей самок ICR (CD-1) после протонного облучения с энергией 70 МэВ (число актов за 3 мин $M \pm m$)

Группа	Количество животных	Доза облучения, Гр	Время после облучения и показатели								
			8 сут			30 сут			90 сут		
			ОИР	ЭС	ОИР/ЭС	ОИР	ЭС	ОИР/ЭС	ОИР	ЭС	ОИР/ЭС
Биоконтроль	8	0	147,0 $\pm$ 5,3 ¹	5,4 $\pm$ 1,1	34,1 $\pm$ 7	109,7 $\pm$ 6,0 ²	5,2 $\pm$ 1,1	26,0 $\pm$ 5,3	50,3 $\pm$ 4,4 ³	2,6 $\pm$ 0,5 ⁴	24,7 $\pm$ 5,5 ⁵
Облученные	16	0,5	102,3 $\pm$ 7,7	5,3 $\pm$ 0,6	21,9 $\pm$ 2,8	92,8 $\pm$ 3,8	4,4 $\pm$ 0,3	22,3 $\pm$ 1,9	72,5 $\pm$ 7,7	6,3 $\pm$ 0,6	13,0 $\pm$ 1,7
	16	1	108,3 $\pm$ 5,7	4,9 $\pm$ 0,3	23,2 $\pm$ 1,9	78,8 $\pm$ 5,9	3,8 $\pm$ 0,5	29,6 $\pm$ 6,8	62,9 $\pm$ 6,5	4,8 $\pm$ 0,3	16,4 $\pm$ 1,5
	16	2,5	115,6 $\pm$ 8,1	5,4 $\pm$ 0,3	22,4 $\pm$ 2,0	60,6 $\pm$ 6,5	3,8 $\pm$ 0,3	18,4 $\pm$ 2,8	64,1 $\pm$ 6,6	5,2 $\pm$ 0,7	17,0 $\pm$ 4,0
	16	5	120,5 $\pm$ 5,3	5,6 $\pm$ 1,1	23,8 $\pm$ 7,0	82,5 $\pm$ 3,7	3,1 $\pm$ 0,4	35,1 $\pm$ 5,7	77,6 $\pm$ 6,3	4,9 $\pm$ 0,5	21,6 $\pm$ 4,6

Примечание: ¹ – Статистически значимые различия с группой «0,5 Гр», «1 Гр»;

² – Статистически значимые различия с группой «1 Гр», «2,5 Гр», «5 Гр»;

³ – Статистически значимые различия с группой «5 Гр»;

⁴ – Статистически значимые различия с группой «0,5 Гр», «1 Гр», «2,5 Гр», «5 Гр»;

⁵ – Статистически значимые различия с группой «0,5 Гр»

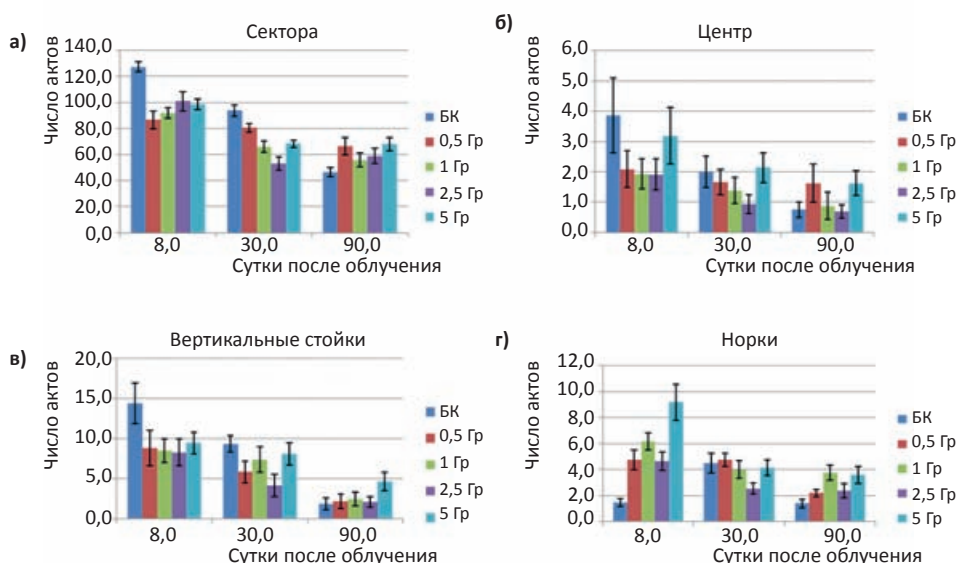


Рис. 1. Показатели (число актов за 3 мин, $M \pm m$) ОИР мышей самок ICR CD-1 после облучения протонами 70 МэВ в дозах 0,5–5 Гр: (а) – количество пройденных секторов, (б) – проходы в центр, (в) – вертикальные стойки, (г) – норки

Облучение протонами в дозах 0,5 и 1 Гр вызвало статистически значимое снижение показателей ОИР на 8 сут после облучения относительно контроля. Было отмечено статистически значимое снижение ОИР на 30 сут после облучения у животных, облученных в дозах 1; 2,5 и 5 Гр, относительно контрольной группы. На 90 сут после облучения снижение ОИР не было отмечено ни в одной группе облученных животных.

На 90 сут после облучения наблюдалось ярко выраженное статистически значимое увеличение показателя ЭС у облученных мышей в дозе 0,5 Гр ($6,3 \pm 0,6$) относительно контрольной группы ($2,6 \pm 0,5$). Далее, с увеличением дозы происходило небольшое уменьшение показателя у животных, облученных в дозе 1 Гр ($4,8 \pm 0,3$) и сохранение его на приблизительно таком же уровне при дозах 2,5 и 5 Гр ($5,2 \pm 0,7$ и $4,9 \pm 0,5$ соответственно). Статистически значимых различий между группами облученных животных в дозах 1; 2,5 и 5 Гр на 90 сут отмечено не было.

На 8 сут происходило статистически значимое уменьшение количества пройденных секторов у животных, облученных в дозе 0,5 Гр относительно контрольной группы (рис. 1а). При увеличении доз облучения до 1; 2,5 и 5 Гр этот показатель статистически значимо не изменяется относительно группы животных, облученных в дозе 0,5 Гр. Аналогичная картина наблюдалась на 8 сут после облучения и при анализе количества вертикальных стоек у группы облученных животных (рис. 1в). На рис. 1а на 30 сут п/о наблюдается обратная зависимость. Как видно на диаграмме, при увеличении доз с 0,5 до 2,5 Гр происходит статистически значимое снижение количества пройденных секторов. Однако при дозе 5 Гр уже не наблюдается такой обратной зависимости и происходит увеличение этого показателя.

При облучении крыс протонами (табл. 2) происходят значительные изменения активности у облученных крыс. Эмоциональный статус крыс, подвергшихся воздействию протонов, по сравнению с контрольной группой понижен в первые три минуты первых суток и увеличивается с 4 до 6 мин на 14 сут. ОИР у животных, облученных протонами, снижена на протяжении 6 мин наблюдения в первые сутки, была снижена в периоде аверсии (период с 1-й по 3-ю мин) на 7 сут, что было замечено в работе [5], увеличивается в первые три минуты наблюдения на 30 сут и была повышена в течение 6 мин на 90 сут.

Результаты действия протонов в дозе 1 Гр на поведенческие реакции крыс, прошедших тест ОП на 14, 30 и 90 сут, представленные в табл. 2, показывают, что как в среднесрочные (14 сут), так и в долгосрочные периоды (30–90 сут) после облучения протонами в дозе 1 Гр у животных наблюдаются повышение показателей ОИР и ЭС, в том числе в ряде случаев статистически значимые.

Таким образом, следует отметить ряд положений, характеризующих влияние условий эксперимента на поведенческие реакции экспериментальных животных.

В ходе эксперимента на мышах, начиная с 8–30 сут, происходит снижение таких показателей как «сектора», «выход в центр» и «вертикальные стойки» как у облученных, так и необлученных животных. Показатель «норки» снизился только у облученных животных, после выраженной стимуляции на 8 сут после облучения.

Показатели дозовой зависимости имеют сложный, в большинстве случаев непропорциональный характер. Так на 8 сут после облучения во всех группах облученных животных отмечено снижение показателя «сектора», «вертикальные стойки», «ОИР» и отношения «ОИР/ЭС», а напротив, показатель «норки» оказался статистически значимо увеличен. Наиболее вероятным представляется стрессорный механизм дозозависимого снижения поведенческой активности на 1–7–8 сут после протонного облучения, тем более, что возможна его фармакологическая отмена введением пептида «Семакс» – аналога АКГГ, лишенного гормональной активности. Следует также отметить выраженные сосудистые изменения в головном мозге в этот период [14].

К 90 сут после облучения большинство показателей приблизились к значениям у биоконтроля, и даже превысило контрольное значение. Учитывая важную роль гиппокампа в формировании ЭС, следует отметить прямую дозовую зависимость снижения этого показателя на 30 сут после облучения. В отдаленный после облучения период 30–90 сут на функциональную активность ЦНС, наиболее вероятно, оказывают влияние дистрофические процессы, о чем свидетельствуют литературные [6] и наши данные.

Интегральный показатель в виде отношения ОИР/ЭС на 90 сут после облучения продемонстрировал отчетливую обратную дозовую зависимость, что указы-

Таблица 2

Показатели неврологического статуса крыс самцов *Sprague Dawley* после протонного облучения с энергией 170 МэВ в дозе 1 Гр (число актов за 1–3 и 4–6 мин, $M \pm m$)

Группы	Количество животных	Время тестирования, мин	Время после облучения и показатели									
			1 сут		7 сут		14 сут		30 сут		90 сут	
			ОИР	ЭС	ОИР	ЭС	ОИР	ЭС	ОИР	ЭС	ОИР	ЭС
Облученные, 1 Гр	10	1–3	$102,7 \pm 8,3^*$	$5,3 \pm 0,6^*$	$85,9 \pm 3,3^*$	$2,9 \pm 0,5$	$46,2 \pm 6,3$	$5,0 \pm 0,6$	$49,8 \pm 7,6^*$	$2,8 \pm 0,7$	$57,7 \pm 6,1^*$	$2,7 \pm 0,7$
Контроль	10		$121,4 \pm 6,9$	$8,3 \pm 0,9$	$99,3 \pm 4,5$	$3,3 \pm 0,5$	$40,9 \pm 7,3$	$3,7 \pm 0,6$	$31,5 \pm 6,3$	$2,9 \pm 0,5$	$35,3 \pm 7,5$	$2,0 \pm 0,3$
Облученные, 1 Гр	10	4–6	$45,9 \pm 9,8^*$	$9,9 \pm 0,8$	$42,2 \pm 5,5$	$4,9 \pm 0,3$	$25,5 \pm 6,2$	$7,5 \pm 0,5^*$	$17,3 \pm 5,3$	$2,7 \pm 0,4$	$41,3 \pm 5,3^*$	$3,4 \pm 0,5$
Контроль	10		$71,5 \pm 5,7$	$11,7 \pm 1,1$	$44,7 \pm 6,8$	$4,4 \pm 0,4$	$14,8 \pm 5,8$	$5,0 \pm 0,8$	$17,0 \pm 3,2$	$2,9 \pm 0,3$	$18,8 \pm 2,7$	$3,1 \pm 0,4$

Примечание: * Статистически значимые различия с группой контроля

вают на сложные взаимоотношения процессов возбуждения и торможения в ЦНС облученных животных.

Группа животных, облученных в наибольшей дозе 5,0 Гр, во все сроки наблюдения продемонстрировала наибольшую активность по группе показателей, относящихся к ОИР, и наименьшую по показателю ЭС.

Морфологические изменения в головном мозге крыс

Результаты проведенных исследований показали, что в клетках гиппокампа наблюдаются структурные изменения различной степени тяжести. Встречаются нейроны с нарушениями разных типов. Наиболее часто выявляются нервные клетки с изменениями по гипо- и гиперхромному типу. Гипохромные клетки отличаются светлой окраской цитоплазмы и из-за уменьшения количества хроматофильного вещества, РНК и белка. В цитоплазме части нейронов наблюдалось укрупнение глыбок базофильного вещества, рассеянного диффузно по цитоплазме. Ядра в гипохромных нейронах светлые, обычно увеличены в объеме и нередко располагаются эксцентрично. Гиперхромные клетки, наоборот отличаются повышенным содержанием хроматофильного вещества, РНК, белка, что обуславливает их интенсивную окраску. В части клеток наблюдаются очаги хроматолиза. Ядра обычно уменьшены в объеме и четко контурируются. Выраженные изменения по гипо- или гиперхромному типу были отнесены к пограничным изменениям. Пограничные изменения обратимы, на их основе в дальнейшем могут возникать как дистрофические, так и адаптационные изменения. Негативное воздействие протонов на состояние нейронов головного мозга мышей в нелетальных дозах на 8 сут после облучения уже было показано в работе [14]. Показано, что при дозе 2,5 Гр показатель дистрофически измененных нейронов существенно выше, чем у необлученных животных. Также авторы отметили эффект облучения в виде нарушений микроциркуляторного русла в коре большого головного мозга облученных животных.

Результаты количественного анализа нейроморфологических изменений при облучении в дозе 1 Гр на клетки гиппокампа (поля СА1, СА2, СА3) представлены на рис. 2. К измененным нейронам относятся нейроны с морфофункциональными, компенсаторно-приспособительными и дистрофическими нарушениями. Количество измененных нейронов у облученных животных статистически значимо превышало число поврежденных клеток у контрольной группы как на 30, так и на 90 сут. Количество нормальных клеток в контроле больше, чем у облученных крыс. Считается, что в гиппокампе нейрогенез осуществляется непрерывно на протяжении всей жизни. И этот процесс уязвим к воздействию ИИ. Радиационные когнитивные нарушения могут быть обусловлены поражением нейрогенной клеточной популяции, которая расположена в зубчатой субгранулярной зоне (ЗСЗ) гиппокампа. Дисфункция памяти согласуется с изменениями нейрогенеза после острого облучения. Возможно,

облучение в дозах, которое вызывает острую лучевую болезнь у мышей, достаточно для нарушения деятельности гиппокампа, а именно обучения и процесса запоминания, вероятно, вследствие подавления нейрогенеза. Когнитивные расстройства ассоциированы с уменьшением пролиферации клеток в ЗСЗ зубчатой извилины. С данным обстоятельством может быть связано отсутствие привыкания крыс к нахождению в ОП: у контрольных крыс ОИР снижен на 90 сут, а у облученных этот показатель статистически значимо выше (табл. 2).

Таким образом, радиационный ответ клеток-предшественников из ЗСЗ гиппокампальной зубчатой извилины и нарушенный нейрогенез могут играть значимую, если не причинную, роль в радиационно-индуцированных когнитивных нарушениях [15].

При анализе литературных источников по исследованию воздействия радиации на структуры головного мозга было установлено, что разные области гиппокампа отличаются своим ответом на воздействие ИИ. Так, поле СА1 наиболее чувствительно к облучению, как и к другим повреждающим факторам в первые сутки [16], и в этот период мы отметили отчетливое нарушение ОИР – на 14–90 сут было установлено повышение ОИР у крыс.

Полученные нами результаты согласуются с данными из литературных источников. У облученных крыс число дистрофических и морфологически измененных нейронов (гипо- и умеренно-гиперхромных) больше, чем у интактных животных, что совпадает с полученными результатами Б.С. Федоренко [6].

В разные сроки после облучения у животных наблюдались отличия в поведении по сравнению с контрольной группой. Облученные животные находились в более эмоционально напряженном состоянии. В ранние сроки (1, 7 сут у крыс и 8 сут у мышей) облученные животные были менее активны, и у них наблюдалось угнетение ОИР. На 30 и 90 сут облученные крысы проявляли большую исследовательскую активность и были более подвижны по отношению к контрольной группе. Схожая картина наблюдалась и у мышей на 90 сут после облучения на фоне выраженных изменений в гиппокампе.

В мозжечке были исследованы клетки Пуркинье. Был определен показатель разреженности этих нейро-

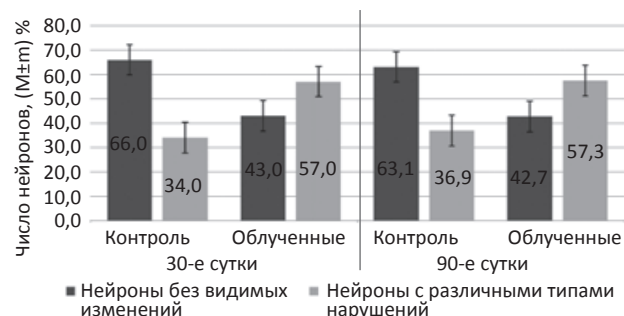


Рис. 2. Результаты количественного анализа морфологических изменений нейронов крыс SD (30 и 90 сут) после протонного облучения с энергией 170 МэВ в дозе 1 Гр

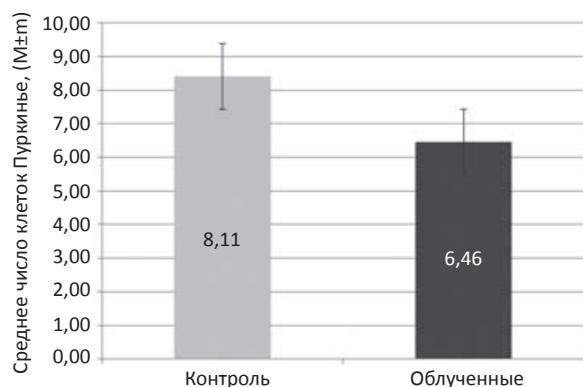


Рис. 3. Среднее число клеток Пуркинье в мозжечке крыс в поле зрения при ув. 40×10 на 30-е сут после облучения протонами с энергией 170 МэВ в дозе 1 Гр

нов на 50 полей зрения в каждом препарате. По результатам морфологического анализа выявлено статистически значимое снижение плотности клеток Пуркинье у облученных протонами животных на 30 сут (рис. 3).

Следует отметить, что в это время (90 сут) показатель ОИР у облученных крыс превышал контрольное значение, а ЭС не отличался от контрольного значения.

В результате исследования показано действие заряженных частиц на ЦНС: видны как изменения на поведенческом уровне, так и нарушения на клеточном уровне, в том числе стабильное превалирование числа измененных нейронов у облученных животных в разные сроки.

Морфологическое исследование полей СА1, СА2, СА3 полей гиппокампа показало статистические различия соотношения нормохромных нейронов к числу нейронов с нарушениями разных типов на 30 сут. При подсчете показателя разреженности клеток Пуркинье мозжечка статистически значимым было снижение показателя у облученных животных на 30 сут.

Представленные результаты нейроморфологических исследований разных структур центральной нервной системы подтверждают гипотезу об опасности космического излучения для мозга. Изменения в поведенческих реакциях облученных животных со-

провожаются нарушениями в строении нейронов. Это наблюдение позволяет предположить возможную корреляцию между структурными и поведенческими нарушениями у животных, подвергшихся облучению.

Полученные в данной работе результаты позволяют приблизиться к пониманию механизма влияния протонного излучения на ЦНС в разные сроки после облучения, что является одной из основных задач в связи с планированием пилотируемых полетов за пределами околоземной орбиты, а также при прогнозировании побочных эффектов протонной терапии опухолей головного мозга.

Выводы

1. В период 1–8 сут после протонного облучения мышей и крыс в нелетальных дозах (0,5–5,0 Гр) происходит дозозависимое снижение основных показателей спонтанной двигательной активности грызунов.

2. К 90 сут после облучения отмечается отчетливая тенденция относительно увеличения показателей ОИР и ЭС во всех группах облученных животных.

3. Нарушение двигательной активности облученных протонами грызунов в ранний период и её относительная нормализация в отдаленный после облучения период происходят на фоне увеличенного числа морфологически измененных и дистрофических нейронов в гиппокампе и разреженности клеток Пуркинье в мозжечке.

Работа выполнена при финансовой поддержке ОИЯИ в соответствии с темой 04-9-1077-2015/2020 Исследования биологического действия тяжелых заряженных частиц различных энергий и программы фундаментальных исследований ИМБП РАН, а также при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-29-01028.

Для цитирования: Ляхова К.Н., Колесникова И.А., Утина Д.М., Северюхин Ю.С., Буденная Н.Н., Абросимова А.Н., Молоканов А.Г., Лалковичова М., Иванов А.А. Морфофункциональные показатели воздействия протонов на центральную нервную систему // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 2. С. 75–81.

DOI: 10.12737/article_5ca60c7bba45e9.77708543

Morphofunctional Indicators of the Effects of Protons on the Central Nervous System

**K.N. Lyakhova¹, I.A. Kolesnikova^{1,5}, D.M. Utina^{1,5}, Yu.S. Severyukhin^{1,5}, N.N. Budennaya^{1,5},
A.N. Abrosimova^{2,3}, A.G. Molokanov¹, M. Lalkovičova^{1,4}, A.A. Ivanov^{1,2,3}**

1. Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia. E-mail: lyakhovakn@mail.ru;
2. Institute for Biomedical Problems, Moscow, Russia;
3. A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia;
4. Institute of Experimental Physics, Košice, Slovakia;
5. University "Nature, Society, Man", Dubna, Russia

K.N. Lyakhova – Junior Researcher; I.A. Kolesnikova – Junior Researcher; D.M. Utina – Junior Researcher; Yu.S. Severyukhin – Researcher; N.N. Budennaya – Junior Researcher; A.N. Abrosimova – Senior Researcher, PhD Biol.; A.G. Molokanov – Senior Researcher, PhD Tech.; M. Lalkovičova – Researcher, PhD Biol.; A.A. Ivanov – Head of Lab., Dr. Sci. Med., Prof.

Abstract

Purpose: Investigation of the dose–time–effect dependency of the behavior of mice and rats after irradiation with accelerated protons and comparison of these data with the morphological changes in the hippocampus and the cerebellum of rodents.

Material and methods: Experiments were performed on outbred adult female ICR mice (CD-1), SPF categories, body weight 30–35 g, of the age of 10 weeks – total number 61 animals, and on 39 male Sprague Dawley outbred rats weighing 190–230 g, aged 6.5–7.5 weeks. The animals were irradiated with accelerated protons with energy of 70 MeV on the medical beam of the phasotron of the Joint Institute for Nuclear Research (Dubna). Mice were placed in individual containers and irradiated 4 ones at a time. Irradiation was performed in a modified Bragg peak at doses of 0.5; 1; 2.5 and 5 Gy in caudocranial and craniocaudal direction. Rats were divided into 2 groups: intact control and group irradiated with 170 MeV protons at a dose of 1 Gy, dose rate of 1 Gy / min in the craniocaudal direction. The behavioral responses of experimental animals were tested in the Open Field test on days 1, 7, 14, 30, 90 in rats and on days 8, 30, and 90 in mice. Quantitative analysis of the dilution of Purkinje cells in the rat cerebellum was made, as well as morphological changes in the rat hippocampal neurons. It was shown a development of structural changes after irradiation with protons in neurons of different severity at different times after exposure: after 30 and 90 days.

Results: In the period of 1–8 days after proton irradiation of mice and rats in non-lethal doses (0.5–5.0 Gy), there is a dose-independent decrease in the main indicators of the spontaneous locomotor activity of rodents.

By the 90th day after irradiation, there is a clear tendency to normalize the indicators of OIR in all groups of irradiated animals, while the ES remains elevated.

Disruption of motor activity of rodents irradiated with protons in the early period and its relative normalization in the late post-irradiation period occur on the background of an increased number of morphologically altered and dystrophic neurons in the hippocampus and rarefied of Purkinje cells in the cerebellum.

Conclusion: The complex hierarchical structure of the central nervous system, the dependence of its function on the state of the whole organism and its hormonal background, as well as on the state of the blood supply and other factors, along with its high plasticity, require complex physiological, morphological and neurochemical approaches in analyzing the radiobiological effect of corpuscular radiation, taking into consideration the unevenness in dose distribution during irradiation.

Key words: protons, neurons, hippocampus, cerebellum, brain, behavior, open field, orienting-exploratory reaction, emotional status, rats, mice

Article received: 15.01.2019. Accepted for publication: 27.02.2019

REFERENCES

- Larsson B, Leksell L, Rexed B, et al. Effect of high energy protons on the spinal cord. *Acta Radiol.* 1959;51:52-64.
- Bibikova AF, Lebedev BI. Morphological changes in the nervous system under the action of high-energy protons. *Radiobiology.* 1965;5(4):562-5. (Russian).
- Fedorenko BS, Karpovsky AL, Ryzhov NI, Krasavin EA. Study of radiation damage in rat brain tissue. *Biological studies at the Salyut orbital stations.* Moscow: Science; 1984; 152-8. (Russian).
- Winkler JR. Primary cosmic rays. *Radiation Hazard during Space Flights.* Moscow: Mir. 1964;25-52. (Russian).
- Shtamberg AS, et al. Effect of high-energy proton irradiation on the behavior of rats: neurochemical mechanisms. *Aerospace and Environmental Medicine.* 2013;47(6):54-60. (Russian).
- Fedorenko BS. Radiobiological effects of corpuscular rays. Moscow: Science. 2006; 25-8. (Russian).
- Grigoriev AI, Krasavin EA, Ostrovsky MA. On the risk assessment of the biological action of galactic heavy ions under interplanetary flight conditions. *Russian J. Physiology.* 2013;99(3):273-80. (Russian).
- Krasavin EA. VII Congress on Radiation Research (radiobiology, radioecology, radiation safety): Abstracts of reports. Moscow: RUDN University, 2014;21–24:456. (Russian).
- Buresh J, Buresova O, Houston JP. Methods and basic experiments on the study of the brain and behavior. Moscow: Science. 1992;159-245. (Russian).
- Hall CS. Emotional behavior in the rat. III. The relationship between emotionality and ambulatory activity. *J Comparative Psychology.* 1936;22(3):345.
- Merkulov GA. The course of pathologic histological techniques. *Medgiz.* 1961;162-65. (Russian).
- Tashke K. Introduction to Quantitative Cytohistological Morphology. Publishing House of the Academy of the Socialist Republic of Romania. 1980;191. (Russian).
- Garman RH. Histology of the central nervous system. *Toxicologic Pathology.* 2011;39(1):22-35.
- Lyakhova KN, et al. Preclinical study of the neuropeptide “Semax” in radiation pathology. Problems of chemical protection and repair during radiation exposure. Abstract of reports. Dubna, JINR, 2018 May 30-31;99-101. (Russian).
- Mizumatsu S, Monje ML, Morhardt DR, Rola R, Palmer TD, Fike JR. Extreme sensitivity of adult neurogenesis to low doses of X-irradiation. *Cancer Res.* 2003 Jul 15;63(14):4021-7.
- Matson MP, Kater SB. Development and selective neurodegeneration in cell cultures from different hippocampal regions. *Brain Res.* 1989. Jun 19;490(1):110-25.

For citation: Lyakhova KN, Kolesnikova IA, Utina DM, Severyukhin YuS, Budennaya NN, Abrosimova AN, Molokanov AG, Lalkovičova M, Ivanov AA. Morphofunctional Indicators of the Effects of Protons on the Central Nervous System. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64(2):75-81. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5ca60c7bba45e9.77708543

О.В. Кузнецова, А.С. Самойлов, О.И. Волпянская**О ПОДГОТОВКЕ КАДРОВ ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ**

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: olga.fmbc@mail.ru

О.В. Кузнецова – проректор, к.б.н.; А.С. Самойлов – генеральный директор, д.м.н., профессор РАН;

О.И. Волпянская – зав. кафедрой, к.п.н.

Реферат

Цель: Провести обзор современного состояния подготовки высококвалифицированных специалистов для работы, связанной с использованием высокотехнологичного оборудования и применением радиофармпрепаратов (РФП) в ядерной медицине.

Результаты: Для обеспечения доступности населения современной, качественной медицинской помощью, ориентированной на мировые стандарты, необходимым условием является не только развитие медицинской науки и технологий, материально-техническое оснащение, но и обеспечение высококвалифицированными кадрами, обладающими определенным набором компетенций, знаний и умений.

В настоящее время подготовка и повышение квалификации кадров для данной сферы осуществляется на всех уровнях профессионального образования – среднего и высшего в соответствии с Перечнями специальностей и направлений подготовки профессионального образования.

Вместе с тем, пока остаются нерешенными вопросы разработки и утверждения соответствующих профстандартов и федеральных государственных образовательных стандартов (ФГОС) для нужд ядерной медицины, что, в свою очередь, является одним из факторов, снижающих востребованность специалистов данной сферы на рынке труда.

Кадровый кризис преодолевается за счет реализации дополнительных профессиональных программ и практической подготовки на базах ведущих научно-клинических и образовательных учреждений, являющихся лидерами в области ядерной медицины и производства радиофармпрепаратов.

Заключение: Решение вопроса нехватки кадров для столь бурно развивающейся отрасли должно быть основано на четком скоординированном плане, который включал бы в себя системные меры по подготовке кадров как на додипломном уровне, так и по усовершенствованию уже готовых специалистов. Кроме того, необходимо подготовка «пула» высококвалифицированных профессорско-преподавательских кадров для обучения специалистов новой формации. Необходимо создать ФГОС с учетом современного состояния медицинской науки и на основе профессиональных стандартов.

Работа в данном направлении может быть успешной только при условии активного включения всех заинтересованных сторон: образовательных организаций, профессионального сообщества и государственных структур. При этом очевидным фактом является и то, что до принятия профессиональных стандартов и ФГОС, имеющийся опыт у ведущих научных и образовательных организаций по подготовке специалистов должен быть взят на вооружение и получить поддержку и дальнейшее развитие.

Ключевые слова: ядерная медицина, подготовка кадров

Поступила: 11.02.2019. Принята к публикации: 27.02.2019

Введение

В послании Федеральному собранию, обнародованном Президентом нашей страны В.В. Путиным 20 февраля 2019 г., одной из важнейших задач на ближайшее время является доступность современной, качественной медицинской помощи, ориентированной на мировые стандарты.

Для решения этой глобальной задачи в 2019–2024 гг. на развитие системы здравоохранения планируется ежегодно направлять более 4 % ВВП. При этом общие расходы на медицину должны увеличиться вдвое.

Одно из современных направлений медицины – ядерная медицина, основанная на использовании радиоактивных веществ для диагностики и терапии практически в любом разделе медицины. Спектр применения методов и технологий ядерной медицины весьма широк: онкология, кардиология, гематология, урология и нефрология, пульмонология, эндокринология, гематология, аллергология, педиатрия, иммунология, травматология, неврология и нейрохирургия.

Уникальность и высокая эффективность данных методов тесно связана с использованием высокотехнологичного оборудования и применением радиофармпрепаратов (РФП). Следует заметить, что до начала 1980-х гг. Россия занимала лидирующие позиции в

мире в области использования мирных атомных технологий в медицине. Сегодня же, по некоторым данным, удовлетворяется всего 7 % спроса на лучевые методы обследования и лечения. Производство же отечественных РФП покрывает не более 3 % существующего спроса. Идет серьезное отставание от США, развитых стран Европы и Японии в практическом использовании мирных атомных технологий в медицине.

В этой связи особую актуальность приобретают вопросы подготовки специалистов, повышения квалификации и профессиональной переподготовки кадров для ядерной медицины.

В 2015 г. распоряжением Правительства Российской Федерации от 23.10.2015 г. № 2144-р утвержден план мероприятий («дорожная карта») «Развитие центров ядерной медицины». В рамках данного плана установлена задача подготовки и переподготовки кадров для отрасли, определены конкретные шаги для её решения.

Таковыми шагами стали: разработка дополнительных профессиональных программ в сфере обращения РФП и технологий ядерной медицины и федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по направлению «Радиофармацевтика», включение в примерные дополнительные программы медицинского образования вопросов использования технологий ядерной медицины, изменение квалификационных требований к специалистам с высшим и

послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения в части освоения дополнительных образовательных программ по радиологии и рентгенологии.

Современное состояние вопроса

В настоящее время подготовка и повышение квалификации кадров для данной сферы осуществляется на всех уровнях профессионального образования – среднего и высшего в соответствии с перечнями специальностей и направлений подготовки профессионального образования.

На сегодняшний день в соответствии с перечнем профессий и специальностей среднего профессионального образования, утвержденным приказом Минобрнауки России от 29.10.2013 г. № 1199, готовятся специалисты среднего звена по специальностям: 14.02.02 Радиационная безопасность, 31.02.01 Лечебное дело, 31.02.03 Лабораторная диагностика, 32.02.01 Медико-профилактическое дело, 33.02.01 Фармация, 34.02.01 Сестринское дело.

В соответствии с Перечнем специальностей и направлений подготовки высшего образования, утвержденным приказом Минобрнауки России от 12.09.2013 г. №1061, осуществляется подготовка кадров:

- По программам бакалавриата по направлениям подготовки: 03.03.03 Радиофизика; 14.03.02 Ядерная физика и технологии; 34.03.01 Сестринское дело.
- По программам магистратуры по направлениям подготовки: 32.04.01 Общественное здравоохранение; 33.04.02 Промышленная фармация.
- По программам ординатуры по специальностям: 31.08.02 Анестезиология-реаниматология, 31.08.05 Клиническая лабораторная диагностика, 31.08.08 Радиология, 31.08.09 Рентгенология, 31.08.11 Ультразвуковая диагностика, 31.08.57 Онкология, 31.08.61 Радиотерапия, 31.08.62 Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение, 32.08.09 Радиационная гигиена, 31.08.29 Гематология.
- По программам аспирантуры по направлениям подготовки: 30.06.01 Фундаментальная медицина, 32.06.01 Медико-профилактическое дело, 31.06.01 Клиническая медицина.

Специализированная подготовка кадров для ядерной медицины осуществляется на основе медицинского (врач радиолог-рентгенолог, специалисты медицинских направлений) фармацевтического (провизор) или технического базового образования (медицинская физика, ядерная физика, радиохимия, органическая химия, аналитическая химия).

Кроме того, для специалистов ядерной медицины реализуются дополнительные профессиональные образовательные программы переподготовки и повышения квалификации и дополнительного профессионального образования (ДПО)¹.

На сегодняшний день практическая подготовка лиц, получающих образование в области ядерной медицины, а также дополнительное профессиональное образование, обеспечиваются путем их участия в осуществлении профильной деятельности в соответствии с образовательными программами:

1. В образовательных и научных организациях, осуществляющих такую деятельность (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, МНИОИ им. П.А. Герцена, ИТЭФ им. А.И. Алиханова, ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, РМАНПО и др.).
2. В медицинских организациях, в том числе со структурными подразделениями образовательных и научных организаций (клиническая база) (57-я городская больница, НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Московский областной онкодиспансер, НИИ общей реаниматологии и др.).
3. В организациях, осуществляющих производство лекарственных средств и иных организаций, осуществляющих деятельность в сфере охраны здоровья граждан в Российской Федерации.

Подготовку специалистов для ядерной медицины в России осуществляют профессиональные образовательные учреждения высшего образования: МГУ им. М.В. Ломоносова (медицинские физики), МФТИ, НИЯУ МИФИ совместно с АМФР (медицинские физики), Томский политехнический университет, Санкт-Петербургский государственный университет (по программам: физико-технические основы ядерной медицины, информационные технологии в ядерной медицине, математическое и компьютерное моделирование в медицинской диагностике), МГТУ им. Н.Э. Баумана (инженеры по эксплуатации медицинской техники), ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, МГМУ им. И.М. Сеченова и ряд других образовательных и научных организаций.

Проблемы и пути их решения

Казалось бы, последовательная реализация профессиональных образовательных программ: среднего профессионального образования – высшего образования – дополнительных образовательных программ (СПО→ВО→ДПО) должна обеспечивать непрерывное совершенствование профессиональных знаний и навыков и стать постоянным источником повышения профессионального уровня и квалификации специалистов.

Однако пока в отечественной ядерной медицине ещё не создана целостная и гибкая система непрерывного профессионального образования, которая бы оперативно реагировала на запросы отрасли, работодателей и эффективно решала задачи в интересах госу-

¹ В соответствии со статьей 82 Федерального закона от 29.12.2012 г. «Об образовании в Российской Федерации» регулирование в сфере ДПО медицинского и фармацевтического профи-

ля осуществляется Минздравом России, в том числе утверждение примерных дополнительных программ переподготовки (ДПП). К освоению программ ДПП, как правило, допускаются лица, имеющие среднее или высшее профессиональное образование фармацевтического, медицинского, физического, химического, химико-технологического, биологического, биотехнологического профилей.

дарства и общества. Одной из причин этого положения является недостаточная активность образовательных структур в вопросах непрерывного обучения кадров, отсутствие эффективных моделей оказания образовательных услуг с использованием имеющихся ресурсов образовательной системы.

В настоящее время в стране существует острый дефицит квалифицированных медицинских физиков и инженеров, особенно в региональных центрах. По оценкам специалистов, в России физико-технических специалистов в области ядерной медицины в 10 раз меньше, чем в Европе и в 28 раз меньше, чем в США. Требуются качественные программы переподготовки для таких специалистов, т.к. реализуемые основные профессиональные образовательные программы в данной области дают общие знания, но не решают узкопрофильных кадровых запросов.

Второй причиной данного положения стало отсутствие профессиональных стандартов в сфере ядерной медицины.

1 сентября 2013 г. вступил в силу новый Федеральный закон от 29 декабря 2012 г. «Об образовании в Российской Федерации», который внес существенные изменения в порядок подготовки специалистов, в том числе для ядерной медицины. В соответствии с данным законом разработка основных профессиональных образовательных программ, по которым осуществляется подготовка кадров для данной сферы, должна учитывать положения и осуществляться на основе профессиональных стандартов, разработанных профессиональными сообществами работодателей.

Профессиональный стандарт – многофункциональный нормативный документ, устанавливающий для конкретного вида (области) профессиональной деятельности требования: к содержанию и качеству труда, условиям осуществления трудовой деятельности, уровню квалификации работников. Как правило, данный документ разрабатывается объединениями работодателей, профессиональными сообществами с участием образовательных организаций профессионального образования.

Во многих отраслях экономики данная работа уже давно ведется в порядке реализации Указа Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 г. № 597 и распоряжения Правительства Российской Федерации от 31 марта 2014 г. № 487-р «Об утверждении комплексного плана мероприятий по разработке профессиональных стандартов, их независимой профессионально-общественной экспертизе и применению на 2014–2016 гг.».

В настоящее время объединениями работодателей совместно с Минтрудом России разработано и утверждено более 1000 профессиональных стандартов для различных отраслей экономики и социальной сферы.

При этом ситуация с разработкой профессиональных стандартов в области ядерной медицины вызывает беспокойство. На 1 февраля 2019 г. официально утверждены Минтрудом России всего лишь четыре

профессиональных стандарта в области ядерной медицины. Это:

- профессиональный стандарт врача-биофизика, утвержденный приказом Минтруда России от 04.08.2017 № 613н;
- профессиональный стандарт врача-кибернетики, утвержденный приказом Минтруда России от 04.08.2017 № 611н;
- профессиональный стандарт врача-биохимика, утвержденный приказом Минтруда России от 04.08.2017 г. № 610н;
- профессиональный стандарт специалиста в области медико-профилактического дела, утвержденный приказом Минтруда России от 25.06.2017 № 399н;
- профессиональный стандарт врача анестезиолога-реаниматолога (приказ Минтруда России от 27.08.2018 № 554н).

Одним из наиболее актуальных научно-практических направлений для подготовки кадров в одной из сфер ядерной медицины – области создания радионуклидов – является радиофармацевтическая химия. Вместе с тем, образовательного и профессионального стандартов специалиста-радиофармацевта, обладающего знаниями по созданию и использованию РФП, пока нет.

Также крайне востребованы профессиональный и образовательный стандарты медицинского физика.

Медицинская физика – предмет, представляющий собой синтез прикладной части физики, изучающей методы медицинской диагностики, терапии и прикладной биофизики, объектом которой являются физические законы функционирования органов и тканей человека. Перед медицинской физикой стоит цель изучения систем профилактики, диагностики и терапии заболеваний с помощью методов и средств физики, математики и техники.

Медицинский физик – специалист по использованию физических явлений в диагностике и терапии у человека. Направления работы такого специалиста – лучевая терапия, ядерная медицина, лучевая диагностика, нелучевые технологии диагностики и терапии, радиационная безопасность. Направления работы охватывают все специальности медицинской физики: физику радиационной онкологии, физику диагностической и интервенционной радиологии, физику ядерной медицины. Кроме того, медицинские физики могут обслуживать медицинские ускорители, т.к. обслуживание ускорительных комплексов требует специальной подготовки. Потребность в специалистах по медицинским ускорителям продиктована широким их использованием в медицинских учреждениях для диагностических и терапевтических целей.

И хотя официально должность «медицинский физик» введена в номенклатуру должностей медицинских работников приказом Минздрава России от 20.12.2012 г. №1183 и в штатные расписания отделений радиотерапии и радионуклидной диагностики приказом Минздрава России от 15.11.2012 №915н, образова-

тельный и профессиональный стандарты медицинского физика отсутствуют.

Отсутствие профессиональных стандартов тормозит разработку новых федеральных государственных образовательных стандартов нового поколения, не позволяет профессиональным образовательным учреждениям осуществлять качественное формирование основных профессиональных образовательных программ. Как следствие – содержание основных профессиональных программ не в полной мере соответствует запросам работодателей и социальных партнеров. Для профессиональных образовательных учреждений эта ситуация может интерпретироваться следующим образом: нет профессионального стандарта, – значит, профессия или специальность не нужна.

Отсутствие профессиональных стандартов в области ядерной медицины является одним из факторов, снижающих востребованность специалистов данной сферы на рынке труда.

Вместе с тем, с 2012 г. необходимая нормативная правовая база для разработки профессиональных стандартов сформирована, алгоритм работы по формированию профессиональных стандартов апробирован и отработан.

В настоящее время на сайте Минтруда России размещен официальный перечень объединений работодателей, профессиональных сообществ, саморегулируемых организаций, общественных организаций, которые могут с участием образовательных организаций профессионального образования быть основными разработчиками профессиональных стандартов. В области ядерной медицины это: Ассоциация Российских фармацевтических производителей, Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики, Российская ассоциация радиологов, Российская ассоциация медицинской лабораторной диагностики, Российская ассоциация терапевтических радиационных онкологов, Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российская Ассоциация специалистов функциональной диагностики», Некоммерческое партнерство «Национальная ассоциация медицинской информатики», Ассоциация специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины» и др.

В настоящее время в стадии официального утверждения находятся профессиональный стандарт медицинского физика, разработанный Ассоциацией медицинских физиков России, а также профессиональный стандарт врача-радиолога (специалиста по ядерной медицине), разработанный Российским обществом рентгенологов и радиологов.

Опыт ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (МБУ ИНО) был создан как Институт

последипломного профессионального образования Государственного научного центра Российской Федерации федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России приказом Федерального медико-биологического агентства от 10 ноября 2009 г. № 743 в целях интеграции науки, образования и практики при подготовки квалифицированных кадров для реализации стратегии ФМБА России по обеспечению долгосрочных потребностей инновационной экономики.

В настоящее время в состав МБУ ИНО входят 26 кафедр, на 6 из которых осуществляется образовательная деятельность по специфическим для ФМБЦ направлениям:

- кафедра радиационной медицины;
- кафедра онкологии и радиационной медицины с курсом медицинской физики;
- кафедра охраны труда, радиационной и химической безопасности и защиты;
- кафедра медицины труда, гигиены и профпатологии, с курсом промышленной токсикологии и медицинской защиты;
- кафедра радиохимии и технологии радиофармацевтических препаратов;
- кафедра клинической и радиационной эпидемиологии.

Кафедра радиационной медицины была создана в целях внедрения в практику здравоохранения современных научных достижений в области изучения медико-биологических механизмов защиты человека от воздействия ионизирующих и неионизирующих излучений и совершенствования специализированной медицинской помощи. И хотя создание ее было связано с аварией на Чернобыльской АЭС, а преподавание вопросов радиационной медицины в первые годы становления и развития отечественной науки ограничивалось кратким лекционным курсом по физике ионизирующих излучений (ИИ) и клинике лучевой болезни (ее этиологии, патогенеза, клинических проявлений, диагностики и лечения), в связи с тем, что большинство случаев использования источников ИИ относилось к предприятиям атомной промышленности, то сейчас целевая аудитория изменилась, и именно радиационная безопасность стала занимать более важное место. Причины изменившихся в последние годы запросов от специалистов и лечебных учреждений по ряду аспектов радиационной медицины связаны не только с расширением спектра использования источников, но и с существенно изменившимися нормами радиационной безопасности. Значительное усовершенствование и появление новых технологий (например, компьютерная томография и интервенционная радиология в медицине) также являются причинами изменения запросов от специалистов как лечебного, так и диагностического профиля. Существенно изменился «спектр» аварийных ситуаций: если с начала 1950-х до начала 1970-х гг. в основном преобладали аварии на предприятиях атомной промышленности

и в военной сфере, то начиная с 1970-х гг. на первое место выходят радиационные аварии с гамма-дефектоскопами, потерянными источниками и источниками рентгеновского излучения, в том числе и в медицине. Принимая во внимание постоянно увеличивающийся вклад медицинского облучения в популяционную эффективную дозу облучения населения, сотрудниками кафедры подготовлена и внедрена в практику учебной работы специальная программа «Радиационная безопасность при эксплуатации источников ионизирующего излучения в медицинских учреждениях» (144 часа).

На кафедре клинической и радиационной эпидемиологии ведущими специалистами в области медицинской статистики, радиационной эпидемиологии, радиобиологии и информационно-программного обеспечения широкомасштабных клинико-эпидемиологических исследований проводится повышение квалификации на циклах тематического усовершенствования:

- основы радиобиологии и радиационной эпидемиологии;
- эпидемиологические исследования в радиационной медицине.

В образовательных программах представлены исчерпывающие сведения по основным вопросам широкого использования новейших достижений радиобиологии, радиационной медицины и радиационной эпидемиологии в практической деятельности. На базе кафедры ведутся крупномасштабные радиационно-эпидемиологические проекты, созданы уникальные расчетные алгоритмы и прикладные программы.

На кафедре охраны труда, радиационной и химической безопасности и защиты проводятся циклы повышения квалификации по следующим тематикам:

- охрана труда и обеспечение безопасности и защиты персонала радиационно и химически опасных производств, аварийно-спасательных формирований и населения;
- охрана труда и обеспечение безопасности и защиты персонала при проведении радиационно-опасных работ и ликвидации радиационных аварий;
- охрана труда и обеспечение безопасности и защиты персонала химически опасных производств;
- организация надзора за обеспечением безопасности и защиты персонала радиационно и химически опасных производств.

Помимо этого, кафедра лучевой диагностики, входящая в структуру МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, проводит подготовку специалистов по программам высшего последипломного образования и дополнительного профессионального образования среди врачей и среднего медицинского персонала по основным направлениям лучевой диагностики, на базе которых возможна дальнейшая специализация в рамках методов, использующихся в ядерной медицине.

Кафедра онкологии и радиационной медицины с курсом медицинской физики создана с целью осуществлять подготовку специалистов в том числе и для строящегося в Димитровграде Федерального высокотехнологичного центра медицинской радиологии

ФМБА России, в котором на одной площадке будут собраны все медицинские радиационные технологии, протонный центр, хирургические технологии с операционными блоками, реабилитационный корпус, центр подготовки специалистов и ПЭТ-центр с циклотроном и двумя ПЭТ/КТ-сканерами.

В декабре 2017 г. на базе этой кафедры стартовал курс «Радиобиология для радиотерапевтов и медицинских физиков». Курс проводился под эгидой Международного Агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) для русскоговорящих специалистов из России и стран постсоветского пространства. В Москву на обучение приехали квалифицированные специалисты из России, Белоруссии, Казахстана, Таджикистана, Узбекистана, Латвии и даже Черногории.

Данный международный образовательный проект стал возможным благодаря долгосрочной активности ФМБЦ им. А.И. Бурназяна в рамках проектов МАГАТЭ. Он потребовал максимальной концентрации усилий. Подобные курсы МАГАТЭ, на которые съезжаются специалисты из разных стран, предъявляют действительно высокие требования и как к уровню организации, так и к компетентности преподавателей.

Организации курса предшествовал длительный переговорный процесс и серия визитов представителей МАГАТЭ с целью проведения инспекции. Незадолго до открытия курсов финальную готовность проверил глава Департамента технического сотрудничества МАГАТЭ Мартин Краузе.

Сейчас МАГАТЭ совместно с национальным координатором ГК Росатом готовят план учебных курсов по линии технического сотрудничества на 2018–2019 гг. Всего в 2018 г. в международных курсах МАГАТЭ на базе ФМБЦ прошли обучение 42 человека.

В настоящее время на кафедре реализуются следующие программы.

1. Курс «Лучевая терапия» продолжительностью 144 ч предназначен для врачей-радиотерапевтов, медицинских физиков, физиков-экспертов.

Программа курса включает в себя: общие вопросы лучевой терапии, организации отделения (лаборатории, кабинета) медицинской физики и инженерии; принципы лучевой терапии; обеспечение гарантии качества лучевой терапии; лучевая терапия злокачественных опухолей основных локализаций; методы предлучевой подготовки; лучевые реакции и осложнения.

2. Курс «Клиническая дозиметрия и гарантия качества» продолжительностью 72 ч предназначен для медицинских физиков; физиков-экспертов; дозиметристов; инженеров.

Программа курса включает в себя: вопросы организации контроля (гарантии) качества лучевой терапии; метрологические стандарты, процедуры проверки, периодичность, отчетность; изучение основного дозиметрического оборудования для гарантии качества лучевой терапии, методы работы с ним; основы клинической дозиметрии; процедуры приемки и ввода в эксплуатацию установок для дистанционной лучевой терапии; оборудование для измерения относительной

и абсолютной дозы и методы работы с ним; алгоритмы расчета дозы и методы конфигурации клинического пучка ионизирующего излучения.

3. Курс «Медицинская физика» продолжительностью 144 ч предназначен для медицинских физиков, физиков-экспертов, дозиметристов, инженеров, специалистов смежных специальностей

Программа включает изучение вопросов: теоретические основы радиационной физики; виды ионизирующих излучений; взаимодействие ионизирующего излучения с веществом; основные методы дистанционной и контактной лучевой терапии; организация медико-физической, медико-инженерной и биофизической службы в онкологической клинике; нормативные и рекомендательные документы для лучевых терапевтов и медицинских физиков.

4. Курс «Радиотерапия» продолжительностью 144 ч предназначен для врачей с высшим медицинским образованием, имеющих специалитет по одной из специальностей «Лечебное дело», «Педиатрия» (врачи в соответствии с приказом Минздрав от 08.10.2015 №707н).

На кафедре радиохимии и технологии радиофармацевтических препаратов осуществляется подготовка специалистов в области радиофармации.

Внедрение новых РФП, технологий и современного оборудования ядерной медицины в научно-исследовательских центрах, производствах и медицинских организациях требуют обеспечения компетентным, высококвалифицированным персоналом. Для данной деятельности основным научно-практическим направлением и соответствующей специальностью является радиофармацевтическая химия.

Радиофармацевтика – достаточно специфическая область применения материалов атомной энергетики в медицине. Специалист-радиофармацевт должен располагать знаниями всех стадий создания и использования РФП – от ядерной реакции получения того или иного радионуклида до технологии клинического применения соответствующего препарата. Поэтому основной целью создания кафедры радиохимии и технологии радиофармацевтических препаратов стала организация специализированной профессиональной подготовки, необходимой для самостоятельной работы в области разработки, производства, доклинических испытаний и клинического применения РФП и технологий ядерной медицины. Осложняется ситуация тем, что в нашей стране такая специальность до недавнего времени отсутствовала и только недавно перечень специальностей высшего образования дополнен специальностью «радиофармацевтика» приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 23 марта 2018 г. № 210 «О внесении изменений в перечень специальностей и направлений подготовки высшего образования». Проект ФГОС пока на стадии доработки. Профстандарт также еще не принят.

Согласно установленным нормам, сроки, формы, содержание и технология обучения по программам дополнительного профессионального образования

определяются образовательными и научными организациями, реализующими соответствующую образовательную программу, самостоятельно с учетом требований ФГОС среднего и высшего профессионального образования, федеральных государственных требований к программам послевузовского профессионального образования по соответствующему направлению подготовки (специальности) и потребностью работодателя.

Соответствующие ФГОСы по дополнительным профессиональным программам не утверждаются. Поэтому при подготовке программ основополагающим документом являлся приказ Минздрава России от 22.01.2014 № 37н «Об утверждении примерных дополнительных профессиональных программ фармацевтического образования».

В настоящее время на кафедре реализуются следующие программы:

- Химическая технология радиофармпрепаратов (144 ч).
- Основы ядерной медицины (144 ч).
- Радиоизотопная диагностика, лучевая терапия. Приготовление и контроль качества радиофармпрепаратов в медицинском учреждении (216/144 ч).
- Позитронная эмиссионная томография (72 ч).
- Бинарные радиационные технологии в ядерной медицине (72 ч).

Опыт работы кафедры в течение 2010–2016 гг. показал, что необходимость подготовки в рамках последипломного профессионального образования имеется, но количество потенциальных слушателей не превышает 15–20 чел. в год, кроме того отсутствует техническая возможность одновременного приема более 8–10 слушателей. Следует учитывать, что специфика подготовки по направлениям кафедры связана часто с необходимостью практически индивидуальной работы со слушателем.

За эти годы переподготовку или первичную подготовку прошли около 180 слушателей, инженерного и среднего медицинского персонала различных объектов ядерной медицины, расположенных в самых различных регионах России – от Подмосковья до Хабаровска. В 2015 и 2016 гг. были организованы специализированные циклы для слушателей из государств-участников СНГ. У нас учились специалисты из Казахстана, Белоруссии, Киргизии и Узбекистана.

Закключение

Таким образом, для преодоления кризиса нехватки кадров для столь бурно развивающейся отрасли, как ядерная медицина, необходим четко скоординированный план, который включал бы в себя системные меры по подготовке кадров как на додипломном уровне, так и по усовершенствованию уже готовых специалистов. Кроме того, необходимо подготовка «пула» высококвалифицированных профессорско-преподавательских кадров для обучения специалистов новой формации. И, конечно же, необходимо создать федеральные образовательные стандарты с учетом современного состо-

яния медицинской науки и на основе профессиональных стандартов.

Работа в данном направлении может быть успешной только при условии активного включения всех заинтересованных сторон: образовательных организаций, профессионального сообщества и государственных структур. При этом очевидным фактом является и то, что до принятия профессиональных стандартов

и ФГОС, имеющийся опыт у ведущих научных и образовательных организаций по подготовке специалистов должен быть взят на вооружение и получить поддержку и дальнейшее развитие.

Для цитирования: Кузнецова О.В., Самойлов А.С., Волпянская О.И. О подготовке кадров для ядерной медицины // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 2. С. 82–88.

DOI: 10.12737/article_5ca610ab7b5103.17524440

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 2. P. 82–88

DOI: 10.12737/article_5ca610ab7b5103.17524440

Training for Nuclear Medicine

O.B. Kuznetsova, A.S. Samoylov, O.I. Volpyanskaya

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: olga.fmbc@mail.ru

O.V. Kuznetsova – Vice rector, PhD Biol.; A.S. Samoylov – Director General, Dr. Sci. Med., Prof. RAS;

O.I. Volpyanskaya – Head of Dep., PhD Ped.

Abstract

Purpose: Due to the necessity of improving the education of medical workers it is vital to conduct a review of the current state of training for work associated with the use of high-tech equipment and the use of radiopharmaceuticals for nuclear medicine.

Results: To ensure the availability of modern, high-quality medical care, oriented to world standards, it should be considered that the necessary conditions are based not only on the development of medical science and technology, material and technical equipment, but also on the provision of highly qualified personnel with a certain set of competencies.

Currently, the training and professional development of personnel for this area is carried out at all levels of vocational education: secondary and higher in accordance with the Lists of specialties and areas of vocational education. At the same time, the issues of developing and approving relevant professional standards and Federal state educational standards (FSES) for the needs of nuclear medicine remain unsolved, which in turn is one of the factors that reduce the demand for specialists in this field in the labor market.

At the same time, the issues of developing and approving relevant professional standards and FSES for the needs of nuclear medicine remain unsolved, which in turn is one of the factors that reduce the demand for specialists in this field on the labor market.

The personnel crisis is overcome due to the implementation of additional professional programs and practical training at the bases of leading scientific, clinical and educational institutions that are leaders in the field of nuclear medicine and radiopharmaceuticals.

Conclusion: In order to address the shortage of personnel for such a booming industry, a clear coordinated plan is needed, which would include systematic measures to train personnel both at the undergraduate level and to improve already prepared specialists. In addition, it is necessary to prepare a pool of highly qualified faculty for training specialists of a new formation. It is necessary to create federal educational standards taking into account that the current state of medical science and on the basis of professional standards. Work in this direction can be successful only if all stakeholders are actively involved: educational organizations, the professional community and government structures.

At the same time, it is an obvious fact that, before the adoption of professional standards and the FSES, the available experience of leading scientific and educational organizations in the training of specialists should be adopted and they should receive support and development.

Key words: *nuclear medicine, training*

Article received: 11.02.2019. Accepted for publication: 27.02.2019

For citation: Kuznetsova OB, Samoylov AS, Volpyanskaya OI. Training for Nuclear Medicine. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(2):82-8. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5ca610ab7b5103.17524440