

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФИЗИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМЕНИ П.Н. ЛЕБЕДЕВА РАН

НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР РАДИОЛОГИИ
МИНЗДРАВА РОССИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЯДЕРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ «МИФИ»

***Международная молодежная школа
Инновационные ядерно-физические методы
высокотехнологичной медицины***

16-17 декабря 2021 года

Тезисы лекций

Москва

**Международная молодежная школа
Инновационные ядерно-физические методы
высокотехнологичной медицины**

О Школе

I Международная молодёжная школа «Инновационные ядерно-физические методы высокотехнологичной медицины» открывает цикл ежегодных Школ, посвященных передовым методам ядерной медицины, лучевой диагностики и терапии, укоротительным технологиям, наноразмерным технологиям высокотехнологичной медицины.

Школа проводится в рамках реализации проекта «Разработка новых технологий диагностики и лучевой терапии социально значимых заболеваний протонными и ионными пучками с использованием бинарных ядерно-физических методов», реализуемого при поддержке ФНТП «Развитие синхротронных и нейтронных исследований и исследовательской инфраструктуры» Минобрнауки России.

I Международная молодежная школа пройдет 16 и 17 декабря 2021 года в Физическом институте им. П.Н. Лебедева РАН.

Тема Школы 2021 года: «Ядерно-физические методы адронной терапии».

Особый акцент на I Школе будет сделан на рассмотрении перспективных направлений адронной терапии онкологических заболеваний, в том числе протонной терапии, сочетанным методам протонного и ионного воздействий, протонной томографии и технологиям сенсбилизации протонной и нейтронной терапии с использованием наночастиц и комплексов на их основе.

Лекторы Школы – ведущие российские и зарубежные ученые в области ядерной медицины, лучевой диагностики и терапии.

Школа рассчитана на молодых ученых, аспирантов, студентов магистратуры, специалитета и бакалавриата. Предусмотрена отдельная секция для школьников.

Организаторы

- Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН
- Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»
- Национальный медицинский исследовательский центр радиологии МЗ РФ

Важная информация:

- Формат Школы – лекции ведущих ученых
- Официальный язык Школы – русский и английский
- Школа пройдет в очном формате с возможностью дистанционного подключения для иногородних и иностранных участников
- Программой Школы для очных участников предусмотрены кофе-брейки, памятные подарки и фото
- Регистрация и участие в Школе – бесплатное. Окончание регистрации: 13.12.2021

Программа Школы и более детальная информация о мероприятии на сайте <https://protonschool.lebedev.ru/>.

Контакты Организаторов: protonschool@lebedev.ru

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ МЕТОДОМ ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ В СИСТЕМЕ ФМБА РОССИИ

Ю.Д. Удалов

*д.м.н., доцент, и.о. генерального директора
ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России*

ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России проведен комплекс мероприятий по повышению доступности высокотехнологичной медицинской помощи, в том числе методом протонной лучевой терапией, и организации маршрутизации пациентов

Специалистами ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России за прошедший период 2021 года проведено 25 выездных мультидисциплинарных онкологических консилиумов, осмотрено 1 293 человек, из них получили направление: 177 – на протонную терапию, 19 – на радионуклидную терапию, 20 – на хирургическое лечение, 3 – на лекарственное противоопухолевое лечение, 99 – на дообследование в ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России, 483 – на дообследование и лечение в других учреждениях ФМБА России.

Благодаря постоянному взаимодействию с учреждениями ФМБА России, а также с региональными министерствами здравоохранения и главными онкологами удалось значительно увеличить поток пациентов на обследование и лечение в условиях ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России.

Специалистами ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России выполнено более 1500 заочных консультаций.

В 2020 году в рамках высокотехнологичной медицинской помощи лечение получили 487 пациентов, из них 350 методом протонной лучевой терапии. За прошедший период 2021 года пролечено 1 659 пациентов, из них методом протонной лучевой терапией до конца года запланировано 828 пациентов, 500 пациентов получили терапию радионуклидами. Более 700 пациентов со злокачественными новообразованиями прошли I и II этап онкореконвалитации в условиях ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России.

Благодаря установке современной системы дозиметрического планирования PINNACLE, стало возможным осуществлять

одновременное планирование сочетанной лучевой терапии с применением и фотонов, и протонов. Особенно актуально использование такой методики в лечении опухолей молочной железы и злокачественных новообразований головы и шеи. Широкое внедрение режимов гипофракционирования в сочетании с новой современной системой синхронизации дыхания при проведении протонной лучевой терапии позволило увеличить эффективность и безопасность с существенным снижением побочных эффектов. Использование протонной лучевой терапии с эскалацией дозы позволило сократить общее время лечения, и, как следствие, срок госпитализации с 8 до 4 недель, что в дальнейшем повлекло увеличение пропускной способности комнат до 80 человек в день. Пролечено 115 (14%) пациентов с опухолями центральной нервной системы, 190 (23%) пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта, 280 (34%) пациентов с опухолями предстательной железы и 83 (10%) – с опухолями молочной железы. С целью идентификации пациентов по радиобиологическому потенциалу опухолей и более точному планированию методов и режимов лучевой терапии внедрена методика ПЭТ-КТ топометрии. Совместно с хирургами разработан и внедрен метод последовательного использования химиоэмболизации печеночных артерий и протонной лучевой терапии при первичных и метастатических опухолях печени.

Освоена методика лечения детей раннего возраста под седацией.

В рамках мероприятий по ранней диагностике онкологических заболеваний проведены:

1. «День пациента».

Осмотрено 488 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет. В 60 случаях (12%) выявлены предопухолевые и опухолевые заболевания.

2. «День женского здоровья».

Осмотрено 114 пациенток. Обследования проводились на высокотехнологичном цифровом маммографе GE Senografe Pristina с функцией томосинтеза и возможностью выполнения стереотоксической биопсии.

В 60 случаях (53%) выявлены предопухолевые и опухолевые заболевания.

3. «День мужского здоровья».

Осмотрено 146 пациентов. В 16 случаях (11%) выявлена доброкачественная гиперплазия предстательной железы, в 8 случаях (5,5 %) – воспалительные заболевания.

В 2021 году ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России выполнял 1 прикладную научно-исследовательскую работу в сфере здравоохранения по государственному заданию по теме «Создание и сопровождение базы данных пациентов, получавших протонную терапию по поводу онкологических заболеваний в системе ФМБА России».

На основании обобщения и анализа литературных данных осуществлен критический анализ существующих проблем и основных направлений научных исследований в области персонализированного подхода для совершенствования методик лечения онкологических заболеваний и клинического применения путем прогнозирования для пациентов рисков как от заболевания, так и после проведенного лечения (государственное задание: шифр «Проторегистр-21», код 81.001.21.800, 2021 – 2023 гг.).

Промежуточный анализ Базы данных, результатов исследования качества дозиметрических планов протонной терапии рака предстательной железы, метастазов в печени показал, что все планы гомогенны и конформны в рамках доверительных интервалов установленных значений. Это подтверждает однородное распределение дозы и соответствие ее конфигурации целевому объекту при проведении протонной лучевой терапии.

ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России за 2021 г. представил более 20 очных докладов на конференциях и форумах различного уровня, более 30 тезисов было предоставлено в сборники материалов конференций, около 60 сертификатов об участии получили сотрудники Центра.

В октябре 2021 года по результатам конкурса «Радиофармацевтические лекарственные препараты для диагностики и лечения неинфекционных заболеваний» ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России получил грант в форме субсидии на формирование научного, технологического и производственного потенциала фармацевтической и медицинской промышленности, а также развития инвестиционной инфраструктуры исследований и разработок в области фармацевтической и медицинской промышленности в рамках реализации проекта «Разработка и

внедрение в клиническую практику терапевтического радиофармацевтического лекарственного препарата на основе лютеция – 177 и синтетического аналога соматостатина для терапии нейроэндокринных злокачественных новообразований» на 2021 – 2025 гг.

THE FUTURE OF HEAVY ION THERAPY

Marco Durante

*GSI Helmholtz zentrum für Schwerionenforschung and Technische
Universität Darmstadt. Darmstadt, Germany*

Biological optimization of the treatment planning is a necessary step toward a full exploitation of energetic charged particles in oncology. Most of the efforts in particle radiobiology for radiotherapy have concentrated on measurements of RBE. A large and comprehensive database of RBE measurements is available for different ions. However, *qualitative* differences between densely ionizing ions and photons have been observed and are not taken into account in the scaling factor RBE. Most cancer patients are subject to multi-modal strategies that involve, in addition to radiotherapy, drug treatments: chemotherapy, targeted therapy, or immunotherapy. The interaction radiation-drug can be substantially different when densely and sparsely ionizing radiation are compared. Considering the radiobiological differences, charged particles and X-rays should be regarded as two separate drugs in oncology.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Дрошнева И.В.

ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» - филиал ФГБУ НМИЦР

В 1895 году Конрад Вильгельм Рентген опубликовал сообщение об открытии им X-лучей. С 1903 года ученые всех стран начали уделять большое внимание вопросу лечения злокачественных новообразований при помощи лучей Рентгена. В 1896 году Анри Беккерель сообщил в Парижской академии наук об открытом им излучение урана. Неоценимый вклад в развитие ядерной физики внести супруги Мария Складовская-Кюри и Пьер Кюри, которые не только изучали радиоактивность некоторых веществ, но и проводили эксперименты с радием и полонием на себе. Их научные изыскания продолжили Ирен и Фредерик Жюлиа-Кюри. Они исследовали ядерные реакции и обнаружили образование нового, не встречающегося ранее в природе радионуклида — была открыта искусственная радиоактивность. Благодаря данным исследованиям радиотерапевтическая служба получила изотоп ^{60}Co для гамма-терапевтических аппаратов.

Радиационная онкология – дисциплина на стыке физики, медицины и биологии, направленная на терапевтическое использование ионизирующего излучения в монорежиме или в сочетании с другими методами лечения, такими как хирургия, лекарственная терапия (химио-, гормональные препараты)

Лучевая терапия – комплекс мероприятий, направленный на лечение больных злокачественными новообразованиями и неопухолевыми процессами с использованием в качестве лечебного фактора ионизирующих излучений. Это высокотехнологичная цепь сложных в техническом и интеллектуальном плане задач.

Цель лучевой терапии – уничтожение и/или изменение биологических свойств злокачественной опухоли, за счет действия ионизирующего излучения путем точного подведения дозы излучения к мишени с минимальным влиянием на здоровые ткани.

Для реализации задач лучевой терапии важна комплексная диагностика, позволяющая визуализировать мишень облучения,

окружающие ее нормальные ткани и жизненно важные органы и структуры.

Радикальная лучевая терапия – полное уничтожение опухоли. В некоторых случаях лучевая терапия является альтернативой радикальному хирургическому методу лечения. Вариантами проведения радикальной лучевой терапии являются самостоятельная, комбинированная – в сочетании с хирургическим (пред- и послеоперационное облучение) и комплексная – в сочетании с химиотерапией, гормональной терапией и хирургическим вмешательством

Паллиативная лучевая терапия – снижение биологической активности опухоли, стабилизация и торможение ее роста, уменьшение размеров опухоли.

Симптоматическая лучевая терапия направлена на улучшение качества жизни больного, за счет устранения отдельных симптомов, (боль, синдром сдавления верхней полой вены и др.).

Способы облучения: дистанционное, внутренние, контактное/брахтитерапия (аппликационное, внутритканевое).

Методики и технологии лучевой терапии: 2-хмерная конвенциональная лучевая терапия, 3-хмерная конформная лучевая терапия, лучевая терапия с модулированным по интенсивности пучком (IMRT), лучевая терапия с модулированным по интенсивности пучком в ротационном режиме (VIMAT), стереотаксическая радиохирургия (SBRT), стереотаксическая радиотерапия, методика интегрированного буста, адаптивная лучевая терапия, лучевая терапия под контролем визуализации, лучевая терапия под контролем дыхания.

По оценке ВОЗ при использовании оптимальных методов лечения онкологических заболеваний возможно излечение 1/3 больных, около 60% больных получают хирургическое лечение или хирургическое в сочетании с лучевой и/или химиотерапией и около 30% пациентов - только лучевое лечение и 10% - химиотерапию.

БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

С.Ю. Таскаев

*Институт ядерной физики СО РАН
Новосибирский государственный университет*

По данным Всемирной организации здравоохранения онкологическая заболеваемость неуклонно растёт и приводит к значительной смертности. Разработка лекарств и методов лечения злокачественных опухолей является важной и до сих пор не решённой научной задачей. В качестве перспективного подхода в лечении ряда злокачественных опухолей, в первую очередь трудноизлечимых опухолей головного мозга, рассматривается бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ), чрезвычайно привлекательная избирательным воздействием непосредственно на клетки злокачественных опухолей.

БНЗТ является формой бинарной радиотерапии, использующей высокую способность нерадиоактивного ядра бор-10 поглощать тепловой нейтрон. Сечение этой реакции поглощения составляет 3837 б. Поглощение нейтрона ядром ^{10}B приводит к мгновенной ядерной реакции $^{10}\text{B}(n,\gamma)^7\text{Li}$ с выделением энергии 2,79 МэВ. В 6,1 % случаев энергия распределяется только между ядрами лития и α -частицей, в 93,9 % случаев ядро лития вылетает в возбуждённом состоянии и испускает γ -квант с энергией 0,48 МэВ. Продукты ядерной реакции (ядро лития с энергией 0,84 МэВ и α -частица с энергией 1,47 МэВ) характеризуются высоким темпом торможения и малым пробегом этих частиц в воде или в ткани организма – 5,2 и 7,5 $\mu\text{м}$, сравнимым с характерным размером клеток млекопитающих. Темп торможения γ -кванта существенно ниже. Следовательно, выделение основной части энергии ядерной реакции $^{10}\text{B}(n,\gamma)^7\text{Li}$, а именно 84 %, ограничивается размером одной клетки. Таким образом, селективное накопление бора-10 внутри клеток опухоли и последующее облучение нейтронами должны приводить к разрушению клеток опухоли с относительно малыми повреждениями окружающих нормальных клеток.

В докладе сформулированы требования, предъявляемые к терапевтическому пучку нейтронов и к препарату адресной доставки бора, кратко представлена история развития методики БНЗТ, приведен критический обзор решений, реализованных при изготовлении ускорительных источников нейтронов, дается информация о современном состоянии развития методики, которая выходит на фазу клинического применения, и подчеркнуты направления актуальных исследований. Особое внимание в докладе уделено принятой в 2021 году программе внедрения методики БНЗТ в клиническую практику в Российской Федерации.

РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА КОМПЛЕКСЕ ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ "ПРОМЕТЕУС"

Шемяков А.Е.^{1,2}, Балакин В.Е.¹, Заичкина С.И.², Розанова
О.М.², Сорокина С.С.², Дюкина А.Р.²

¹ *Физико-технический центр ФИАН им. П.Н. Лебедева РАН,
Протвино, Россия*

² *Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
Пуццино, Россия
alshemyakov@yandex.ru*

В настоящее время протонная терапия (ПТ) используется для лечения многих видов онкологических заболеваний. Она особенно подходит в тех случаях, когда другие способы лечения не могут обеспечить должного терапевтического эффекта, а традиционная лучевая терапия представляет большой риск для пациента. ПТ особенно результативна для лечения опухолей глаза и глазной впадины, опухолей головного мозга, рака предстательной железы и детской онкологии. В России существует 3 центра ПТ: ЛДЦ МИБС г. Санкт-Петербург, ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА г. Димитровград, МРНЦ г. Обнинск. Зачастую протонные центры являются медицинскими учреждениями или находятся на территории медицинских комплексов, что накладывает ограничения на регулярное использование данных установок для исследовательских целей.

На базе ФТЦ ФИАН в г.Протвино комплекс протонной терапии «Прометеус» разрабатывается и эксплуатируется в рамках научно-исследовательского предприятия, что предоставляет возможность проведения физических и биологических экспериментов. Данный комплекс состоит из компактного синхротрона диаметром 5 м и массой 15 т, встроенной рентгеновской трубки и детектора, кресла для иммобилизации пациента, комплекта программного обеспечения. Установка способна ускорять протоны в диапазоне энергий 30-330 МэВ. Облучение объектов-мишеней осуществляется в импульсном режиме методом сканирования тонким пучком протонов заданного объема. Диаметр пучка зависит от энергии и составляет 5 - 20 мм.

На терапевтической установке «Прометеус» также можно формировать протонные пучки с модифицированным пиком Брегга и облучать до пика, в пике и после пика Брегга. Для проведения биофизических экспериментов разработана специальная платформа для размещения объектов в поле облучения, позволяющая облучать с разных направлений. В программу контроля и управления установкой были внесены дополнения, позволяющие быстро составлять планы облучения по заданным координатам на платформе и с заданной интенсивностью пучка. Для каждого эксперимента проводится как минимум одна процедура съемки проекций при вращении платформы на 360 градусов и восстанавливается трехмерный объект для анализа и планирования облучения. Все данные по текущему эксперименту: расположение объекта, проекции, трехмерная модель, планы облучения и т.д. вносятся в базу данных, параллельную базе данных пациентов. Таким образом, каждый эксперимент может быть восстановлен из архива и воспроизведен повторно без проведения долгих подготовительных процедур. Появление такого оборудования создало предпосылки для создания исследовательского модуля, на котором проводятся эксперименты на культурах нормальных и опухолевых клеток мышей, лимфоцитах здоровых и с разными формами и стадиями онкозаболеваний людей, а также лабораторных животных в условиях тотального и локального облучения разных частей тела.

В результате был проведен комплекс радиобиологических и биофизических исследований в условиях *in vivo* и *in vitro* с использованием разнообразных методик в зависимости от способов доставки пучков протонов, дозы и объемов облучения. Эксперименты на модельных объектах внесли существенный вклад при освоении и отладке оборудования, апробирования разных вариантов позиционирования, контроля корректной доставки дозы, решения проблем дозиметрии. Получены уникальные экспериментальные данные по определению относительной биологической эффективности протонов при облучении животных как низкими, так и высокими дозами с использованием батареи современных чувствительных тестов, отработаны схемы гипофракционированного лечения солидной карциномы Эрлиха у мышей, исследованы проблемы рецидивирования опухолей после

радиотерапии, что вносит важный вклад в понимание специфики действия протонов на живые объекты. Полученные данные открывают новые возможности для развития ПТ и использования их при оценке радиационной нагрузки при длительных космических полетах.

[1] Youngyih Han, Current status of proton therapy techniques for lung cancer *Radiat Oncol J*; 37(4):232-248, (2019).

[2] В.Е. Балакин, С.И. Заичкина, О.М. Розанова, Протонное облучение 24-30 (2018).

[2] S. S. Sorokinaa, S. I. Zaichkinaa, O. M. Rozanovaa, The early delayed effect of accelerated carbon ions and protons on the cognitive functions of mice, *Biology Bulletin*, Vol. 47, No. 12, pp. 1651–1658 (2020).

[3] V. E. Balakina, O. M. Rozanova. Assessment of the Relative Biological Efficiency of Pencil Beam Scanning of Protons in Mice in Vivo. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, Vol. 499, pp. 215–219 (2021).

ОПТИМИЗАЦИЯ ФРАКЦИОНИРОВАННОЙ РАДИОТЕРАПИИ МЕТОДОМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Кузнецов М.Б.

Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН

Использование математических методов в настоящее время стало необходимостью в онкологии. Идентификация опухолевых клеток, разработка наномедицинских систем, фокусировка облучения в объеме опухоли при радиотерапии — это лишь несколько примеров задач, в решении которых использование компьютерных расчетов уже приносит значительную пользу. Отдельным математическим подходом является моделирование роста и терапии опухоли, при котором она и ее микроокружение рассматриваются как единая сложная система. Одним из значимых прикладных направлений исследования при этом является поиск возможностей оптимизации тех типов терапии и их комбинаций, которые уже используются в клинической практике. Разумеется, математическое моделирование ни в коем случае не может заменить клинические исследования, но с его помощью возможно существенно сузить круг потенциально эффективных схем лечения, требующих экспериментальной и клинической проверки.

Зародившись как исключительно теоретическая область в середине прошлого века, в последние десятилетия математическая онкология претерпела бурное развитие благодаря усовершенствованию компьютерных технологий и существенному прогрессу в понимании биологии раковых заболеваний. В настоящее время в онкологии существуют не только подтвержденные качественные гипотезы, выдвинутые при математическом моделировании, но и успешные доклинические эксперименты и клинические испытания, предложенные по его результатам.

Одним из классов актуальных задач для моделирования является оптимизация радиотерапии, которая неизбежно поражает не только злокачественные, но и нормальные клетки организма. В таких задачах необходимо при заданных условиях предложить способ уничтожить как можно больше раковых клеток и соответственно

повысить вероятность излечения опухоли, не превышая при этом допустимое общее повреждение нормальной ткани. Различия в параметрах радиочувствительности опухолевых и нормальных клеток зачастую приводят к необходимости фракционирования общей дозировки, то есть ее разбиения на множество небольших доз облучения, проводимого в рамках курса, занимающего, как правило, несколько недель. Другая причина для фракционирования продиктована пространственно-временными эффектами, влияющими на эффективность радиотерапии. Первый эффект – это репопуляция опухолевых клеток между облучениями. Второй эффект – восстановление сублетальных повреждений, что означает, что фракции с достаточно коротким интервалом времени между ними могут привести к синергетическим эффектам как при лечении опухолей, так и при повреждении нормальных тканей. Еще два эффекта – реоксигенация и перераспределение клеточного цикла – указывают на то, что радиочувствительность каждой опухолевой клетки зависит от окружающей концентрации кислорода и от текущей стадии ее клеточного цикла. В частности, гипоксические и непролиферирующие клетки более радиорезистентны.

В связи с пространственно-временными изменениями распределения опухолевых клеток и их радиочувствительности на итоговую эффективность радиотерапии влияет не только выбор протокола фракционирования, но и пространственное распределение дозы при каждом облучении. Последнее, в частности, имеет особенно важное значение для протонной терапии, которая ввиду особенностей потерь энергии протонов при их движении сквозь ткани позволяет производить значительно более гибкую настройку пространственного распределения дозы облучения, чем классическая фотонная терапия.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ ПЛОТНО- И РЕДКОИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

**С.Н. Корякин, В.И. Потетня, Е.В. Корякина, М.В. Трошина,
А.Н. Соловьев, А.А. Лычагин**

*Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск,
Россия*

Presenting author e-mail address: korsernic@mail.ru

Дистанционная лучевая терапия является одним из эффективных неинвазивных методов лечения онкологических больных. В настоящее время всё большее распространение получает терапия ускоренными ионами: протонами, ионами углерода, кислорода, гелия [1]. С целью оптимизации биологической дозы рассматриваются различные сочетания этих типов частиц в одном терапевтическом плане. Однако необходимо не только создать оптимальное для конкретного случая физико-дозиметрическое распределение дозы, но и учесть возможные эффекты, возникающие в клетках при взаимодействии повреждений, индуцируемых частицами с разными ЛПЭ. Конечный биологический эффект при этом может зависеть от разных факторов: последовательности воздействия, режима фракционирования и соотношения доз каждого вида излучения в общую дозу. По этой причине эффекты сочетанного воздействия различных типов ионизирующих излучений приобретают большую актуальность.

Цель исследования заключалась в установлении наиболее эффективной схемы облучения протонами и тяжёлыми заряженными частицами (ТЗЧ), образуемыми быстрыми нейтронами в условиях отсутствия равновесия вторичных заряженных частиц. В данной работе ТЗЧ использовали в качестве модели излучения пучка ионов углерода в расширенном пике Брэгга ввиду схожести их физических характеристик [2].

Исследования проводили на опухолевых клетках китайского хомячка (линия В14-150, фибросаркома). Жизнеспособность клеток оценивали по тесту клоногенной активности. Были рассмотрены 4

схемы воздействия: две последовательности воздействия («р→ТЗЧ», «ТЗЧ→р») и два варианта вкладов каждого излучения в суммарную дозу (80%D(p)+20%D(ТЗЧ); 60%D(p)+40%D(ТЗЧ)).

Экспериментальные данные аппроксимировались трехпараметрической моделью экспоненциального роста (1), параметры уравнений для рассмотренных схем облучения приведены в таблице 1.

$$Y = A_1 - A_2 \cdot \exp(-\ln 2 \cdot t / T_{1/2}) \quad (1)$$

При воздействии в последовательности «р→ТЗЧ» пострадиационное восстановление повреждений в клетках проявляется в интервале времени от 0 до 4 ч. При обратной последовательности («ТЗЧ→р») зависимость эффекта от времени между воздействиями отсутствовала.

Таблица 1. Параметры кривых восстановления повреждений в клетках В14-150 для исследованных схем последовательного воздействия протонов и ТЗЧ				
Схема облучения	A ₁	A ₂	T _{1/2}	R ²
80%D(p) + 20%D(ТЗЧ)	0,264 ± 0,006	0,041 ± 0,009	1,1	0,97
60%D(p) + 40%D(ТЗЧ)	0,230 ± 0,007	0,040 ± 0,008	1,3	0,987
20%D(ТЗЧ) + 80%D(p)	0,232 ± 0,003	0,012 ± 0,005	0,4	0,015
40%D(ТЗЧ) + 60%D(p)	0,179 ± 0,018	-0,0149 ± 0,006	–	0,018

Наблюдаемые закономерности обусловлены в первом случае восстановлением повреждений, индуцируемых первой фракцией дозы с низкой ЛПЭ (протонами), которые репарируются в такой же степени, как и после гамма-облучения. ТЗЧ, напротив, индуцируют в клетках в основном труднорепарируемые или нерепарируемые кластерные повреждения ДНК, которые не успевают восстановиться до следующего облучения и до вступления клеток в митотический цикл. Таким образом, наиболее эффективной из изученных схем последовательного воздействия является схема с вкладами 40 % нейтронного излучения в отсутствие равновесия вторичных частиц и 60 % протонов.

[1] M. Durante, J. Debus, J.S. Loeffler, Physics and biomedical challenges of cancer therapy with accelerated heavy ions, *Nat Rev Phys*, 3, pp. 777–790 (2021).

[2] Е.В. Корякина, В.И. Потетня, М.В. Трошина, М.Н. Ефимова, Р.М. Байкузина, С.Н. Корякин, А.А. Лычагин, В.А. Пикалов, С.Е. Ульяненко, Сравнение биологической эффективности ускоренных ионов углерода и тяжелых ядер отдачи на клетках китайского хомячка, *Радиация и риск*, Т. 28, №3, с. 96-106 (2019).

РАЗРАБОТКА РЕЖИМОВ ОБЛУЧЕНИЯ ПУЧКОМ СВЕРХНИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ ДЛЯ ПРОТОННОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

А.А. Пряничников^{1,2,3}, М.А. Белихин^{1,2,3}, П.Б. Жоголев¹,
А.Е. Шемяков^{1,2}, А.П. Черняев³

¹ *Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН, Физико-технический центр, Протвино, Россия*

² *Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН, Москва, Россия*

³ *МГУ имени М.В. Ломоносова, Физический факультет, Москва, Россия,*

a.pryanichnikov@lebedev.ru

Активное развитие ускорительных технологий в последние два десятилетия позволило использовать протонную терапию в медицинских центрах по всему миру [1]. Протонная терапия сегодня является одной из наиболее развивающихся форм дистанционной лучевой терапии онкологических заболеваний. Выделение большей части энергии протонов и, следовательно, максимальные повреждения биологических тканей происходят в непосредственной близости от области останковки протонного пучка. Данный метод лечения обеспечивает большую степень конформности, чем другие виды дистанционной лучевой терапии. Для максимального достижения физических преимуществ протонной терапии, длина пробега протонов внутри тела пациента должна быть предсказана с миллиметровой, а лучше с субмиллиметровой точностью. В современной клинической практике планирование облучения для протонной терапии составляется с помощью рентгеновских КТ-обследований пациента до начала лечения. Применение полученных с помощью компьютерной томографии (КТ) данных для планирования лечения протонами требует программного обеспечения, использующего эмпирически выведенные функции калибровки, специфичные для каждого рентгеновского сканера [2]. Процесс преобразования единиц Хаунсфилда, полученных при КТ сканировании, в относительные тормозные способности протонов приводит к неопределенности пробега частиц в теле пациента [3]. Таким образом, наилучшим решением будет использование

протонной визуализации, метода, в котором относительная тормозная способность протонного пучка восстанавливается напрямую [4].

Однако, разработка и внедрение систем протонной визуализации являются трудоемкими задачами, что прежде всего связано с рядом требований, предъявляемым к таким установкам. Энергия протонного пучка, требуемая для визуализации, значительно превосходит аналогичный для терапии параметр. Кроме того, эквивалентная доза, получаемая при протонной визуализации, должна быть соизмерима или меньше дозы, получаемой при стандартном рентгеновском обследовании. Время, необходимое для сбора данных, должно измеряться единицами минут. Следовательно, режим вывода пучка для протонной визуализации должен обладать статистически значимым количеством одиночных протонных событий в своей структуре для обеспечения эффективности использования детекторных систем, а также для выполнения требования малости эквивалентной дозы.

В рамках данной работы приводится пример методологии разработки режимов облучения протонным пучком с параметрами, необходимыми для получения полноценных трехмерных карт тормозных способностей протонов для различных объектов. Кроме того, приводится экспериментальная реализация таких режимов на синхротроне комплекса протонной терапии ФТЦ ФИАН [5-6], способы верификации разработанных режимов [7], а также планы для дальнейших работ.

- [1] A. P. Chernyaev, G. I. Klenov, A. Y. Bushmanov, A. A. Pryanichnikov et al., Proton Accelerators for Radiation Therapy, Medical Radiology and radiation safety, 2 11-22, (2019)
- [2] K. Parodi, J. C. Polf, In vivo range verification in particle therapy, Med Phys. 45(11) e1036-e1050 (2018)
- [3] H. Paganetti, Range uncertainties in proton therapy and the role of monte carlo simulations, Physics in Medicine and Biology, 57(11), R99–R117 (2012)
- [4] Lomax A J Myths and realities of range uncertainty The British Journal of Radiology 93(1107), 20190582 (2020)
- [5] A. A. Pryanichnikov et al., “Clinical Use of the Proton Therapy Complex “Prometheus””, Phys. Part. Nuclei Lett., 15, 7, 981-985, (2018)

- [6] A.A. Pryanichnikov et al., “Updated Status of Protom Synchrotrons for Radiation Therapy”, in Proc. RuPAC'21, pp. 120-124, (2021)
- [7] A. A. Pryanichnikov et al., Low Intensity Beam Extraction Mode on the Protom Synchrotron for Proton Radiography Implementation, J. Phys.: Conf. Ser. 2058 012041 (2021)

ПРОТОННАЯ ТЕРАПИЯ ИНТРАФРАКЦИОННО ДВИЖУЩИХСЯ ОПУХОЛЕЙ

**М.А. Белихин^{1,2,3}, А.А. Пряничников^{1,2,3}, А.П. Черняев³,
А.Е. Шемяков^{1,2}**

¹*Физический институт имени П.Н. Лебедева РАН, Москва, Россия*

²*Физико-технический центр Физического института имени П.Н.
Лебедева РАН, Протвино, Россия*

³*Московский государственный университет имени М.В.*

Ломоносова, Москва, Россия

E-mail: mikhaibelikhin@yandex.ru

Протонная терапия [1] на сегодняшний день является наиболее точной и эффективной разновидностью дистанционной лучевой терапии онкологических заболеваний. Ее преимущество перед традиционной фотонной терапией обусловлено особенностями взаимодействия ускоренных протонов с веществом. Использование протонов позволяет повысить конформность и точность облучения, обеспечить резкие дозовые градиенты, снизить радиационную нагрузку на здоровые ткани и органы риска. Наиболее широкое распространение получила протонная терапия в режиме точечного сканирования (Spot Scanning Proton Therapy – SSPT), поскольку обеспечивает наивысшую точность облучения и не требует изготовления индивидуальных элементов пассивного рассеяния. В данном режиме облучение целевого объема производится послойно тонким пучком протонов переменной интенсивности, направление которого задается в реальном времени системой магнитных разверток.

Технология SSPT уже активно применяется для локализаций головы и шеи. Однако протонная терапия может быть эффективна и в случаях локализаций грудной клетки и брюшной полости: легкие, молочная железа, предстательная железа, печень и др. Расширение области применения SSPT на перечисленные локализации [2] затрудняется значительным влиянием интрафракционного движения [3] внутренних органов и тканей. Интрафракционные движения – это движения, происходящие непосредственно в процессе сеанса облучения. Такие движения вызваны в наибольшей

степени дыханием пациента, а также сердцебиением и перистальтикой кишечника. Интрафракционные движения приводят к искажениям дозового распределения [4], формируемого в режиме точечного сканирования: нарушению формы и структуры дозового поля, снижению однородности дозы, появлению областей передозировки и недостаточной дозировки («горячих» и «холодных» точек). Проблема интрафракционного движения в традиционной фотонной терапии имеет ряд решений [5], однако их прямой перенос в протонную терапию затруднителен и требует дополнительных исследований и разработок. Затруднение вызвано в наибольшей степени отличиями в принципах взаимодействия фотонного и сканирующего протонного пучков с движущейся мишенью.

Текущая работа представляет собой обзор литературы, посвященной протонной терапии движущихся опухолей. В работе в общем виде рассмотрена проблема интрафракционного движения в протонной терапии. Рассмотрены и классифицированы существующие методы отслеживания движения опухоли, а также проанализированы в контексте возможности применения в протонной терапии. Рассмотрены особенности планирования лечения подвижных опухолей и классифицированы методы облучения. Кроме того, кратко представлены результаты исследований по данной тематике, произведенные в ФТЦ ФИАН на отечественном комплексе протонной терапии «Прометеус» [6].

- [1] C. Bert, M. Durante, Motion in radiotherapy: particle therapy, *Phys. Med. Biol.*, vol. 56, pp. 113-144, (2011).
- [2] P. Trnková et al., Clinical implementations of 4D pencil beam scanned particle therapy: Report on the 4D treatment planning workshop 2016 and 2017, *Physica Medica*, vol. 54, pp. 121-130, (2018).
- [3] T. Kubiak, Particle therapy of moving targets – the strategies for tumour motion monitoring and moving targets irradiation, *Br J Radiol*, vol. 89, pp. 1-13, (2016).
- [4] S. Mori, A-C. Knopf, K. Umegaki, Motion management in particle therapy, *Med. Phys.*, vol. 45, pp. 994-1010, (2018).
- [5] J. Bertholet et al., Real-time intrafraction motion monitoring in external beam radiotherapy, *Phys. Med. Biol.* vol. 64, (2019).

[6] A.A. Pryanichnikov et al., Clinical Use of the Proton Therapy Complex “Prometheus, Phys. Part. Nuclei Lett., vol. 15, no. 7, pp. 981-985, (2018).

RENDEZVOUS OF NANOTECHNOLOGY WITH RADIOTHERAPY AND RADIOBIOLOGY

Anton Fojtik

*Czech Technical University in Prague
MEPhI, Russia*

Современная наука достигла уровня, что делает возможным заглянуть на очень крошечные кусочки вещества соблюдать естественные процессы, имеющие место внутри.

Кроме того, сегодняшняя технология позволяет вмешиваться в эти внутренние процессы и работать над ними; уже достигнуты уровни, которые позволяют скопировать процессы формирования крошечных структур и подражать этим структурам в масштабе «наноразмерной» или найти способы того, как их подготовить.

Как эти структуры проявляют уникальные характеристики, неизвестные в макромире можно сказать, что с точки зрения использования этих структур для практических применений, двери широко открываются для развлечения на развитие науки и техники. Поскольку все эти процессы происходят в масштабах нанометров, эта область получила имя Нанотехнологии.

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

В.А. Климанов

*Федеральный медицинский биофизический центр
им. А.И. Бурназяна ФМБА России*

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) является достаточно «жестким» и требовательным способом лечения онкологических заболеваний. Главная проблема в том, что при облучении пациентов ионизирующим излучением нормальные клетки (НК) повреждаются почти в такой же степени, как и злокачественные. Дифференциация воздействия ионизирующего излучения на клетки основывается на том, что после облучения НК при определенных условиях имеют более высокую вероятность нормальной репарации, чем злокачественные. Таким образом, для повышения эффективности дистанционного лучевого лечения рака необходимо уменьшать дозу в НК и объем облучаемых НК с помощью совершенствования нацеливания излучения на раковую опухоль и подбирать оптимальный режим фракционирования облучения. Эти направления традиционно являются важнейшими путями повышения эффективности ДЛТ. Однако современная лучевая терапия не ограничивается обогащением только новыми аппаратными средствами и новыми технологиями планирования и реализации облучения. Лучевая терапия сегодня во многом базируется на достижениях радиобиологии и диагностических методов обнаружения и локализации злокачественных новообразований, она немыслима вне сочетания с самыми современными цитостатиками, таргетной, иммунной и генной терапией. Это обуславливает постоянное обновление методов лучевого лечения и появление новых инновационных технологий ДЛТ.

В лекции рассматриваются несколько инновационных технологии ДЛТ, а именно, радиохирurgia и стереотаксическая лучевая терапия, лучевая терапия с модуляцией интенсивности пучков (IMRT), новые подходы к облучению подвижных мишеней (4DRT), адаптивная ДЛТ, так называемая “Flash” («мгновенная») терапия и

лучевая терапия под управлением биологии (BgRT). Особое внимание уделяется последней технологии, представляющей собой сочетание позитронно-эмиссионной томографии, новой химии получения соединений для ПЭТ, включающих радиоактивный фтор, и линейный ускоритель для стереотаксической лучевой терапии. Данная технология реализована в системе RefleXion X1, в которой впервые сам рак используется для направления доставки излучения в режиме реального времени даже в подвижные мишени. По существу, эта система находится на переднем крае огромного изменения в расширении использования лучевой терапии от успешного лечения в основном для пациентов с ранней стадией рака до совершенно новой группы пациентов, которые в ней нуждаются больше всего, с раком на поздней стадии.

