

## **От физики к медицинским применениям**

Манджит Досанж, старший советник по медицинским применениям и координатор ENLIGHT, ЦЕРН, Женева, Швейцария

Физика, с момента открытия рентгеновских лучей Рентгеном в 1895 году, была и продолжает играть важную роль в развитии технологий в биомедицинском домене, в особенности в использовании ионизирующего излучения для медицинской визуализации и терапии. Вызовы и требования в области физики элементарных частиц вывели в развитии на очень высокий уровень свойства и характеристики детекторов, как с точки зрения пространственного, так и временного разрешения. А взаимное обогащение между детекторами физики частиц и инструментами визуализации приносит реальные выгоды для медицинской области, особенно в диагностике и лечении болезней. Для обычной лучевой онкотерапии с помощью рентгеновских лучей обычно используются в больницах ускорители частиц, они также применяются и для производства радиоизотопов, которые работают для диагностики и лечения рака.

Рак является критическим социальным вопросом. Во всем мире только в 2012 году было диагностировано 14,1 миллиона случаев, 8,2 миллиона человек умерли и 32,5 миллиона человек жили с раком. Основная цель лучевой терапии - доставить максимально эффективную дозу облучения в назначенный участок опухоли, максимально отделяя при этом от облучения окружающие здоровые ткани.

Лучевая терапия с использованием заряженных адронов (протонов и легких ионов) с их уникальными физическими и радиобиологическими свойствами позволяет проводить конформную терапию различных видов опухолей, обеспечивая при этом минимальные дозы для больших объемов окружающих здоровых тканей. Использование полного потенциала адронной терапии требует опыта и способности физиков, врачей, радиобиологов, инженеров и специалистов в области информационных технологий, а также сотрудничества между академическими, исследовательскими и промышленными партнерами.

Необходимость катализировать усилия для сотрудничества между этими дисциплинами привела к созданию Европейской сети терапии легкими ионами (the European Network for Light Ion Hadrontherapy - ENLIGHT). Сеть была запущена в 2002 году и предусматривалась не только как единая многодисциплинарная платформа, на которой участники могли делиться знаниями и передовыми методами, а также как институт обучения и образования

Спустя почти 15 лет с момента своего создания, ENLIGHT стало свидетелем появления большого числа специализированных центров, которые используют протоны и ионы углерода для лечения рака. Кроме того, несмотря на сохраняющуюся высокую стоимость, инновационные медицинские методы визуализации начинают проникать в рутинные методы диагностики. Адаптация и развитие является неотъемлемой чертой сети ENLIGHT, при этом сохраняются ее краеугольные камни -- многодисциплинарности, интеграции, открытости и внимания к будущему поколению.

## **Нужна ли нам адронная терапия: точка зрения врачей**

Р. Майер, Австрия

Основная цель лучевой терапии - максимизировать воздействие на опухоль, одновременно минимизируя повреждение окружающей здоровой ткани в попытке уменьшить острые и поздние побочные эффекты. Ионная лучевая терапия (то есть протонная и углеродная ионная лучевая терапия) рассматривается как перспективный терапевтический вариант ввиду физических характеристик пика Брэгга. Основополагающим для использования ионно-лучевой терапии является улучшенная физическая избирательность, то есть улучшенные свойства конформации дозы, что избавляет от облучения органы риска и, следовательно, определяет потенциал снижения побочных эффектов. Протонная терапия обычно показана для опухолей, которые расположены рядом с радиочувствительными структурами (то есть центральной нервной системой, или находятся у основания черепа или в области головы и шеи). Кроме того, протонная терапия считается важным методом в случае педиатрических злокачественных опухолей; ограничивая при использовании протонов дозу, полученную здоровыми структурами, можно ожидать снижения тяжелых отдаленных побочных эффектов.

В дополнение к физическим характеристикам пика Брэгга: ионы углерода характеризуются увеличением биологической эффективности по сравнению с протонами. Учитывая различные клинические ситуации, биологические преимущества ионов углерода по сравнению с протонами, как ожидается, будут наиболее выраженными для опухолей, которые проявляют низкую радиочувствительность.

В первые годы ионно-лучевой терапии пациентов лечили в исследовательских центрах физики, когда было доступно время пучка, тогда как в течение последнего десятилетия наблюдалась явная тенденция к больничным установкам, с отдельным рынком для протонных установок, развивающимся в Соединенных Штатах. В отличие от этого, интерес к терапии с использованием как протонов, так и ионов углерода или комбинированной терапии, в частности, как предусмотрено в установках с двойным пучком частиц, можно заметить в Азии и особенно в Европе. До сих пор существует пять действующих объектов по всему миру, которые предлагают оба качества пучков в одном центре. Они расположены в Хёго (Япония), Шанхае (Китай), Гейдельберге (Германия) Марбурге (Германия) и Павии (Италия). Шестой объект с двумя пучками, MedAustron в Австрии, в настоящее время лечит пациентов протонами и начнет лечение с использованием ионов углерода в ближайшем будущем.

Что касается протонной терапии, то клинический опыт был в основном получен в Соединенных Штатах. В отличие от этого, Япония обладает наибольшим опытом клинического применения терапии на основе ионов углерода, что используется в настоящее время пятью работающими центрами. К концу 2016 года более 149000 пациентов прошли протонную терапию, а 21500 пациентов прошли лечение с использованием пучков ионов углерода в действующих мировых центрах адронной терапии. Ионная лучевая терапия была применена к различным опухолям, таким как меланома глаз, опухоли основания черепа, педиатрические злокачественные опухоли, рак предстательной железы и т. д.. И имеющиеся клинические данные кажутся многообещающими. Во время презентации клинические данные будут представлены подробно.

## **Радиобиология протонной терапии: проблемы и возможности преодоления проблем, связанных с RBE.**

Бледдин Джонс, MSc MD FRCR

Грей лаборатория, Отдел онкологии Оксфорда, CRUK / MRC, Оксфордский университет, Исследовательское здание Old Road Campus Research, Оксфорд, OX3 7DG, Великобритания

### **Абстракт**

При нынешнем мировом расширении протонной терапии у клинических лучевых онкологов и физиков есть большая возможность развить интерес к соответствующей научной базе и клиническим результатам. В частности, следует понимать существующую противоречивость, а также и возможные последствия отношения дозы фотонов к дозе протонов, используемое в определении относительной биологической эффективности (RBE). В настоящее время предписываемая протонная доза включает RBE 1.1 независимо от типа ткани, опухоли и фракции дозы. Против этого прагматического подхода появился набор фактов, включающий в том числе критическое обсуждение существующей базы фактических данных выбора дозы, использования только остро реагирующих анализов *in vivo* и методов анализа и контрольных излучений, применяемых для определения RBE. Имеются также значительные свидетельства экспериментов на быстрых нейтронах, которые имеют отношение к некоторым аспектам протонной терапии, поскольку нейтроны вызывают большую часть их ионизации за счет создания протонов отдачи.

Также были разработаны относительно простые системы математического моделирования на основе наилучших имеющихся научных данных и которые включают клинически полезную концепцию биологической эффективной дозы (BED) для оценки RBE протонов (или других ионных пучков) для различных доз и линейной передачи энергии (LET) значения. LET является мерой плотности ионизации излучения, величина которой постепенно возрастает вдоль каждого трека (следа) протона. Поздно реагирующие ткани, такие как мозг, где  $\alpha / \beta = 2$  Гр, показывают значительно более высокий чем 1.1 уровень RBE, при низкой дозе на фракцию (1,2-1,8 Гр) и для значений LET, которые используются для покрытия обычных объемов мишеней. Но величины могут быть намного выше, особенно на концах протяженного пика Брэгга (Spread out Bragg peak) или для сканированных пучков. Изменения RBE с глубиной пробега в ткани, по-видимому, происходят в зависимости от используемого метода доставки пучка и могут также отражать эффект влияния плотности пучка, которая связана с расстоянием между треками частиц.

Чтобы уменьшить неожиданную токсичность, которая иногда может изредка последовать за протонной терапией, предложен более рациональный подход к распределению RBE. Он основан на использовании переменной RBE, которая зависит от дозы на фракцию и от радиобиологических характеристик ткани и опухоли, таких

как  $\alpha / \beta$ . Такой подход должен сделать протонную терапию более безопасной и эффективной.

### **«Протонная терапия при комплексном лечении рака молочной железы»**

Михайлов Алексей, Центр протонной терапии Медицинского института доктора Сергея Березина.

Рак молочной железы является самой распространенной опухолью среди женщин и находится на втором месте по причинам онкологической смертности у женщин. Ежегодно в мире регистрируется до 1 млн новых случаев заболевания. Данное заболевание, выявленное на ранних стадиях, характеризуется высокими показателями общей 5-летней и 10-летней выживаемости, в связи с чем поздние осложнения лучевой терапии, входящей в комплексное лечение данной категории пациенток, становятся актуальной проблемой. Применение протонной терапии позволяет создать более конформное дозное распределение с минимальным облучением здоровых тканей. В лекции планируется рассмотреть показания к протонному облучению, отбор пациентов, которые могут выиграть от применения протонной терапии, а также «подводные камни», связанные с гетерогенностью дозного распределения из-за влияния значения линейного переноса энергии на относительную биологическую эффективность.

### **Опыт использования протонной терапии с энергией 1000 МэВ**

Докладчик Олег Корытов (Российский Научный Центр Радиологии и Хирургических Технологий им акад А.М. Гранова, Санкт-Петербург, ПИЯФ, Гатчина), Санкт-Петербург, Россия

Корытова Л.И.<sup>1</sup>, Виноградова Ю.Н.<sup>1</sup>, Корытов О.В.<sup>1</sup>, Майстренко Д.Н.<sup>1</sup>, Ялыныч Н.Н.<sup>1</sup>, Герасимов С.В.<sup>1</sup>, Карташов А.В.<sup>1</sup>, Шалек Р.А.<sup>1</sup>, Максимов В.И.<sup>2</sup>, Иванов Е.М.<sup>2</sup>, Карлин Д.Л.<sup>2</sup>, Халиков А.И.<sup>2</sup>

1. ФГБУ «Российский Научный Центр Радиологии и Хирургических Технологий им. Акад. А.М. Гранова», Санкт-Петербург, телефон (812) 596-84-62 e-mail: info@rccrst.ru
2. ФГБУ «ПИЯФ им. Б.П. Константинова, НИЦ Курчатовский институт», Гатчина, (81371) 4-60-25 e-mail: dir@npri.nrcki.ru

Лекция дает слушателям представление о статусе протонной терапии в ФГБУ «РНЦРХТ им акад. А.М. Гранова», работающим по данной тематике в тесном сотрудничестве с ФГБУ «ПИЯФ им. Б.П. Константинова, НИЦ Курчатовский институт». Участники получают представление о «Гатчинском методе» облучения интракраниальных мишеней протонным пучком с энергией 1 ГэВ. Метод отличается от протонной терапии, использующей пик Брэгга. Метод облучения «напролет», основан на ротации пациента на специальном лечебном столе при фиксированной системе вывода пучка.

Эффективность и безопасность метода облучения доказана глубокими фундаментальными доклиническими испытаниями на мухах-дрозофилах, культурах клеток, перививных опухолях и различных экспериментальных животных.

Лечение больных начато с 1975 года, и на сегодняшний день протонная терапия была оказана **1394** пациентам – это почти 26% от всех пациентов, получивших протонную терапию в России за все время, и 2% пациентов во всем мире.

В настоящее время, после проведенной модернизации, проводится регистрация медицинского изделия «Установка для стереотаксической протонной терапии». Также продолжаются фундаментальные, доклинические и научно-исследовательские работы, направленные на возможность дальнейшей модернизации комплекса оборудования и программного обеспечения для лучевой терапии и подтверждения возможности расширения использования «Гатчинского метода» для лечения злокачественных новообразований различной этиологии и локализации.

В ФГБУ «ПИЯФ им. Б.П. Константинова НИЦ Курчатовский институт» в работу запущен циклотрон Ц-80 с энергией выведенного протонного пучка от 40 до 80 МэВ и переменной интенсивностью тока до 100 мкА. Проводится подготовка нового проекта онкоофтальмологического комплекса протонной лучевой терапии и производства генераторов различных радиофармпрепаратов на его базе. Работа ведется совместно с ИГЭФ, Москва.

### **Тераностика: новые методы радионуклидной терапии и диагностики**

Владимир Жеребчевский, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия,

В докладе «Theranostics: новые методы радионуклидной терапии и диагностики» будет рассказано о важной роли новых радионуклидов для диагностики (методом позитронной эмиссионной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии) и для терапии (радиоиммунотерапия). Соединение методик радионуклидной визуализации органов и тканей с радионуклидной терапией - Theranostics (неологизм, возникающий в результате терапии, основанной на диагностике), способно дать отличный результат с минимальными побочными эффектами для лечения и диагностики онкологических заболеваний. Пациент будет получать сначала онко-селективный препарат, помеченный диагностическим радионуклидом, и затем с помощью данного радионуклида будет проведена терапия. Таким образом, в этом типе персонализированной медицины может быть достигнута оптимальная эффективность лечения.

Доклад включает в себя: основные принципы и новые методы радионуклидной терапии и диагностики, а также наши исследования ядерных реакций для получения новых радионуклидов терапевтического и диагностического назначения.