

ФЛЭШ-МЕТОД ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

*Е. А. Грицкова, Г. В. Мицын, С. В. Швидкий,
Г. Д. Ширков, С. Г. Ширков¹*

Объединенный институт ядерных исследований, Дубна

Описывается флэш-метод протонной лучевой терапии. Целью написания данной статьи является обобщение информации по теме флэш-метода протонной терапии, доступного в настоящее время. Сегодня исследования в этой области являются одним из флагманов в развитии метода протонной терапии как для медицинских центров, так и для коммерческих компаний, разрабатывающих оборудование и технологии для протонной терапии. Опубликованные данные о проведенных пионерских исследованиях по облучению протонами флэш-методом позволяют рассматривать данный метод как очень перспективный для его развития и использования в медицине.

This review article is about the flash method of proton beam therapy. The purpose of writing this review is to summarize the information on the topic of the flash method of proton therapy currently available. Presently, research in this area is one of the flagships in the development of the proton therapy method for both medical centers and commercial companies that develop equipment and technologies for proton therapy. The published data on the pioneering studies on proton irradiation by the flash method allow us to consider this method as very promising for its development and use in medicine.

PACS: 87.55.ne

ПРЕДИСЛОВИЕ

Целью написания данной статьи является обобщение информации, доступной по теме флэш-метода протонной лучевой терапии. В настоящее время исследования в этой области являются одним из флагманов развития метода протонной терапии как для медицинских центров, так и для коммерческих компаний, которые занимаются разработкой оборудования и технологий протонной терапии. Опубликованные данные о проведенных пионерских исследованиях по облучению протонами флэш-методом позволяют рассматривать данный метод как очень перспективный для его развития и использования в медицине. Вместе с тем здесь возникает и большая коммерческая составляющая данного вопроса, поскольку продвижение и развитие новейших технологий протонной терапии являются одной из важных составляющих конкуренции на этом рынке. В связи с этим открытой информации о каких-то технологических и методических разработках в этой области не так уж и много.

¹E-mail: stepanshirkov@jinr.ru

Авторы статьи постарались собрать и объединить доступную информацию о флэш-методе протонной лучевой терапии для формирования понимания его особенностей и преимуществ.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время лучевая терапия (или радиотерапия) широко применяется для лечения онкологических заболеваний как совместно с другими методами (химиотерапия, хирургия), так и независимо от них. В некоторых случаях применение ионизирующего излучения является единственным способом эффективного лечения онкологии.

На сегодняшний день существует несколько методов лучевой терапии, базирующихся на применении различных типов ускоренных заряженных частиц. Адронная терапия пучками протонов и ионов углерода является наиболее эффективным направлением радиационной медицины. Она обладает целым рядом преимуществ по сравнению с методами лучевой терапии, которые используют гамма-излучение и электроны [1].

В основе метода адронной терапии находится модифицирующее воздействие пучков заряженных частиц на биологические структуры. Оно приводит к одно- и двунитевым разрывам молекул ДНК за счет прямой ионизации, а также в результате повреждений от вторичных частиц, образующихся при взаимодействии первичного излучения с тканями, находящимися на пути проникновения пучка. Образующиеся при этом так называемые дельта-электроны ведут к ионизации атомов ДНК вдоль их траекторий, в результате чего возникают радиационные повреждения в области трека с поперечными размерами в несколько нанометров, т. е. порядка поперечных размеров молекулы ДНК.

Самым распространенным в настоящее время видом лучевой терапии является облучение тканей тела гамма-квантами, фотонами с энергией от 6 до 25 МэВ и электронами. Несмотря на то что этот метод используется в медицине едва ли не с начала прошлого века и достаточно хорошо освоен, он обладает рядом существенных ограничений. Во-первых, из-за сильной чувствительности метода к содержанию кислорода в облучаемых тканях ряд опухолей оказывается устойчивым к гамма-облучению (так называемые радиорезистентные опухоли). Во-вторых, при лечении фотонами и электронами вместе с опухолью значительные дозовые нагрузки получают окружающие их здоровые ткани, что снижает в ряде случаев эффективность данного метода, так как возникает предел по дозовым нагрузкам на окружающие ткани. Эти недостатки принципиально сказываются при лечении злокачественных опухолей, находящихся в непосредственной близости от жизненно важных органов, а также в детской онкологии.

Согласно мировому и отечественному опыту более эффективным методом лечения онкологических патологий является использование в лучевой терапии пучков ускоренных протонов или многозарядных ионов высокой энергии. По оценкам специалистов, лечение конвенциональными излучениями (фотонами, электронами) в 30% случаев оказывается не вполне эффективным из-за того, что излучение не может быть подведено к очагу достаточно локально. Вследствие этого происходит недооблучение патологического очага или переоблучение соседних нормальных тканей. Эти

проблемы могут быть преодолены при частичном или полном переходе от обычно применяемых электронно-фотонных излучений к протонам и многозарядным ионам. Протоны и ионы имеют преимущество в наличии явно выраженного пробега, величина которого определяется плотностью тканей и энергией протонов и ионов. Протонные и ионные пучки слабо рассеиваются в тканях и хорошо фокусируются магнитными полями. Поэтому подавляющая часть излучения может быть направлена в область облучаемой мишени, а ткани, расположенные за облучаемым объемом и в стороне от пучка, излучением почти не повреждаются.

Ионизационные потери протонов и ионов возрастают с уменьшением их скорости. Поэтому на пути к глубинному очагу протоны и ионы наносят меньшее поражение, чем в конце пробега, где образуется так называемый пик Брэгга¹. Это выгодно отличает протонные и ионные пучки от пучков фотонов, которые поглощаются в тканях по экспоненциальному закону, и позволяет концентрировать дозу внутри объема мишени и минимизировать дозу в окружающих здоровых тканях. Для облучения опухоли протонами на всю ее глубину применяется суперпозиция нескольких пучков со сдвигом по энергии. Это приводит к равномерному распределению дозы облучения в некотором объеме — модифицированном пике Брэгга.

Таким образом, метод протонной лучевой терапии позволяет сформировать пучок так, что он покрывает весь объем мишени более высокой и равномерной дозой с минимальной ее величиной для окружающих здоровых тканей, обеспечивая при этом практически нулевую дозу за мишенью.

Применение системы протонной терапии позволяет более эффективно лечить патологии ЦНС, опухоли головы и шеи, ЖКТ, костей, вторичных ЗНО; она может применяться при рецидивных опухолях, образованиях, расположенных вблизи критических органов и структур (спинной мозг, ствол мозга и т. д.).

1. МЕТОД ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

1.1. Описание метода протонной лучевой терапии. Протонная терапия является в настоящее время наиболее действенным средством для формирования оптимального пространственного расположения дозовых распределений, т. е. для обеспечения очень высокой степени конформности облучения. На рис. 1 показаны глубинные дозовые распределения для разных видов ионизирующих излучений. В отличие от других излучений глубинное дозовое распределение для моноэнергетических протонов имеет район медленного подъема с увеличением глубины, называемый плато, за которым следует дозовый максимум, называемый пиком Брэгга. Амплитуда этого пика в два-три раза превышает дозу на поверхности среды для протонных пучков. За пиком Брэгга доза очень быстро падает практически до нуля.

Пониженная величина дозы в области плато по сравнению с дозой в максимуме и быстрый спад дозы за пиком Брэгга создают принципиально новые возможности для формирования «идеальных» дозовых распределений. Такая особенность протонной

¹Кривая Брэгга — график зависимости потери энергии частицы от глубины проникновения в вещество. Для протонов и других ионов кривая имеет выраженный пик незадолго до остановки частицы (см. рис.1). Этот пик принято называть *пиком Брэгга* [2].

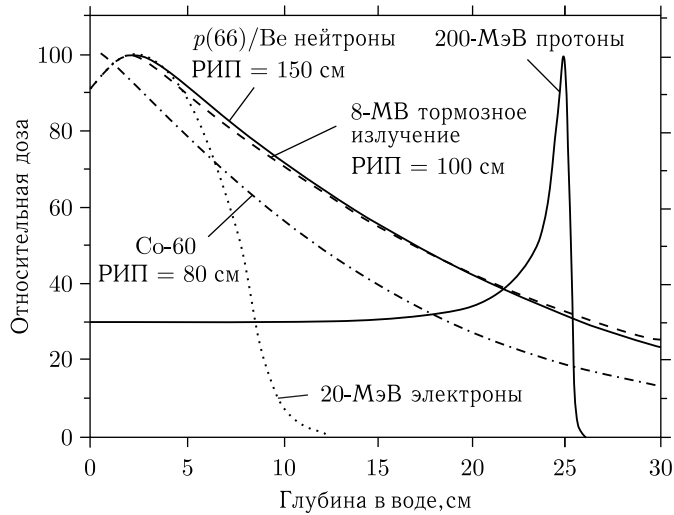


Рис. 1. Глубинное распределение поглощенной дозы в воде для разных видов ионизирующего излучения [3]

лучевой терапии позволяет значительно уменьшить дозовую нагрузку на нормальные ткани, окружающие объем мишени, по сравнению с традиционными методами лучевой терапии пучками фотонов и электронов. В результате создаются условия для безопасного повышения дозы в объеме мишени (без превышения толерантных доз для нормальных тканей), даже если мишень близко примыкает к критическим структурам организма. Более высокая доза приводит, соответственно, к повышению вероятности гибели раковых клеток.

1.2. Опыт применения протонной терапии в Медико-техническом комплексе ЛЯП ОИЯИ. В Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ на базе протонного ускорителя, рассчитанного на энергию 660 МэВ, фазотрона, к концу 1985 г. было завершено создание многокабинного Медико-технического комплекса [4, 5], который включает в себя несколько процедурных кабин. Кабина №1 является наиболее универсальной и позволяет проводить протонное облучение мишеней, расположенных в области головы, шеи и других частей тела пациента (рис. 2). В 2000 г. эта кабина была модернизирована в соответствии с требованиями прецизионной объемной конформной протонной лучевой терапии [6].

В кабину выводится широкий (8×8 см) однородный в сечении замедленный пучок протонов с энергией от 170 МэВ для облучения внутричерепных мишеней и до 220 МэВ для облучения мишеней, локализованных в области таза, например, рака простаты. С помощью специально рассчитанных и изготовленных модификаторов энергетического спектра пучка, так называемых гребенчатых фильтров, узкий пик Брэгга исходного пучка расширяется, в результате чего в конце пробега формируется максимум ионизации с плоской вершиной протяженностью от 8 до 60 мм в зависимости от конкретного фильтра (рис. 3). Для облучения пациента выбирается фильтр, у которого протяженность максимума наиболее точно соответствует размеру облучаемого новообразования.

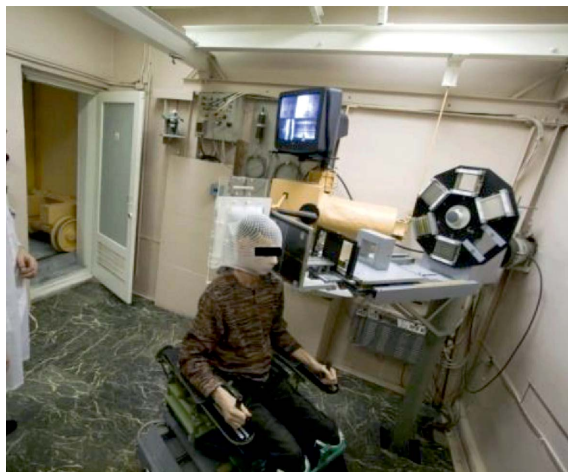


Рис. 2. Подготовка к облучению пациента в процедурной кабине № 1

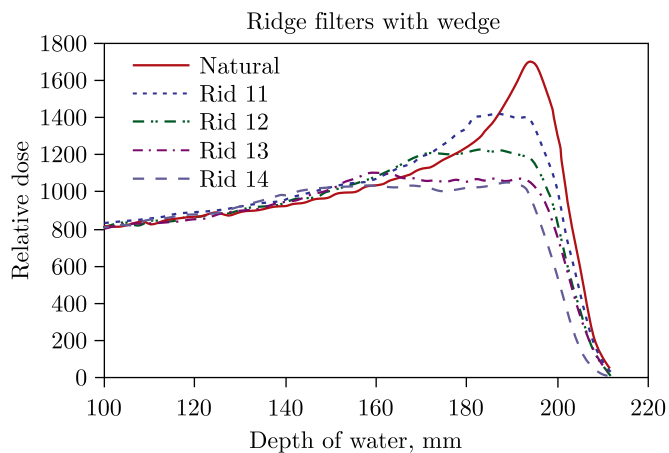


Рис. 3. Глубинно-дозные распределения терапевтического протонного пучка с энергией 170 МэВ с различными модификаторами спектра частиц

Из этого однородного пучка с помощью индивидуального коллиматора из сплава Вуда формируется фигурный пучок, в сечении повторяющий проекцию мишени с угла облучения. Кроме того, пучок также модифицируется с помощью 3-мерного фигурного замедлителя, болюса, по глубине пробега таким образом, чтобы все протоны остановились на задней границе мишени, чем достигается максимально щадящий режим для нормальных тканей, расположенных за опухолью.

Пациент во время сеанса размещается в процедурной в специальном позиционере, выполненном в виде кресла, которое имеет четыре степени механического перемещения: два ортогональных горизонтальных, одно вертикальное и вращательное. Все перемещения возможно осуществлять как вручную, так и с пульта дистанционного управления, а также по командам компьютера. Позиционер легко может быть трансформирован из кресла в деку для лежачего положения пациента.

Для иммобилизации (фиксации) головы пациента во время предлучевой топометрической компьютерной томографии (КТ) и последующих протонных облучений был разработан и изготовлен рентгенопрозрачный функциональный фиксатор головы с индивидуальной маской из перфорированного термопластика.

Для центрации пучка на мишень по наиболее надежным неподвижным внутренним костным структурам-ориентирам на оси пучка была смонтирована рентгеновская трубка. Для экспресс-изготовления рентгеновских верификационных снимков пациента и отображения их на экране монитора было задействовано цифровое оборудование Regius-170 фирмы Konica-Minolta.

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

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

Само протонное облучение проводится, как правило, фракционированно: ежедневно, за исключением выходных дней, в течение трех-семи недель. Каждый день перед началом сеанса облучения в процедурную выводится терапевтический протонный пучок и проводится тщательная его дозиметрия. Измеряются профиль пучка, его глубинно-дозное распределение, мощность дозы. Затем эти параметры контролируются непосредственно во время облучения пациентов специально сконструированной системой диагностики пучка.

Для каждого направления облучения непосредственно перед облучением изготавливается рентгеновский снимок пациента с помощью трубки, установленной за пациентом на оси пучка, и цифрового рентгеновского детектора. Кроме того, одновременно

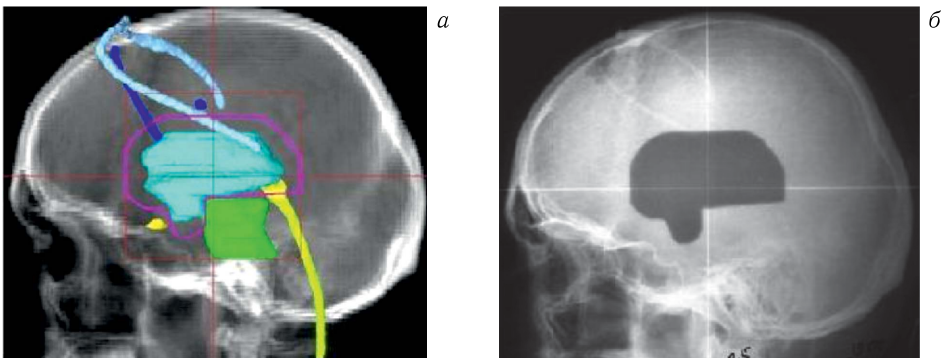


Рис. 4. Верификация плана протонного облучения: а) цифровая рентгенограмма черепа с направления облучения с проекцией мишени, критических структур и апертуры коллиматора; б) рентгеновский снимок черепа, сделанный непосредственно перед облучением с одновременной засветкой протонным пучком низкой интенсивности. Положение пучка относительно костных структур-ориентиров и его форма точно соответствуют плану облучения

детектор экспонируется протонным пучком низкой интенсивности. В результате на изображении отчетливо видно положение протонного пучка относительно анатомических структур черепа (рис. 4). 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 [33].

За период с 2000 по 2019 г. с использованием методики трехмерного конформного облучения в Медико-техническом комплексе ЛЯП ОИЯИ было проведено 1299 курсов протонной лучевой терапии [33].

2. ФЛЭШ-МЕТОД ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

2.1. Описание метода. Флэш-метод протонной лучевой терапии — это новый метод внешней неинвазивной протонной лучевой терапии, который заключается в доставке лечебной дозы излучения при сверхвысокой мощности дозы в очень короткий промежуток времени. По сравнению с традиционными методами терапии, проводимой при обычных мощностях дозы (от 1 до 7 Гр/мин), феномен флэш-метода проявляется, когда облучение доставляется с мощностью дозы более 40 Гр/с в течение очень короткого периода времени — порядка десятков миллисекунд. Многими исследованиями было подтверждено, что здоровая ткань лучше выдерживает воздействие в режиме флэш-метода, в то время как опухолевые клетки имеют такой же уровень чувствительности к облучению, как и при традиционной лучевой терапии.

Радиобиологический механизм, ответственный за снижение токсичности для нормальных тканей после облучения в режиме флэш-метода, в настоящее время до конца не изучен, однако было предложено несколько не исключаящих друг друга гипотез. Некоторые исследователи предположили, что эффект щажения здоровых тканей может быть связан с радиохимическим истощением кислорода при сверхвысоких мощностях дозы и последующей радиорезистентностью, придаваемой облученной ткани. Широко признано, что гипоксические ткани более радиорезистентны, чем ткани, нормально насыщенные кислородом. Это связано с тем, что в присутствии молекулярного кислорода происходит фиксация непрямого радиационного повреждения ДНК. Непрямое повреждение — это преобладающий механизм, с помощью которого излучение с низкой линейной передачей энергии (ЛПЭ) вызывает повреждение ДНК. Такое повреждение происходит, когда излучение приводит к радиолизу молекул воды и последующему образованию свободных радикалов. Затем свободные радикалы включаются в ДНК, вызывая повреждение. Однако, если свободный радикал реагирует с молекулярным кислородом, образуется пероксильный радикал, который может вызывать необратимое повреждение. Следовательно, недостаток кислорода в непосредственном окружении клетки ограничивает степень радиационного повреждения ДНК [7].

В совокупности по этим данным предполагается, что облучение тканей флэш-методом приводит к радиохимическому истощению запасов кислорода, вызывая чрезвычайно острый период гипоксии в облученной ткани и, как следствие, временную радиорезистентность. Это явление не наблюдается после облучения со стандартной мощностью дозы, поскольку излучение доставляется в течение более длительного пе-

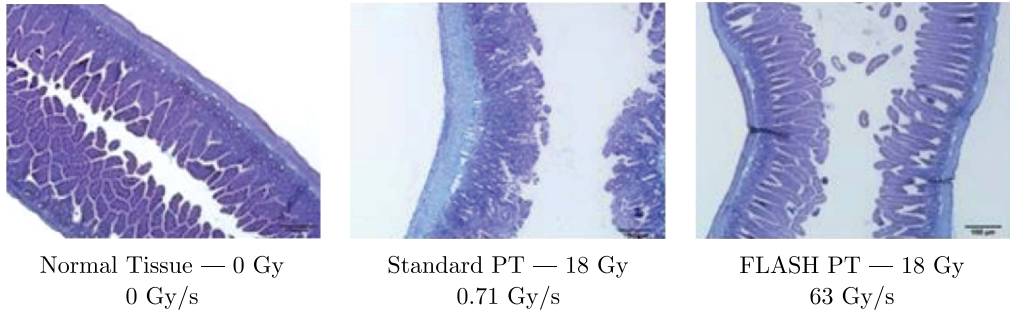


Рис. 5. Анализ фиброза тонкой кишки после облучения брюшной полости

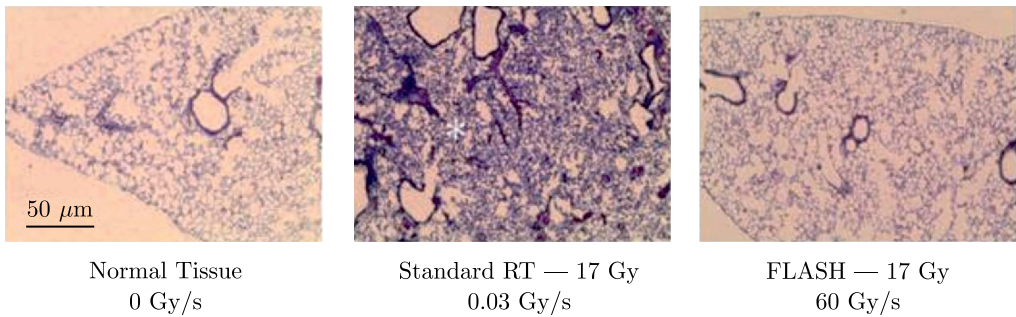


Рис. 6. Сверхвысокая мощность дозы в режиме облучения флэш-методом увеличивает дифференциальную реакцию между нормальной и опухолевой тканями у мышей (2016 г.)

риода времени. Следовательно, в этом случае кислородное истощение ограничено и у кислорода есть достаточно времени, чтобы диффундировать в облучаемую область и заменить кислород, который был потерян. Таким образом, сохраняется нормальная концентрация кислорода в облучаемой ткани.

В исследованиях было продемонстрировано, что облучение грудной клетки мышей одной фракцией с дозой 17 Гр при обычных мощностях дозы (0,03 Гр/с) вызывало «умеренные» и «тяжелые» области фиброза легких через 36 недель после облучения. Напротив, когда мыши получали такую же дозу при сверхвысоких мощностях (40–60 Гр/с), индукция легочного фиброза резко снижалась. Схожие результаты были получены и при облучении брюшной полости (рис. 5, 6) [8, 9].

2.2. Ультра-флэш-метод протонной лучевой терапии. Понятие ультра-флэш-метод протонной лучевой терапии вводится для того, чтобы разделить различные режимы облучения в режиме флэш. Это по своей сути тоже режим облучения протонным пучком флэш-методом, только с гораздо более высокими значениями тока пучка и ультракоротким временем облучения [10].

В качестве примера приведем линейный ускоритель протонов, расположенный в Институте ядерных исследований Российской академии наук (ИЯИ РАН) в г. Троицке (рис. 7).

Первоначально данная машина была предназначена для экспериментов в области физики высоких энергий, а не для медицинских целей. Linac обладает гораздо более высокими характеристиками по энергии протонов и току пучка, чем применяется



Рис. 7. Протонный Линас ИЯФ (Троицк) [8]

и требуется для лечения онкологических заболеваний. В то же время эти характеристики позволили начать использовать его для исследования эффекта флэш-метода в режиме так называемой ультра-флэш-терапии. В этих экспериментах использовался пучок протонов со следующими параметрами: энергия пучка протонов $E = 209$ МэВ; импульсный ток I — до 10 мА; длительность импульса — 1–120 мкс.

При $I_p = 10$ мА количество протонов в одном импульсе длительностью 10^{-4} с может достигать 10^{13} , а средняя мощность дозы приближаться к 1 МГр/с. Эта выдающаяся особенность данного ускорителя позволяет реализовать ультра-флэш-облучение.

К настоящему времени были реализованы три режима облучения со следующими измеренными средними мощностями дозы D : $30\,000 < D < 300\,000$ Гр/с; $40 < D < 80$ Гр/с; $1,8 < D < 2,8$ Гр/с.

Основной вывод по результатам этих экспериментов состоит в том, что режим одноимпульсного протонного облучения флэш-методом позволяет усилить щадящее действие на нормальные клетки. В настоящее время исследования продолжают.

3. МЕТОДЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДОЗНОГО ПОЛЯ ДЛЯ ФЛЭШ-МЕТОДА ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

3.1. Метод конформного облучения. Доставка протонов флэш-методом: система двойного рассеяния. По сравнению с существующими клиническими системами формирования и транспортировки пучка, пучок в так называемом методе двойного рассеяния (рис. 8) для флэш-метода должен отвечать следующим дополнительным требованиям:

1. Ускоритель должен обеспечивать достаточно высокий пиковый ток (около 10 мкА в течение 100 мс), чтобы достичь необходимой мощности дозы, несмотря на потери при формировании пучка в системе двойного рассеяния, которые обычно составляют около 50–60%. В то же время ускоритель должен обеспечивать долговременную стабильную работу в режиме малых токов (порядка нескольких нА), что

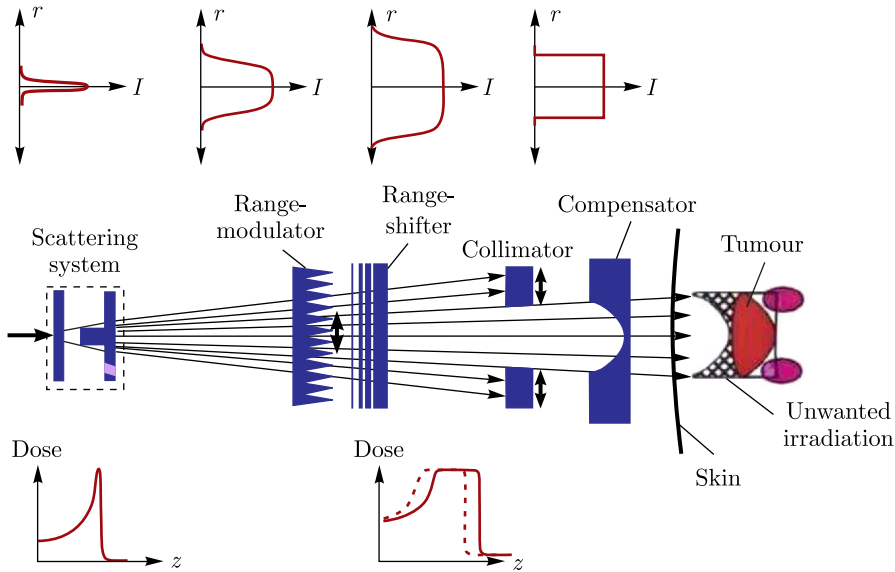


Рис. 8. Формирование дозного поля при конформном облучении методом двойного рассеяния [11]

необходимо при наладке самих систем ускорителя, а также канала транспортировки и формирования пучка.

2. Система диагностики транспортировки пучка ускорителя должна сохранять работоспособность во всем диапазоне токов.

3. Системы дозиметрического контроля и прерывания пучка должны быть способны реагировать достаточно быстро (порядка 1 мс), чтобы отключить подведение пучка после того, как требуемая доза будет доставлена.

Например, существующий циклотрон PSI COMET может выдавать непрерывный ток от 160 до 400 нА и, соответственно, сможет удовлетворять максимальную потребность в мощности дозы для объема облучения не более 125 мл для режима флэш-метода, но при этом не достигнет клинических требований для объема 1 л.

Кроме того, стандартный способ формирования пучка, применяемый в большинстве коммерческих устройств протонной терапии широким однородным пучком, напрямую непригоден для проведения флэш-терапии из-за очень значительных потерь интенсивности. Так, прежде всего придется отказаться от проведения магнитного анализа замедленного пучка после деградера. Расплатой за это будут служить менее острые градиенты спада дозы на формируемом дозном распределении, что, впрочем, для большинства клинических ситуаций проблем не вызовет.

Кроме того, придется также отказаться от часто применяемой системы плавной модификации протяженности пика Брэгга по глубине с использованием так называемых пропеллеров, поскольку такие системы, во-первых, не будут успевать выполнять свои функции за столь короткое время облучения, а во-вторых, они также очень неэффективно используют пучок. Поэтому для реализации флэш-терапии потребуется набор стационарных гребенчатых фильтров с дискретными значениями протяженностей плоской вершины пика Брэгга.

Ну и наконец, максимальное поле облучения в поперечнике должно быть ограничено размером порядка 15 см для пучка с начальной интенсивностью около 10 мкА. Однако такой размер является достаточным для облучения подавляющего большинства встречающихся новообразований.

В случае флэш-терапии метод пассивного рассеяния дает некоторые преимущества перед методом сканирования узким пучком, но он обладает и рядом недостатков:

1. Коллиматоры и компенсаторы пробега должны быть изготовлены для каждого пациента и для каждого направления облучения индивидуально.

2. Область максимума формируемого дозного распределения не в полной мере соответствует терапевтическому объему, т. е. проксимальная область здоровых тканей, расположенных перед мишенью, получает почти максимальную дозу облучения.

3. Доза от нейтронов для пациента увеличивается из-за дополнительного материала коллиматоров и компенсатора пробега, которые проходит пучок. Нейтронный фон тем выше, чем больше размеры пучка в поперечном направлении и его энергия на входе в устройства формирования. Однако однозначного мнения о серьезности последствий для здоровья пациента этого незначительного фона среди врачей-радиотерапевтов на сегодняшний день нет.

Именно по этим причинам современные создаваемые центры протонной терапии в основном оснащены системами сканирования узким пучком.

3.2. Метод сканирования карандашным пучком. Доставка протонов флэш-методом: точечное сканирование (карандашный пучок) (рис. 9). В существующих системах планирования клинического лечения (TPS) методом сканирования узким пучком расстояние между энергетическими слоями составляет порядка 3 мм. Для стандартного объема квадратной мишени в 1 л это соответствует ~ 30 энергетическим слоям. Поэтому для сканирования полного объема мишени со скоростью, требуемой для реализации флэш-метода (около 100 мс), система транспортировки должна доставить пучок на один слой, затем отрегулировать энергию и облучить следующий слой за время не более 3 мс, что с практической точки зрения является нереальным. Если использовать план лечения с уменьшенным вдвое количеством пятен, то, поскольку количество энергетических слоев будет уменьшено до 16, время облучения одного слоя увеличивается до ~ 6 мс. Это время будет незначительно варьироваться в зависимости от того, ограничена ли система максимальным током пучка или временем переключения магнитов. Так как в этом случае примерно в 10 раз больше протонов необходимо доставить в дистальные, чем в проксимальные слои, для доставки в дистальный слой может потребоваться больше времени, чем для доставки в проксимальный слой. В первом случае протоны доставляются при более высоком токе, чем во втором.

Запас доступного времени можно разделить на 2 части:

- 1) доставка одного энергетического слоя;
- 2) регулировка энергии между слоями.

Если учесть, что общий промежуток времени на слой составляет ~ 6 мс, то время облучения каждого из них может занять не более ~ 3 мс. Можно предположить, что, пока система транспортировки регулирует энергию пучка для следующего слоя, канал транспортировки пучка также подстраивается к доставке протонов с этой новой энергией. Таким образом, для системы, использующей обычную оптику канала транспортировки пучка, каждый из магнитов канала — квадруполь, диполь и т. д. — должен

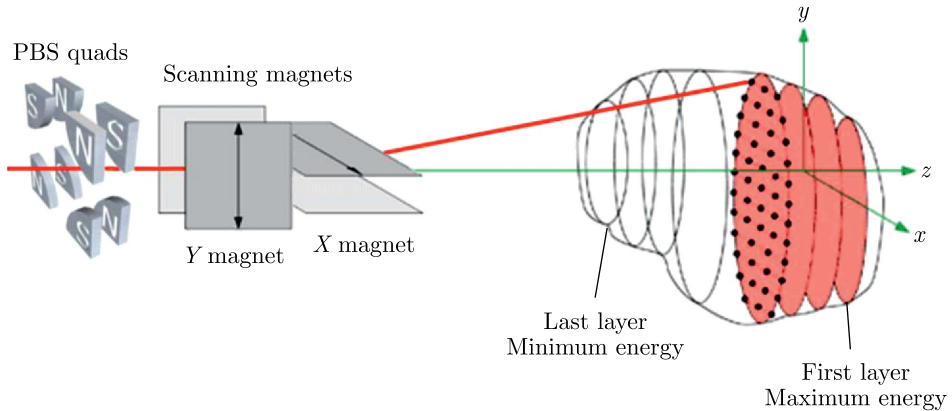


Рис. 9. Формирование дозного поля методом сканирования карандашным пучком [15]

иметь возможность настраиваться и стабилизироваться при правильных настройках поля примерно за миллисекунду. Это не выходит за рамки существующих технологий с учетом того, что, например, быстродействующий синхротрон ISIS (RCS) наращивает энергию со скоростью около 70 МэВ/мс [12]. Однако различие для клинического пучка состоит в том, что магниты системы транспортировки должны регулироваться, а затем стабилизироваться, а не непрерывно циклически перестраиваться в диапазоне полей, как это происходит, например, в циклических ускорителях. Альтернативой может быть использование канала пучка с достаточно широким диапазоном энергии, чтобы все магнитные поля изменялись с одинаковой скоростью во время доставки пучка, или так, чтобы магниты могли быть настроены на прием полного диапазона энергии для данного плана лечения [13, 14].

Доставка протонов флэш-методом: гибридные системы. Третья возможность, которая находится между традиционным методом сканирования и методом рассеянного пучка, — это использование комбинации обеих технологий. Возможны два варианта.

Гибридная доставка: широкие пучки. Вариант 1 требует, чтобы пучок был больше заданного размера поля и, следовательно, аналогичен традиционным системам рассеяния. Однако для доставки конформной дозы необходимо не только изменять энергию пучка, но и регулировать поперечный размер и форму пучка так, чтобы он соответствовал поперечному размеру и форме опухоли на каждом энергетическом слое. Это требует использования соответствующего многолепесткового коллиматора (МЛК), который регулирует поперечную форму апертуры. На основании значений, приведенных в начале раздела, где запас для доставки и переключения уровней составляет 3–5 мс, МЛК должен иметь возможность перестраивать апертуры за ~ 1 мс. Это невозможно сделать с использованием существующих систем МЛК, используемых в обычных (фотонных) радиотерапевтических линейных ускорителях, и сейчас трудно представить, как можно было бы достичь таких характеристик. Такой вариант также требует изменения энергии с той же скоростью, что и в варианте со сканированием узким пучком.

Гибридная доставка: точечное сканирование. В варианте 2 выбран противоположный подход: здесь пучок сканируется по объему мишени, но вводится модифи-

катор пробега, расширяющий пик Брэгга, так что все энергетические слои облучаются одновременно [16]. Очевидно, что для получения точного сканирования этот энергетический разброс должен быть введен после сканирующих магнитов, чтобы сканируемый пучок достиг правильного целевого объема в опухоли [6]. Модулятор диапазона, изготовленный на 3D-принтере, расположен рядом с пациентом и состоит из ряда штифтов пирамидальной формы, установленных с определенным шагом, которые создают разброс энергии частиц в пучке. Это распределение энергии можно индивидуально настроить для каждой точки облучения, подобрав соответствующим образом параметры каждой пирамиды [17].

К настоящему времени уже созданы экспериментальные установки, использующие такую технику. Этот метод имеет преимущество в том, что регулировка энергии от ускорителя и, следовательно, любая соответствующая магнитная регулировка полностью устранены. По сравнению с обычной системой точечного сканирования требуемая скорость сканирования для объема 1 л здесь значительно снижена.

Недостатком модулятора диапазона, напечатанного на 3D-принтере, является то, что, как и в случае с компенсаторами и коллиматорами, необходимыми для традиционной терапии методом двойного рассеяния протонов, нужно печатать по одному индивидуальному модулятору для каждого поля облучения каждому пациенту. Новые модуляторы диапазона также могут потребоваться при перепланировании в случае большого количества фракций и изменения размеров и формы опухоли за время курса терапии. Кроме того, необходимо тщательно выбирать материал, чтобы не допустить получения пациентом значительной дополнительной дозы от нейтронов. Наконец, по сравнению с вариантом 1, требования к дозиметрии становятся значительно более сложными, поскольку дозу необходимо измерять по крайней мере в 40 раз быстрее для объема 125 мл и более чем в 70 раз быстрее для объема 1 л, но с той же точностью.

4. СУЩЕСТВУЮЩИЕ СИСТЕМЫ ПЛТ

4.1. Циклотроны. Решение задач, изложенных в предыдущих разделах, предъявляет новые требования к ускорителю, используемому для генерации пучка. Безусловно, наиболее распространенным ускорителем, используемым для существующих клинических систем ПЛТ, является циклотрон. Опубликованы результаты экспериментов с оборудованием фирмы IBA S.A. (Бельгия), в которых мишени небольшого объема облучались мощностью дозы в режиме флэш-терапии с использованием стандартного клинического циклотрона при методике сканирующего пучка. Для объема 125 мл была достигнута мощность дозы 45 Гр/с за время 540 мс. Для меньшего объема $2 \times 2 \times 2$ см было проведено облучение с мощностью дозы 200 Гр/с за время 170 мс [18]. Хотя эти эксперименты еще не соответствуют мощности дозы и времени доставки для 1-л стандарта, они ясно демонстрируют потенциал циклотронов для реализации флэш-метода протонной лучевой терапии.

В настоящее время типичные максимальные интенсивности выведенного пучка из циклотрона для протонной терапии находятся в диапазоне 100–800 нА. Для циклотронов самые большие проблемы при облучении флэш-методом со сканирующим пучком связаны с энергией пучка. Энергия пучка не может быть изменена очень быстро в циклотроне, так как она регулируется деградером (замедлителем) в системе

транспортировки пучка, который вносит переменные ионизационные потери, изменяя свою физическую толщину и/или плотность устанавливаемого на пучок материала. При применении флэш-метода деградер должен иметь возможность изменять энергию пучка очень быстро, что представляет собой достаточно сложную задачу [19, 20].

Основным недостатком деградера является также рассеяние пучка, которое сопровождается и потери при ионизации, что приводит к увеличению эмиттанса пучка и разброса его по энергии. Этот эффект увеличивается и становится очень серьезным, особенно при низких энергиях. Характеристики желаемого распределения дозы у пациента определяют компромисс между интенсивностью пучка и разбросом энергии частиц, определяемым с помощью системы выбора энергии и коллиматоров, а также полученным током и размером пятна на мишени. Например, на установке PSI PROSCAN размер пятна пучка поддерживается достаточно маленьким (менее 10 мм) даже при самых низких, наиболее замедленных энергиях, с разбросом по энергии менее 1%. Следствием этого является то, что при энергии 70 МэВ для облучения используется только около 0,1% [21, 22] начальной интенсивности, а более 99% пучка, выведенного из циклотрона, теряется, что устанавливает нижний предел энергии, которую циклотроны могут передавать с приемлемой интенсивностью [23].

Если один циклотрон будет использоваться для охвата всех клинических диапазонов энергии и если предположить, что существующие потери передачи составляют 99% при низких энергиях, то требуемые полные токи приближаются к 100 мкА. Такие токи в принципе достижимы с помощью циклотронов, но для реализации клинической системы с возможностью применения флэш-метода с полным точечным сканированием потребуется адаптация конструкции сильноточного циклотрона. Поэтому вполне вероятно, что в первых клинических системах с возможностью применения флэш-метода будут использоваться циклотроны, доставляющие пучок через гибридные системы, описанные выше.

4.2. Синхротроны. У синхротронов есть преимущество, заключающееся в том, что энергия пучка на выходе может быть предварительно выбрана настройкой ускорителя, вместо того чтобы использовать внешний деградер. Однако большинство современных синхротронов имеют относительно малую скорость нарастания поля дипольного магнита. Как правило, полный дипольный цикл — от энергии инъекции до извлечения, а затем снова вниз — занимает несколько секунд.

Чтобы реализовать флэш-метод протонной лучевой терапии с помощью синхротрона, необходимо преодолеть несколько технических проблем, некоторые из которых связаны со значительными конструктивными и эксплуатационными изменениями. При доставке протонов в режиме флэш-метода должны будут использоваться преимущества мультэнергетического извлечения. После завершения облучения одной из энергий оставшиеся в кольце протоны повторно ускоряются или замедляются для того, чтобы соответствовать следующему энергетическому слою. Этот метод использовался для клинического лечения в NIMAC [24], а также был реализован и продемонстрирован на коммерческой системе Hitachi [25]. Чтобы поддержать этот режим облучения, также потребуется большой ток протонов в синхротроне.

Чтобы обеспечить временные характеристики пучка, необходимые для точечного сканирования флэш-методом, время вывода для одного энергетического слоя необходимо уменьшить с нескольких секунд до < 3 мс, т.е. сократить на 3 порядка. Это явно требует нового подхода, который пока не определен. Значительные колеба-

ния тока во время экстракции также необходимо значительно уменьшить, в идеале ниже 10%, для предотвращения недо- или переоблучения отдельных точек мишени. В идеале этот новый метод экстракции должен иметь время нарастания и спада $\ll 600$ нс, чтобы можно было выключать пучок между точками при использовании метода step-and-shoot. Это условие ослабляется в два раза при использовании непрерывного сканирования, но при этом накладываются более жесткие ограничения на временную стабильность, поскольку пучок нельзя включать и выключать для доставки запланированной дозы для данного пятна.

4.3. Синхроциклотроны. Были опубликованы первые результаты экспериментов, в которых мишени небольшого объема ($2 \times 2 \times 2$ см) облучались мощностью дозы в режиме флэш-метода, превышающей 60 Гр/с, с использованием сканирующего пучка от клинического синхроциклотрона [26].

4.4. Линейные ускорители. Оценка возможности использования систем на основе линейных ускорителей для проведения протонной терапии флэш-методом является более сложной задачей, чем для других, уже упомянутых ускорительных технологий, поскольку в настоящее время таких клинических систем не существует. Заметным достижением здесь является система LIGHT AVO-ADAM, в которой используются высокоградиентные ускоряющие структуры с частотой 3 ГГц для получения протонов с энергией до 230 МэВ с 2-мс импульсами и частотой следования до 200 Гц [27].

Преимущества систем на основе линейного ускорителя заключаются в более высоком пиковом токе и меньшем эмиттансе пучка в сочетании с возможностью изменения доставляемой энергии от импульса к импульсу. В этом случае деградер не требуется, что снижает потери интенсивности пучка при малых энергиях [28]. Однако относительно низкая частота повторения импульсов 200 Гц позволяет облучать только 20 отдельных слоев по энергии в пределах временного окна 100 мс, что делает невозможной реализацию флэш-метода на базе линейного ускорителя с точечным сканированием без увеличения частоты повторения на несколько порядков.

В недавнем исследовании, проведенном AVO, изучалась возможность получения мощностей дозы при реализации флэш-метода для объемов от 0,5 до 1 см³. Средние мощности дозы до 93 Гр/с были предсказаны для общих доз до 20 Гр [29]. Доставка таких субсекундных доз в большие объемы, вероятно, потребует для линейных ускорителей гибридного подхода с широким пучком. Для примера: в гибридной установке с точечным сканированием 2500 точек должны быть доставлены в объем 1 л за 100 мс, что подразумевает частоту повторения импульсов пучка 25 кГц. Источники ионов и линейные ускорители, которые работают с такой высокой частотой повторения, уже существуют в настоящее время [30–32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время исследования радиобиологической природы и возможности применения флэш-метода протонной лучевой терапии в клинической практике продолжают во многих медицинских и исследовательских центрах. Полученные результаты позволяют считать данный метод весьма перспективным для продолжения развития этого направления.

Кроме того, стоит особо отметить, что, помимо необходимости проведения биологических и медицинских исследований флэш-эффекта, крайне важно заниматься и совершенствованием технических устройств и систем, способных этот метод реализовать на практике. Без разработки дозиметрического оборудования, адаптированного для реализации флэш-метода протонной лучевой терапии, использовать полученные исследования на практике будет невозможно. Это могут быть как самостоятельные приборы физического контроля качества: матрицы, адаптированные под высокую мощность дозы, многослойные проходные ионизационные камеры, — так и отдельные узлы и элементы систем дозиметрического оборудования протонной установки, такие как мониторы профиля пучка, детекторы формы и положения пучка, усилители сигнала с требуемой линейностью в большом динамическом диапазоне, аналого-цифровые преобразователи и другое. Требуется разработка детекторов протонного пучка, способных работать во флэш-диапазоне мощностей доз и абсолютных доз, подводимых в клинических режимах флэш-терапии.

Очевидно, что развитие протонной и лучевой терапии в целом является очень важной и перспективной задачей, и чем дальше мы сможем продвинуться в усовершенствовании различных технологий и методов, тем большему количеству людей это сможет помочь. Флэш-метод протонной лучевой терапии не является единственным направлением развития радиотерапии, это только один из способов минимизировать степень поражения здоровых тканей, при этом сохранив эффект в злокачественных новообразованиях. Поэтому очень важно развивать и другие направления, такие как методы повышения эффективности действия ионизирующего излучения на клетки опухолевых тканей при помощи применения специальных медикаментозных препаратов, инкорпорированных в опухолевый объем наночастиц тяжелых металлов и др.

Важно отметить, что все эти методы не являются конкурирующими между собой, а должны быть взаимодополняющими друг друга. Объединение новейших методов протонной терапии с другими передовыми технологиями борьбы с онкологией будет главной задачей при реализации инновационного центра протонной терапии, который планируется создать в ОИЯИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ширков С. Г.* Формирование медицинского пучка в циклотроне С235-V3 для новых методов протонной терапии и роль дельта-электронов при ее реализации: Дис. ... канд. физ.-мат. наук. Дубна, 2013.
2. *Trikalinos T. A. et al.* Particle Beam Radiation Therapies for Cancer. Internet. Comparative Effectiveness Technical Briefs. No. 1. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2009. P. ES1–ES5.
3. *Климанов В. А.* Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. М., 2011.
4. *Джелепов В. П. и др.* Шестикабинный клинико-физический комплекс // Медрадиология. 1987. Т. 8. С. 81.
5. *Абазов В. М. и др.* Шестикабинный клинико-физический комплекс Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ для лучевой терапии пучками протонов, отрицательных пи-мезонов и нейтронов. Препринт ОИЯИ 18-90-496. Дубна, 1990.

6. Simeonov Y., Weber U., Penchev P., Ringbæk T.P., Schuy C., Brons S., Engenhardt-Cabillic R., Bliedtner J., Zink K. 3D Range-Modulator for Scanned Particle Therapy: Development, Monte Carlo Simulations and Experimental Evaluation // *Phys. Med. Biol.* 2017. V. 62, No. 17. P. 7075–7096.
7. Wilson J.D., Hammond E.M., Higgins G.S., Petersson K. Ultra-High Dose Rate (Flash) Radiotherapy: Silver Bullet or Fool's Gold? // *Front. Oncol.* 2020. V. 9. P. 1563.
8. Favaudon V., Caplier L., Monceau V. et al. Ultrahigh Dose-Rate FLASH Irradiation Increases the Differential Response between Normal and Tumor Tissue in Mice // *Sci. Transl. Med.* 2014. V. 6, No. 245. P. 245ra93; Erratum // *Sci. Transl. Med.* 2019. V. 11, No. 523.
9. Diffenderfer E.S., Verginadis I.I., Kim M.M. et al. Design, Implementation, and *In Vivo* Validation of a Novel Proton FLASH Radiation Therapy System // *Intern. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2020. V. 106, No. 2. P. 440–448.
10. Akulinichev S. Possibility to Enhance Flash Effect with Single Pulse of Protons. Hospital and Institute for Nuclear Research of RAS. Troitsk; Moscow, 2021.
11. Ghithan Sh. Development of a PET Cyclotron Based Irradiation Setup for Proton Radiobiology. CERN, 2014.
12. Seville A., Adams D., Appelbee C., Bayley D., Farthing N., Gardner I. et al. Progress on Dual Harmonic Acceleration on the ISIS Synchrotron // *Proc. of the 22nd IEEE Part. Accel. Conf. (PAC)*, Albuquerque, NM, USA, June 25–29, 2007. P. 1649–1651.
13. Trbojevic D., Gupta R., Parker B., Keil E., Sessler A. A Dramatically Reduced Size in the Gantry Design for the Proton-Carbon Therapy // *Proc. of the 10th Eur. Part. Accel. Conf. (EPAC'06)*, Edinburgh, Scotland, June 26–30, 2006. P. 2352-4; <http://accelconf.web.cern.ch/AccelConf/e06/PAPERS/WEPCH180.PDF>.
14. Nesteruk K.P., Calzolaio C., Meer D., Rizzoglio V., Seidel M., Schippers J.M. Large Energy Acceptance Gantry for Proton Therapy Utilizing Superconducting Technology // *Phys. Med. Biol.* 2019. V. 64, No. 17. P. 175007.
15. Patriarca A. Characterization and Implementation of PBS Proton Therapy Techniques: From Spot Scanning to Continuous Scanning. 2016.
16. Yokokawa K., Furusaka M., Matsuura T., Hirayama S., Umegaki K. A New SOBP-Formation Method by Superposing Specially Shaped Bragg Curves Formed by a Mini-Ridge Filter for Spot Scanning in Proton Beam Therapy // *Phys. Med.* 2019. V. 67. P. 70–76.
17. Tommasino F., Rovituso M., Bortoli E., Tessa C.L., Petringa G., Lorentini S., Verroi E., Simeonov Y., Weber U., Cirrone P., Schwarz M., Durante M., Scifoni E. A New Facility for Proton Radiobiology at the Trento Proton Therapy Centre: Design and Implementation // *Phys. Med.* 2019. V. 58. P. 99–106.
18. IBA. Flash Irradiation Delivered in a Clinical Treatment Room: Successful Flash Irradiation at Isocenter in IBA's Proteus Solution Gantry Room. Accessed: 2019-10-01; <https://iba-worldwide.com/content/pt/proton-flash-irradiation-delivered-clinical-treatment-room>.
19. <https://protherapy.ru/>
20. <https://www.iba-worldwide.com/>
21. Flanz J.B. et al. Operation of a Cyclotron-Based Proton Therapy Facility // *Proc. of the 17th Intern. Conf. on Cyclotrons and Their Applications (Cyclotrons'04)*, Tokyo, Oct. 18–22, 2004; http://accelconf.web.cern.ch/c04/data/CYC2004_papers/19B1.pdf.
22. Gerbershagen A., Baumgarten C., Kiselev D., van der Meer R., Risters Y., Schippers M. Measurements and Simulations of Boron Carbide as Degraded Material for Proton Therapy // *Phys. Med. Biol.* 2016. V. 61, No. 14. P. N337–N348.
23. Oponowicz E., Owen H., Psoroulas S., Meer D. Geometry Optimisation of Graphite Energy Degraded for Proton Therapy // *Phys. Med.* 2020. V. 76. P. 227–235.

24. Mizushima K., Katagiri K., Iwata Y., Furukawa T., Fujimoto T., Sato S. et al. Experimental Studies of Systematic Multiple-Energy Operation at HIMAC Synchrotron // Nucl. Instr. Meth. B. 2014. V. 331. P. 243–247; 11th Eur. Conf. on Accelerators in Applied Research and Technology.
25. Younkin J.E., Bues M., Sio T.T., Liu W., Ding X., Keole S.R., Stoker J.B., Shen J. Multiple Energy Extraction Reduces Beam Delivery Time for a Synchrotron-Based Proton Spot-Scanning System // Adv. Radiat. Oncol. 2018. V. 3, No. 3. P. 412–420.
26. IBA. Flash Irradiation Delivered in a ProteusONE Treatment Room: Successful Ultra-High Dose Rate Delivered at Isocenter in IBA's Compact Proton Therapy Solution. Accessed: 2019-10-04; <https://iba-worldwide.com/content/flash-irradiation-delivered-proteus-one-treatment-room>.
27. Ungaro D., Degiovanni A., Stabile P. LIGHT: A Linear Accelerator for Proton Therapy // Proc. of North Am. Part. Accel. Conf. (NAPAC'16), Chicago, IL, USA, Oct. 9–14, 2017. P. 1282–1286.
28. Amaldi U., Braccini S., Puggioni P. High Frequency Linacs for Hadron Therapy // Rev. Accel. Sci. Technol. 2009. V. 02(01). P. 111–131.
29. Kolano A., Degiovanni A., Farr J. Investigation on Flash Therapy Using a High-Frequency Linac for Protons // Particle Therapy Co-operative Group 58 (PTCOG58), Manchester, UK, June 10–15, 2019.
30. Jolly S., Owen H., Schippers M., Welsch C. Technical Challenges for Flash Proton Therapy // Phys. Med. 2020. V. 78. P. 71–82.
31. Bourhis J., Montay-Gruel P., Goncalves Jorge P. et al. Clinical Translation of Flash Radiotherapy: Why and How? // Radiother. Oncol. 2019. V. 139. P. 11–17.
32. Hughes J.R., Parsons J.L. Flash Radiotherapy: Current Knowledge and Future Insights Using Proton-Beam Therapy // Intern. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. P. 6492.
33. Агапов А. В., Гаевский В. Н., Гулидов И. А., Иелин А. В., Лучин Е. И., Мицын Г. В., Молоканов А. Г., Цейтлина М. А., Череватенко Е. П., Швидкий С. В. Методика трехмерной конформной протонной лучевой терапии // Письма в ЭЧАЯ. 2005. Т. 2, № 6(129). С. 80–86.

Получено 3 июня 2022 г.