

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ЭТАПА ДОЗИМЕТРИЧЕСКИХ И РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПУЧКА ИОНОВ УГЛЕРОДА УСКОРИТЕЛЬНОГО КОМПЛЕКСА У-70

С.Е. Ульяненко<sup>1</sup>, А.А. Лычагин<sup>1</sup>, С.Н. Корякин<sup>1</sup>, А.П. Солдатов<sup>2</sup>,  
Ю.М. Антипов<sup>2</sup>, Д.В. Костылев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, Обнинск

<sup>2</sup> Институт физики высоких энергий НИЦ "Курчатовский институт". Протвино

<sup>3</sup> Ассоциация медицинских физиков России, Москва

Представлены результаты первого этапа дозиметрических и радиобиологических исследований характеристик пучка ионов углерода ускорительного комплекса У-70. Определен набор дозиметрических средств и методов, позволяющих оценить равномерность поля облучения и с высокой точностью определить местоположение пика Брэгга пучка ионов углерода, в том числе и в случае пассивной его модификации. По результатам радиобиологических исследований *in vitro* рассчитаны значения коэффициента ОБЭ ионов углерода: "на прострел" – 1,7, в пике Брэгга – 2,7; *in vivo* в пике Брэгга – 2,5–3,5. Сделано заключение, что физико-дозиметрические и радиобиологические характеристики физического пучка позволяют приступить к стадии его активной адаптации для лучевой терапии злокачественных новообразований.

Ключевые слова: пучок ионов углерода, дозиметрические параметры, радиобиологические характеристики

### Введение

Протонная и ионная терапия признаны одними из самых эффективных направлений лучевой терапии злокачественных новообразований, что ставит их в ряд наиболее приоритетных методов лечения в странах ЕС, а также США и Японии [1, 2]. Благодаря уникальным свойствам тяжелых ионов можно обеспечить высокую эффективность лечения онкологических больных с различными опухолями (до 70 % от всех нозологий) при минимальном повреждении окружающих здоровых тканей. В Российской Федерации на официальном учете

состоит свыше 3 млн. 291 тыс. онкологических больных (~2,25 % населения страны), и их число, по ежегодной оценке состояния онкологической помощи, проводимой институтом им. П.А. Герцена [3], пополняется более чем на 500 тыс. человек (в 2014 г. прирост составил более 566 тыс. человек за счет Крымского ФО, прирост 1,8 %).

Удешевление стоимости привело к созданию центров ионной терапии (сейчас в мире действуют 8 центров), что в свою очередь, обеспечивает расширение сферы применения данной медицинской технологии [1]. Хотя лучевая терапия с применением тяжелых ионов в по-

следние годы становится объектом пристального внимания врачей-радиологов, её проведение сопряжено с решением целого ряда проблем как фундаментального, так и прикладного характера.

Одним из первых этапов введения установки в клиническую практику является верификация дозиметрических измерений на общей методологической платформе, включающей средства математического моделирования и физической дозиметрии. Проведение радиобиологических исследований на различных тест-системах в рамках единой методологии направлено на регламентирование работы комплекса при планировании лучевой терапии для опухолей различных нозологий и на оптимизацию условий, обеспечивающих максимальную биологическую эффективность.

Технической базой для развития ионной терапии в России служит ускоритель У-70, не уступающий по основным характеристикам пучка ионов углерода зарубежным аналогам, используемых в терапевтических целях [4]. Целью настоящей работы является физико-дозиметрическое и радиобиологическое тестирование пучка ионов углерода и оценка применимости разработанной методологии для адаптации физического пучка в медицинских целях.

метрическое и радиобиологическое тестирование пучка ионов углерода и оценка применимости разработанной методологии для адаптации физического пучка в медицинских целях.

### Характеристики физико-дозиметрических и радиобиологических экспериментов

Общая схема подходов к созданию медицинской технологии на основе использования ионов углерода, учитывающая требования гарантии качества лучевой терапии, включает несколько основных блоков, требующих проведения специальных исследований (рис. 1).

Физические эксперименты на углеродном пучке  $^{12}\text{C}$  ускорителя У-70 с энергией 455 МэВ/нуклон проводились с использованием ионизационных камер (ИК) ТМ30010, ТМ30011 совместно со счётчиками-дозиметрами Unidos и ДКС-101, а дополнительное мониторингирование пучка осуществлялось с помощью пролетного детектора и LiF-камеры (нейтрон-



Рис. 1. Основные направления исследований для адаптации ионного пучка к медицинским целям

ного детектора), разработанных в ГНЦ РФ ИФ-ВЭ.

Экспериментальные радиобиологические исследования включали опыты *in vitro* и *in vivo* на биологических тест-системах. Монослой клеток мышинной меланомы В-16 облучали в культуральных флаконах “на пролет” и в области пика Брэгга (два флакона, обращенных монослоями друг к другу). Было определено такое местоположение флаконов, чтобы пик Брэгга попадал на внутреннюю поверхность монослоя клеток первого флакона. Для оценки эффективности воздействия плотноионизирующего излучения клетки облучали на гамма-аппарате “Луч-1” ( $^{60}\text{Co}$ ) в дозах 2, 4, 6, 8 и 10 Гр. Крысы с солидными опухолями (саркома М-1) подвергали облучению на ускорителе ионов углерода У-70 в дозах 10–12 Гр (планируемое значение коэффициента ОБЭ равно 3,0) и на гамма-аппарате “Луч-1” в дозе 36 Гр.

При решении задач моделирования дозового распределения и его равномерности был разработан ряд программно-технических комплексов, позволяющих эффективно моделировать прохождение пучка ионов и регистрировать параметры вторичного излучения вместе со спектральными характеристиками в различных конфигурациях [5]. Кроме того, разработаны программные средства обработки результатов дозиметрии с помощью радиохромных плёнок Gafchromic EBT2 и EBT3, включая построение калибровочных кривых и использование графического пользовательского интерфейса [6, 7].

### Экспериментальная оценка поглощенных доз и определение значений ОБЭ

Комплексное использование программно-дозиметрических средств в рамках принятой методологии проведения экспериментов позволило верифицировать кривую Брэгга, что, в свою очередь, обеспечило проведение последующих экспериментов *in vitro* с клеточными культурами, а также *in vivo* с животными-опухоленосителями.

Анализ результатов экспериментальных исследований подтвердил необходимость поиска целенаправленного изменения характеристик дозы и спектра ЛПЭ в облучаемом объекте, для чего была разработана и апробирована конструкция модификатора поля вида “гре-

бенчатый фильтр”, изготовленная на 3D-принтере Dimension Elite. Благодаря его применению кривая Брэгга была модифицирована таким образом, что обеспечивала одинаковую (с точностью  $\pm 2\%$ ) поглощенную дозу в монослоях клеток при различном среднедозном ЛПЭ ( $80 \pm 5$  кэВ/мкм и  $160 \pm 10$  кэВ/мкм соответственно) для любой позиции монослоев в пределах 1,5 мм. Этот же фильтр применяли при облучении животных-опухоленосителей, при этом использовали коллиматор из Al для выделения изодозной части профиля падающего на объект пучка. В результате обнаружено соответствие результатов разработанного программного продукта с данными от плёночных средств измерения поглощенных доз (Gafchromic EBT2 и EBT3).

Распределение поглощенных доз (рис. 2) показало, что пик Брэгга в водном фантоме находится на расстоянии 29,3–29,4 см от внутренней поверхности передней стенки.

Дозиметрия с применением радиохромных плёнок показала, что максимум их оптической плотности совпал по положению с максимумом показаний дозиметра ДКС-101.

В результате оценки выживаемости клеток мышинной меланомы В-16 после облучения пучком ионов  $^{12}\text{C}$  на разных расстояниях от источника и после  $\gamma$ -облучения выявлено, что дозовая зависимость клоногенной активности клеток меланомы в первом случае описывается линейной зависимостью, что согласуется с общепринятыми представлениями. Рассчитанные значения ОБЭ по уровню 10 %-ной выживаемости клеток составили: при облучении ионов углерода “на пролет” – 1,7, при облучении в пике Брэгга – 2,7. По результатам оценки

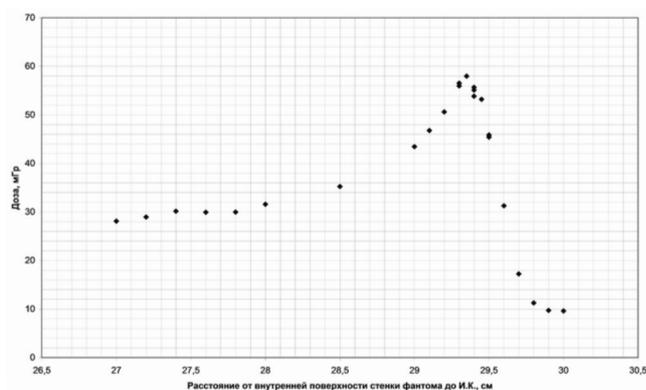


Рис. 2. Зависимость величины поглощенной дозы от глубины

объемов саркомы M-1 в течение 25 сут после локального облучения в пике Брэгга значения коэффициента ОБЭ находятся в пределах 2,5–3,5 в зависимости от размера опухоли на момент облучения, что соответствует в пределах погрешности эксперимента планируемыми значениям.

## Заключение

Проведенные исследования дают основание утверждать, что арсенал выбранных дозиметрических средств и методика измерений позволяют с высокой точностью оценить равномерность поля облучения и определить местоположение пика Брэгга пучка ионов углерода, что, в свою очередь, обеспечивает корректность облучения биологических объектов как “на пролете”, так и непосредственно в области пика.

Изготовленные средства пассивной модификации пучков на основе технологий 3D-печати предоставляют возможность управлять формой изодозного распределения в облучаемом объекте.

Таким образом, стартовые доклинические исследования (дозиметрические характеристики кривой Брэгга и биологическая эффективность облучения), направленные на разработку единых методологических подходов к верификации параметров медико-технических требований для осуществления лучевой терапии злокачественных новообразований,

доказали свою применимость для адаптации физического пучка ускорителя У-70 к медицинским целям.

## Список литературы

1. Hamada N., Imaoka T., Masunaga S. et al. Recent advances in the biology of heavy-ion cancer therapy // J. Radiat. Res. 2010. Vol. 51. P. 365-383.
2. Particle Therapy Co-Operation Group (PTCOG) [электронный ресурс], <http://ptcog.ch>
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М. 2015. 236 с.
4. Kamada T., Tsujii H., Debus J. et al. Carbon ion radiotherapy in Japan: an assessment of 20 years of clinical experience // Oncology. 2015. Vol. 16. P. 93–100.
5. ROOT a Data Analysis Framework [электронный ресурс] URL <http://root.cern.ch>.
6. Scipy.Org [электронный ресурс] URL <http://scipy.org>.
7. Solovev A.N., Chernukha A.E., Stepanova U.A., Fedorov V.V. Geant4-based hadron interaction optimization framework // Book of Abstracts / Third Inter. Conf. on Radiation and Dosimetry in Various Fields of Research. RAD 2015. Budva. Montenegro. 2015. P. 277.

## THE RESULTS OF THE FIRST STAGE OF DOSIMETRY AND RADIOBIOLOGICAL STUDIES OF CARBON ION BEAM ACCELERATOR COMPLEX U-70

S.E. Ulyanenko<sup>1</sup>, A.A. Lichagin<sup>1</sup>, S.N. Koryakin<sup>1</sup>, A.P. Soldatov<sup>2</sup>, Yu.M. Antipov<sup>2</sup>, D.V. Kostylev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia

<sup>2</sup>Institute of High Energy Physics Research Center “Kurchatov Institute”, Protvino, Russia

<sup>3</sup>Association of Medical Physicists in Russia, Moscow, Russia

The results of the first stage of dosimetry and radiobiological studies of the characteristics of the carbon ion beam accelerator complex U-70 were discussed. The range of dosimetric tools and techniques for evaluation of equitability of the irradiation field and indicate with high accuracy the location of the Bragg peak of carbon ion beam, including in the case of passive it modifications were determined. According to the results of radiobiological studies *in vitro* was calculated the values of the RBE of carbon ions: plateau region is 1.7, in the Bragg peak is 2.7; *in vivo* in the Bragg peak – 2.5–3.5. It is concluded that dosimetry and radiobiological characteristics of the physical beam make it possible to proceed to the active stage of its adaptation for radiotherapy of malignant tumours.

Key words: carbon ion beam, dosimetric parameters, radiobiological characteristics

E-mail: [ustev@mail.ru](mailto:ustev@mail.ru)