

## 57-я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КООПЕРАТИВНОЙ ГРУППЫ ПО АДРОННОЙ ТЕРАПИИ (PTCOG57)

21–26 мая 2018 г., штат Огайо, США

Как обычно весной или ранним летом, в этом году с 21 по 26 мая в Цинтиннати (штат Огайо, США) прошла конференция международной организации Particle Therapy Co-Operation Group (PTCOG57). Она по-прежнему состояла из образовательной, научной и постерной сессий. К сожалению, из-за желания объять необъятное, сессии разделили на физиков и лириков (клиницистов), которые заседали параллельно.

Во время образовательной сессии, как обычно, лекции касались всех областей адронной (точнее, корпускулярной) терапии.

Z. Tochner (USA) в своей обзорной лекции указал, что в США за 24 года смертность уменьшилась на 25 % несмотря на увеличение и старение населения. Удалось достичь таких результатов благодаря превентивным мерам и улучшению результатов лечения, в том числе протонной терапии (в США пока нет ионных центров), особенно в лечении рака предстательной железы (выживаемость выросла с 25 % до 89 % для всех стадий вместе), злокачественной меланомы (с 46 % до 89 %), молочной железы (с 40 % до 78 %), неходжкинской лимфомы (с 22 % до 63 %), лейкозов (с 7 % до 46 %) и т.д. Пока не продвигается лечение рака лёгкого (но см. ниже) и поджелудочной железы, хотя на их лечение брошены очень большие ресурсы в разных странах. Было отмечено, что фотонная терапия всех видов достигла предела развития и переходит в обычные процедуры, в химиотерапии резко возросла стоимость препаратов. При этом каждые 30 лет удваивается количество заболевших раком и за 30 лет уд-

воилось количество выживших пациентов. Перспективы таковы: необходимо внедрение роботов в хирургию; развитие протонной и ионной терапии; фокусированного ультразвука высокой интенсивности; молекулярной визуализации; глубокого геномного секвенирования; введения биомаркеров; введения биологического мишенного лечения (таргетирование). Лечение должно быть доступно. Сейчас в мире 69 протонных центров и 11 ионных.

Понравилась лекция по радиобиологии (M. Story, USA), в которой подробно изложены наряду с известными новые данные о радиорезистентности стволовых клеток, которые обнаружены в так называемых васкулярных (сосудистых) нишах, ответственных за регенерацию органов. Указано, что благодаря гипофракционированию с увеличением дозы с 28 до 50 Гр за фракцию возможно довести общую выживаемость больных с раком лёгкого до 55 % (данные NIRS, Япония). Показано, что образование новых сосудов в ткани опухоли и метастазирование резко подавляются при использовании протонов или ионов на геномном уровне. Проведены эксперименты, которые предварительно показывают, что пучок ионов углерода может обеспечить в организме систематический противоопухолевый иммунитет вследствие иммуногенетических модуляций.

Всё большее внимание уделяется всякого рода ошибкам: при усадке/укладке, при позиционировании, при планировании, при отпуске дозы и т.п., а также способам преодоления влияния этих ошибок (Nystroem, Kruse). Их по-литкорректно называют неопределённостями,

т.к. действительно эти ошибки часто проистекают из особенностей анатомии человека, недостаточного развития (недостаточного с точки зрения наших желаний) техники и т.д. Пока самое большое недовольство вызывают неопределённости в пробеге. Очень важно адекватно выбирать углы, под которыми пучки входят в тело. И особый вопрос – как учесть движение облучаемых органов. В исследовательских группах перепланирование проводится еженедельно, что не только усредняет ошибки в определении положения опухоли, но и учитывает изменение её контуров в процессе лечения. Продолжаются работы по определению относительной биологической эффективности (ОБЭ) протонов. В настоящее время мало кто сомневается, что  $ОБЭ=1,1$  является сильно приближённой величиной, особенно в конце пробега. Её превышение даже на 20 % даёт увеличение пробега (биологически эффективного) не менее 1 мм в воде. Отмечено, что если даже гарантия качества гарантирует правильные измерения, то всё равно возможна ошибка при облучении 10 % (Dong)!

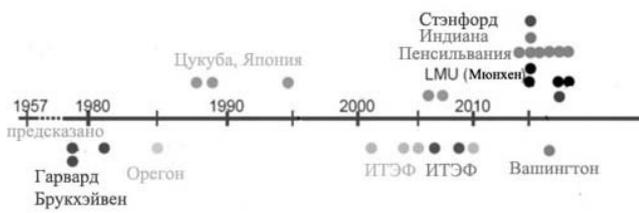
В клинической сессии, естественно, затронут “больной” вопрос оплаты лечения. В США есть страховые компании, которые ежегодно пересматривают перечень локализаций опухоли, разрешённых к протонной терапии. Также в США развивается программа государственной гарантии для протонной терапии. Продвижением страховых программ занимается Национальная ассоциация протонной терапии.

Т.к. по-прежнему страховые компании требуют проведения сравнительных клинических испытаний (и они проводятся), встаёт вопрос, почему для внедрения компьютерной томографии не понадобились подобные испытания? Ответ очевиден: потому что томография даёт несравнимо более точную диагностику. Так почему же, при очевидных преимуществах протонной и ионной терапии (высокие градиенты, малые дозы в окружающих тканях и т.д.), требуются доказательства необходимости такого лечения? Дорого? Но конвенциональные установки надо достаточно часто заменять, а протонные и ионные центры можно модернизировать десятилетия, не заменяя целиком, что доказывают самые первые центры, к тому же радиологи уже сейчас часто переходят на гипофракционирование, что уменьшает стоимость лечения и увеличивает поток пациентов.

Обсуждается проблема латентных повреждений (Langendijk, Нидерланды), которые стали проявляться спустя 25 лет после лечения. К этому времени риск вторичного рака для ходжкинской лимфомы достигает 35 %, а сердечных осложнений – 25 %. При этом интегральная доза в сердце в 3,5 раза ниже, чем при фотонной терапии. Стоимость правильно проведённых сравнительных испытаний составляет 7–10 млн евро, сразу надо проводить испытания практически для всех локализаций рака, спонсирование не предвидится, предпочтение отдаётся сравнительным испытаниям с эскалацией дозы. Однако известно, что не всем пациентам (~80 %) требуется протонная и ионная терапия, таким образом, необходим тщательный отбор пациентов для того или иного вида лечения, используя мультивариантную оценку вероятности повреждения нормальных тканей, снижение дозы в нормальных тканях. В Нидерландах создан специальный документ, принятый консенсусом медицинского сообщества, определяющий принципы отбора пациентов для различных видов лечения рака. Отмечено, что должна быть создана единая веб-библиотека для функций вероятности повреждений нормальных тканей.

Обсуждались проблемы повторного облучения вторых раков или рецидивов после облучения первичной опухоли (Lin, США). Несмотря на сложность протонной и ионной терапии, они остаются практически единственным средством дальнейшего лечения данных пациентов.

Т.к. пока в США нет ионных центров, докладов, посвящённых ионам, было мало. Kamada (Япония) напомнил, что до 1992 г. более 3 тыс. пациентов были пролечены с использованием ионов He, C, Ne, Ar, Si, в настоящее время лечение прошли более 24 тыс. пациентов. Он повторил известные преимущества ионов: они дают хороший результат при лечении медленно растущих и радиорезистентных (с пониженным содержанием кислорода) опухолей, у ионов выше ОБЭ, выше боковые градиенты, выше влияние на иммунную систему (пока плохо изучено). В Японии уже действуют 6 центров протонной и углеродной терапии и строятся ещё два, в мире таких центров 10, строятся 4, запускаются 3, запланированы 13. В России запланировано строительство подобного центра во Владивостоке. Отмечены и недостатки ионов: более высокие цена и сложность технологии, “хвост” фрагментов на зад-



**Рис. 1.** Центры, в которых проводились эксперименты по акустическому определению пробега пучка

нем склоне пучка, более сложное планирование облучения, наличие поздних эффектов в нормальных тканях, которые пока не изучены и т.д. Однако некоторые недостатки можно преодолеть, резко уменьшая количество фракций облучения. Средняя стоимость ионной терапии (по данным Kamada) составляет примерно 30 тыс. долларов.

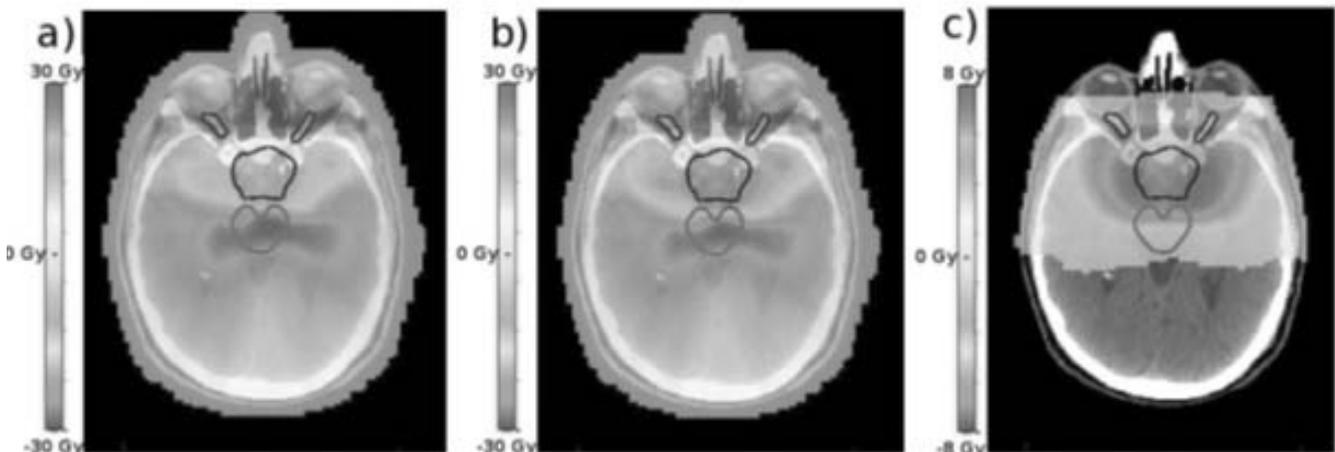
Научная сессия началась с дискуссии, что лучше: улучшить предлучевое позиционирование или точнее определить пробег (если бы надо было выбрать один вариант)? McKey (США) утверждает, что надо вводить протонографию (протонную томографию), которая сразу даст ответы на многие вопросы, которые стоят перед физиками, планирующими облучение, в первую очередь – какова анатомическая модель, приближённая к действительности? Тео (США) утверждал, что надо бы точно знать где останавливается пучок, и не в фантоме, а в теле человека. В частности, многообещающие исследования продолжаются в области применения прямых гамма-квантов и ионоакустики (рис. 1). Основное возражение против протон-

ной томографии – большое время включения пучка. Кроме того, всё больше внедряется 5D планирование облучения – перепланирование при изменении границ макроскопической мишени (опухоли) в процессе облучения, что пока протонная томография позволить не может, а томография с двойным коническим пучком позволяет отслеживать опухоль постоянно.

Meyers (ФРГ) разрабатывает ионный компьютерный томограф. Проверено отличие гелиевого и углеродного томографов от протонного. Изображения получаются идентичными, погрешности малы. Но протонный томограф слегка увеличивает значение пробега пучка, а ионные томографы – слегка его уменьшают (т.е. искажаются размеры, но незначительно).

Продолжаются исследования зависимости ОБЭ от расстояния. Показано (Zhang, США), что при облучении внутричерепных мишеней доза может превысить расчётную более чем на 7%. При этом предложено (Witzum, США) использовать уточнённые характеристики тканей тела (процентное содержание основных веществ, которое влияет на тормозную способность). Также не прекращаются исследования (Scholz, ФРГ) связи ОБЭ и линейной передачи энергии (ЛПЭ). Обычно используются значения ЛПЭ, усреднённые по дозе. Установлено, что на ОБЭ, помимо известных факторов, влияют также калибровка эмпирической модели ЛПЭ: моноэнергетическая или модифицированная кривая Брэгга; тяжёлые фрагменты (например, He) при взаимодействии с ядром; средние значения величин, характеризующих фрагменты и т.п.

Специальная сессия была посвящена детям. Обсуждались практически те же вопросы:



**Рис. 2.** Разность (c) между стандартным (a) и переменным (b) ОБЭ протонов

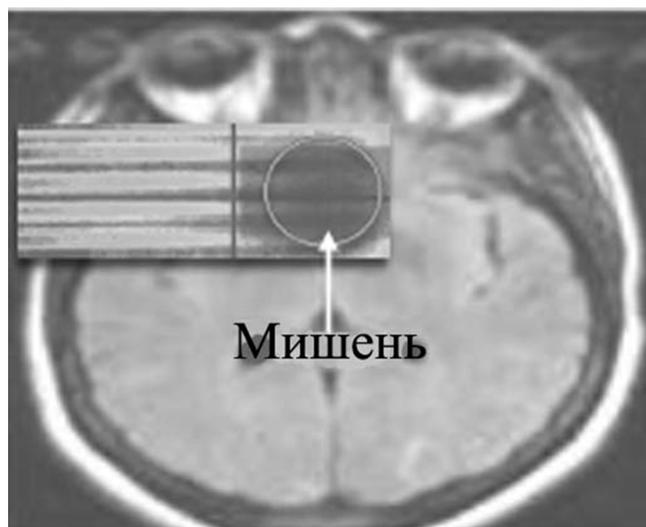


**Рис. 3.** Сверхпроводящий компактный синхротрилон Mevion

переменная ОБЭ (рис. 2, Guttierrez, США), сохранение нейropsychологических функций (Gross, США), послелучевые изменения мозга (Gross, США), взаимодействие со страховыми компаниями (Hess, США), определение пробега (Yao, США), клинические тенденции (Mahajan, США), сравнительные клинические испытания (Casey, США), облучение орбиты глаза (Geislar, ФРГ), применение пучков ионов углерода (Mohamad, США).

В докладе Gosling (Великобритания) подчеркнута важность гарантии качества облучения, ориентированной на конкретного пациента. Однако это значительно увеличивает время подготовки к облучению и, соответственно, стоимость. Время можно сократить, проводя измерения для нескольких пациентов одновременно. Но до 15 % измерений не соответствуют плану облучения. Что делать, пересчитывать или перемерять? В основном рекомендуется разными способами уменьшать время расчёта и сложность плана.

Schreuder и Scott (США) обсуждали проблемы, связанные с точностью позиционирования, например, как мы можем быть уверены, что во время облучения изоцентр изображения совпадает с изоцентром позиционера. Обычно позиционер перемещается, и ещё раз перед началом облучения смотрят портальные изображения. Разработана новая лазерная система, позволяющая увязать все системы координат, которые используются при позиционировании, планировании и облучении. Предлагается также уменьшить отступы от опухоли, учитывающие все ошибки процесса, и установить пороги допустимых неопределенностей, тогда удастся



**Рис. 4.** Облучение внутричерепной опухоли мини-пучком протонов

обойтись только двумя парами портальных снимков при позиционировании, что позволяет снизить дозовую нагрузку на пациента и продолжительность его приёма.

Запускаются все новые центры. Продолжаются попытки применения терапевтических пучков гелия. В Хельсинки строят первый в Европе центр бор-нейтронозахватной терапии на основе протонного ускорителя. Mevion успешно ведёт работы по уменьшению габаритов ускорителей для протонной терапии (рис. 3), применяя сверхпроводящие магниты и оригинальную архитектуру (Jones). Рассматриваются варианты использования компактных сверхпроводящих линейных ускорителей.

В Тренто (Италия) успешно проводят клинические испытания применения мини-пучков (рис. 4), которые ранее рассматривались как интересное предложение, для лечения внутричерепных опухолей, при этом нормальные ткани получают заметно меньшую дозу (Prezado) при хорошей равномерности распределения дозы внутри опухоли. А это обстоятельство, в свою очередь, хорошо влияет (Lamirault, Франция) на моторные, эмоциональные и когнитивные функции пациента.

В дозиметрии внедряется коррекция показаний дозиметров при помощи статистических расчётов методом Монте-Карло (Romano, Великобритания).

В специальной биологической сессии обсуждался вопрос о роли биомаркеров, которые служат индикаторами нормальных или патоло-

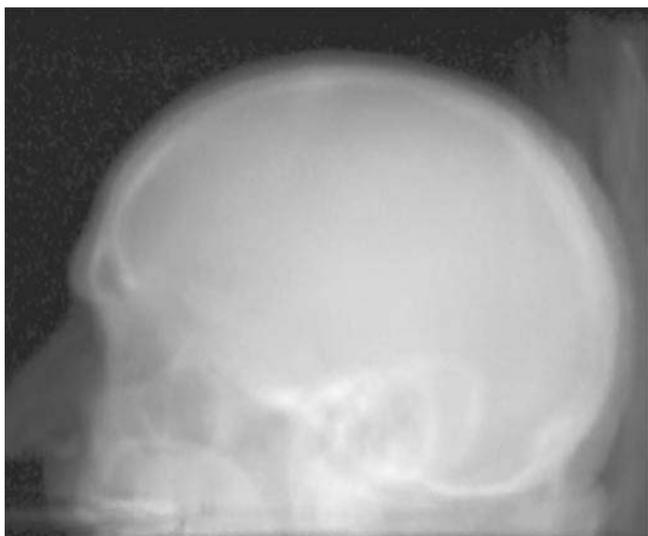


Рис. 5. Протонограмма головы человека

гических процессов, фармакологического отклика, диагностики, прогноза, выбора терапии, мониторингования результата лечения. Но действительно ли это так? “За” и “против” были высказаны на этой сессии. Более 120 тыс. биомаркеров были заявлены, но менее 100 используются или продолжают исследоваться (Story, США). Нам необходимы биомаркеры отклика на облучение, чтобы идентифицировать пациентов, для которых адронная терапия, особенно тяжёлые ионы, была бы показана. Необходимы международные усилия. В настоящее время более 9 тыс. пациентов из 69 центров приняли участие в клинических исследованиях по радиогеномике. В связи с этим большое количество докладов посвящены углублённому изучению строения и функционирования клеток. Группы Saube и McNamara представили новые формулы для определения зависимости ОБЭ протонов от расстояния, т.е. всё больше утверждается мнение, что ОБЭ протонов не 1,1. И здесь (как и в других областях) важны общие стандарты проведения экспериментов (лечения и т.д.).

Rankusch представил прообраз протонного радиографа (рис. 5). Была проверена возможность использования протонограммы для позиционирования пациента, помимо уточнения пробега пучка. Контрастность протонограммы ниже, чем у рентгенограммы, поэтому при позиционировании необходимо использовать костные структуры или контрастные ве-

щества, например, наночастицы золота (Freeman, США).

Graeff (ФРГ) предложил использовать гелий-углеродный пучок, каждый 250 МэВ/нуклон. Тогда гелиевый пучок проходит сквозь тело пациента и останавливается в детекторе. По пробегу в теле пучка гелия и его известному пробегу для данной энергии можно восстановить пробег углерода в том же теле. Вклад в дозу небольшой, ~0,5 % от общей поглощённой дозы.

Очень интересно предложение Института Пауля Шерера (Via, Швейцария) о применении оптического трекера при позиционировании внутриглазной опухоли. В настоящее время около основания опухоли на склере подшиваются рентгеноконтрастные скрепки, т.к. внутренние структуры глаза и опухоль практически рентгенопрозрачны. Конечно, хотелось бы избежать подобной операции, неприятной для пациента и чреватой кровоизлияниями. Пока у оптической системы точность позиционирования меньше, чем у рентгенографии, необходимы усовершенствования для повышения точности всего процесса, алгоритм должен быть индивидуален для каждого пациента.

В постерной сессии велико разнообразие тем, не ограниченных узкими рамками специальных сессий.

Mazal (Франция) представил результаты экспериментов по отпуску большой дозы (например, 15 Гр) за малое время (100–500 мс). При этом режиме облучения (режим вспышки) уменьшается количество вторичных эффектов в здоровых тканях по сравнению со стандартным режимом облучения. Режим вспышки проверен программно с использованием существующих систем планирования.

Несколько докладов посвящены попыткам понять природу биологических эффектов (ОБЭ протонов, ионов и нейтронов) с позиций физики и химии.

Tashiro (Япония) представил прообраз аналога гамма-ножа – углеродный нож. Размер пучка 0,94 мм, мощность дозы в пике ~52 Гр/с, совпадение с расчётом Монте Карло очень приличное.

Интересен доклад из Италии не совсем по теме конференции – о радиационной защите в космическом пространстве.

Всё больше свидетельств в пользу линейного (Ito, Япония) или растрового (Siemens) сканирования пучка (протонного или ионного) в противовес точечному.

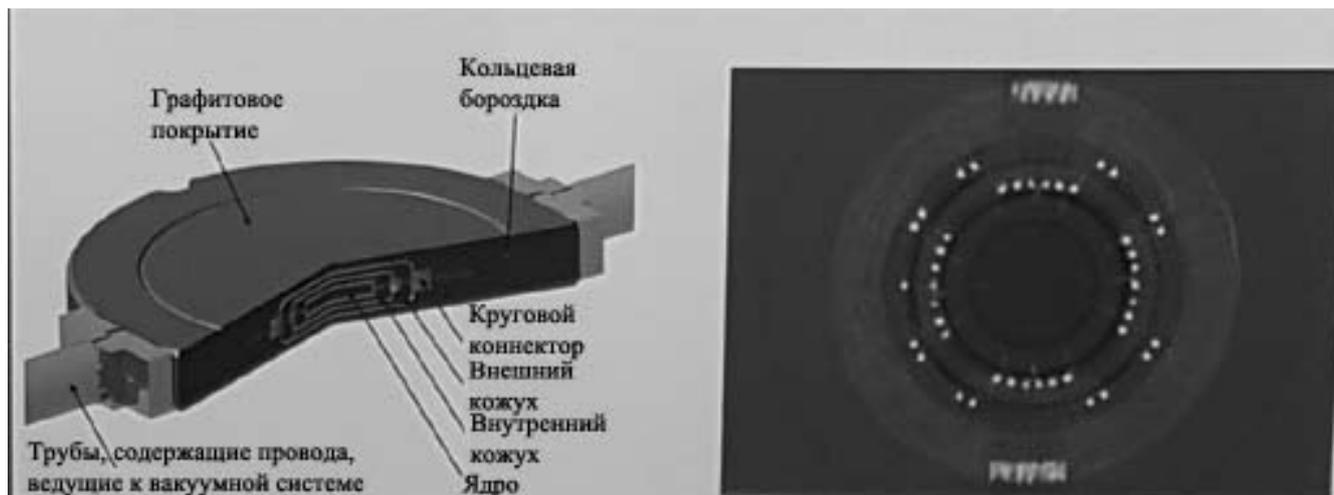


Рис. 6. Разрез и сигнал графитового калориметра

В Китае Институт современной физики разработал Центр терапии тяжёлыми ионами. Диаметр кольца 56 м, энергия ионов 400 МэВ/нуклон, поле облучения 200×200 мм, фиксированные пучки горизонтальные, вертикальные и под углом 45°, пучок пассивной и активной мод.

Проведены сравнения (Zheng, Wong, США) характеристик компактных систем для протонной терапии: IBA (ProteusOne), Varian (ProBeam), ProTom (Radiance 330), ProNova (SC360), Mevion (S250i). Политкорректно указано, что выбор должен осуществляться с учётом клинических нужд, количества пациентов, объёма помещения и времени облучения, “чтобы наилучшим образом достичь клинических и финансовых целей”.

Много было отчётов отдельных центров о состоянии их строительства или процесса лечения пациентов.

Очень полезная работа проводится в Великобритании: совместно несколькими центрами создаётся новое руководство (Code of Practice) по протонной и ионной терапии. Создан портативный графитовый калориметр (рис. 6). Коллектив из университета в Хэмптоне (США) создаёт базу данных ОБЭ для разных тканей по всемирным данным. А в Марбурге создана новая конструкция гребенчатого фильтра (рис. 7).

В целом конференция интересна тем, что можно отследить не останавливающееся развитие протонной и ионной терапии.

Как всегда, материалы интересны и полезны. Хочется надеяться, что с увеличением

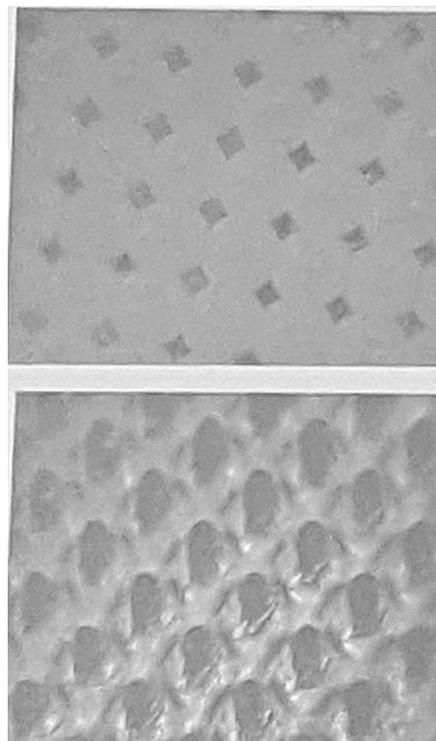


Рис. 7. Гребенчатый фильтр, вид сверху и сбоку

количества центров адронной терапии в России количество участников этой конференции будет расти.

И.Н. Канчели  
Институт теоретической  
и экспериментальной физики им. Алиханова,  
НИЦ “Курчатовский институт”, Москва