

МАТЕРИАЛЫ VII ТРОИЦКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ “МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА” (ТКМФ–7),

19–21 октября 2020 г., Москва

19–21 октября 2020 г. в формате онлайн состоялась VII Троицкая конференция с международным участием “Медицинская физика”. В конференции приняли участие 303 участника. Мероприятие получилось действительно международным. Среди участников – ученые из Австралии, Великобритании, Германии, Ирана, Ирландии, Италии, Канады, Китая, Польши, США, Швейцарии. Организационный комитет Конференции выразил надежду, что, несмотря на онлайн-формат, а возможно и благодаря ему, участникам удалось получить полезную информацию, поделиться результатами собственных исследований, пообщаться с коллегами в рамках обсуждений на тематических секциях: биомедицинская фотоника, нанотехнологии для медицины, новые биомедицинские методы, приборы и материалы, тканевая инженерия, ядерная и лучевая диагностика и терапия.

Поскольку из-за пандемии коронавируса конгресс проходил в режиме онлайн, не все медицинские физики даже Москвы имели возможность участвовать в конгрессе и получить материалы конгресса, редакция журнала “Медицинская физика” решила опубликовать тезисы нескольких докладов, которые были представлены на секции “Ядерная и лучевая диагностика и терапия”, в том числе по новым направлениям в физике лучевой терапии – исследованиям в области так называемой флэш-терапии и разработки нового источника излучения для брахитерапии на основе радионуклида иттербия-169.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТОННОЙ ФЛЭШ-ТЕРАПИИ НА УСКОРИТЕЛЕ ИЯИ РАН

*С.В. Акулиничев, Ю.К. Гаврилов, Д.А. Коконцев,
Л.В. Кравчук, Д.Б. Лазебник, В.В. Мартынова,
И.А. Яковлев*

*Институт ядерных исследований РАН, Троицк
akulnic@inr.ru*

Флэш-терапия является новым направлением в лучевой терапии, в котором используются для облучения новообразований короткие и мощные импульсы ионизирующего из-

лучения. Предполагается, что такой режим облучения позволяет избежать опасного повреждения здоровых тканей при подведении канцерцидных доз. При этом опухолевые ткани подвергаются тем же повреждениям, что и при конвенциональном режиме облучения. Считается, что для флэш-терапии мощность дозы должна быть более 40 Гр/с, тогда как мощность дозы конвенционального облучения порядка 0,03 Гр/с. Протонная флэш-терапия является естественным продолжением таких же исследований фотонной флэш-терапии, так как использование протонных пучков может значи-

тельно улучшить конформность облучения по сравнению с обычной лучевой терапией с использованием фотонов и электронов. Однако использование комбинации протонной флэш-терапии и активного 3D сканирования пучка создает определенные технические проблемы. В то же время линейный ускоритель протонов ИЯИ РАН в г. Троицке оптимально подходит для проведения экспериментов по флэш-терапии с использованием пассивного рассеяния протонов без ограничения размеров и положения облучаемых мишеней.

Величину возможной мощности дозы для этого ускорителя можно оценить следующим образом. Типичные параметры ускорителя: энергия 209 МэВ, импульсный ток 8 мА, длительность импульсов 100 мкс при частоте импульсов 1 Гц. Если для простоты предположить, что половина энергии падающих на мишень протонов преобразуется в дозу, то средняя мощность дозы для мишени массой 1 кг достигает уровня 1 МГр/с. Такие мощности дозы выходят за пределы возможностей стандартных клинических циклотронов и могут быть существенными для изучения воздействия коротких мощных протонных импульсов на клетки и организмы.

В проведенных в конце 2019 г. экспериментах уже была зафиксирована средняя мощность дозы около 0,3 МГр/с, подведенная к биологическим объектам массой более 100 г. При этом были использованы следующие методы формирования и дозиметрии мощных импульсов протонов: система двойного пассивного рассеяния частиц, модификация пика Брэгга для формирования однородных дозовых распределений, замедление протонов в водном фантоме для совмещения пика Брэгга с мишенью, контроль положения и интенсивности пучка люминофорами и видеокамерами, измерение радиохромными плёнками поперечных и глубинных распределений дозы, измерение ТЛД-детекторами локальных доз. В конвенциональных режимах сравнивали значение доз, полученных независимо с помощью ионизационных камер и радиохромных плёнок.

СПОСОБ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ИТТЕРБИЕВЫХ ИСТОЧНИКОВ ДЛЯ БРАХИТЕРАПИИ

С.В. Акулиничев^{1,2}, А.А. Антанович³,
В.И. Держиев¹, И.П. Зибров³, С.В. Ольховка¹,
В.П. Филоненко³

¹ Институт ядерных исследований РАН,
Троицк

² Больница РАН, Троицк

³ Институт физики высоких давлений РАН,
Троицк
dom45101@yandex.ru

Брахитерапия является одним из наиболее эффективных и щадящих методов радикального лечения ряда распространённых опухолей. Для брахитерапии с высокой мощностью дозы новые перспективы открывает использование радиоактивных источников из радионуклида иттербия-169 (в стабильной форме ^{168}Yb). Благодаря мягкому спектру фотонного излучения (средняя энергия ~90 кэВ), такой источник легко экранируется тяжелыми материалами, что позволяет уменьшить биологическую защиту и формировать экранами направленные распределения дозы [1].

Однако клинического применения эти источники пока не получили. Это объясняется не только консерватизмом радиационных онкологов, но и малой доступностью таких источников. Наряду со значительной стоимостью исходного материала, обогащенного по изотопу ^{168}Yb , достаточно дорогой и трудоёмкой оказалась предложенная в нашей предыдущей работе [2] технология получения керамических сердечников с высокой плотностью керамики до 10 г/см³.

Проведенный анализ показал, что наиболее перспективным путем снижения стоимости источника является использование керамики с плотностью ~6 г/см³ при некотором увеличении обогащения используемого материала выше 20 % по изотопу ^{168}Yb . В докладе представлена практичная и экономная технология изготовления керамических сердечников иттербиевых источников. С этой целью исходный порошок оксида иттербия, обогащенный по изотопу ^{168}Yb , смешанный с пластификатором, предварительно компактируется в пресс-форме, матрица которой изготовлена из толсто-стенного стеклянного капилляра с необходимым внутренним диаметром. Стеклянный ка-

пилляр обладает идеальной внутренней поверхностью, а также удобен тем, что позволяет визуально определять линейный размер образца и оценивать его плотность после предварительного уплотнения. Два стальных пуансона используются для двухстороннего прессования материала. Учитывая достаточно малый диаметр пресс-формы для предварительного прессования образца, достаточно небольшого усилия. После предварительного прессования дальнейшее уплотнение образца проводится в стальной пресс-форме. Стекланный капилляр вместе с образцом помещают в пресс-форму и обрабатывают высоким давлением с использованием в качестве передающей среды легкоплавкого вещества, например, парафина. При давлении прессования порядка 500 МПа плотность образца составляет 5–6 г/см³. Для повышения плотности образца его можно отжечь при температурах 1600–1800°С в течение 2–3 ч, что позволяет получить конечную плотность материала сердечника порядка 7–8 г/см³.

1. Akulinichev S.V., Derzhiev V.I. New design of ytterbium sources for brachytherapy // *Radiotherapy & Oncology* (Elsevier). 2014. Vol. 110, P. 2.
2. Akulinichev S.V., Antanovich A.A., Derzhiev V.I. et al. // *Glass and Ceramics*. 2018. Vol. 75, N 1-2, P. 48.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ПО ФЛЭШ-ТЕРАПИИ НА УСКОРИТЕЛЕ ИЯИ РАН

С.В. Акулиничев^{1,2}, В.К. Боженко³,
В.Н. Васильев³, Ю.К. Гаврилов¹,
Д.А. Коконцев^{1,2}, Т.М. Кулинич³,
В.В. Мартынова¹, Н.С. Поженько²,
А.М. Шишкин³, И.А. Яковлев¹

¹ Институт ядерных исследований РАН,
Троицк

² Больница РАН, Троицк

³ Российский научный центр
рентгенодиагностики Минздрава РФ, Москва
donvaleriia@gmail.com

Протонная флэш-терапия находится сейчас в центре внимания учёных во многих научных центрах, поскольку она, как ожидается, может позволить существенно повысить качество лучевой терапии новообразований за счёт преимущественного разрушения опухолевых клеток по сравнению с нормальными клетками

[1]. Это ожидание опирается на установленный факт, что эффективность лучевой терапии зависит не только от величины поглощённой дозы, но и от мощности подведенной дозы [2]. Линейный ускоритель протонов ИЯИ РАН занимает особое положение среди ускорителей протонов средних энергий, поскольку позволяет облучать с рекордно высокой мощностью дозы. Например, в конце 2019 г. в сеансе облучения некоторых культур клеток была зарегистрирована средняя мощность дозы протонов до 300 кГр/с при облучении мишенной массой более 100 г. Отметим, что достигнутая средняя мощность дозы в режиме протонной флэш-терапии на известных циклотронах VARIAN и IBA составляет лишь порядка 100 Гр/с для мишенной такой же массы. Заранее не очевидно, открывает или нет ультра-флэш-терапия с мощностью дозы во многие тысячи грей в секунду новые возможности для повышения эффективности лучевой терапии. Но в любом случае уже обнаруженные эффекты флэш-терапии делают оправданным радиобиологические исследования и в области мощностей дозы ускорителя ИЯИ РАН.

Используя возможности данного ускорительного комплекса, в декабре 2019 г. Лаборатория медицинской физики ИЯИ РАН совместно с РНЦРР Минздрава России и Больницей РАН (г. Троицк) провела ряд опытов по облучению опухолевых клеток (аденокарцинома толстой кишки человека HT-29 и меланома человека Mel-x) в режимах флэш и в конвенциональном режиме. Проведено сравнение влияния на опухолевые клетки и неизмененные лимфоциты человека. В качестве одного из методов был выбран МТТ-тест, который включён в большинство протоколов молекулярной биологии и медицины для оценки цитотоксичности. В качестве красителя использовали желтый тетразол. По результатам эксперимента был определён процент выживаемости каждого вида опухолевых клеток в зависимости от подведенной дозы и режима облучения. Представленная работа является частью большой серии экспериментов по протонной флэш-терапии *in vitro* на базе линейного ускорителя протонов ИЯИ РАН, которые направлены на изучение реакции различных клеток на облучение протонами со сверхвысокими мощностями дозы.

1. Vozenin M.C., Hendry J.H., Limoli C.L. Biological benefits of ultra-high dose rate FLASH radiotherapy: sleeping beauty awoken. // *Clinical Oncology*, 2019. Vol. 31. P. 407-415.

2. Symonds P. et al. FLASH Radiotherapy: The Next Technological Advance in Radiation Therapy. // *Clinical Oncology*. 2019. Vol. 31. P. 405-406.

КОНЦЕПЦИЯ КОМПАКТНОГО ЛИНЕЙНОГО УСКОРИТЕЛЯ ПРОТОНОВ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

В.В. Парамонов, С.В. Акулиничев, А.П. Дуркин, А.А. Коломиец, Л.В. Кравчук
Институт ядерных исследований РАН, Троицк
paramonov@inr.ru

В последнее время большое внимание специалистов уделяется перспективам использования для терапии компактного линейного ускорителя протонов типа ускорителя LIGHT [Advanced Oncotherapy: <https://www.avopl.com/>], заявляемые преимущества которого хорошо известны. Опираясь на многолетний опыт создания и эксплуатации ускорителей протонов, в настоящее время разрабатывается проект российского компактного импульсного линейного ускорителя протонов с максимальной энергией ~230 МэВ, предназначенного для решения полного круга задач протонной терапии. Необходимым условием является начальное формирование тонкого пучка с малым продольным и поперечным эмиттансом сгустков и предотвращение существенного роста эмиттанса пучка при ускорении протонов. Анализируется и обосновывается выбор общей схемы ускорителя и его ускоряющих и фокусирующих частей, выбор рабочих частот. Особое внимание уделяется обеспечению необходимых характеристик при умеренных, апробированных в долговременной эксплуатации режимов работы систем, сбалансированности и надежности предлагаемых решений, доступности и практической реализуемости элементов ускорителя на отечественной производственной базе.

МОНИТОРИНГ ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ ИМПУЛЬСНОГО ПРОТОННОГО ПУЧКА

В.М. Скоркин, С.В. Акулиничев, Ю.К. Гаврилов, Д.А. Коконцев, И.А. Яковлев
Институт ядерных исследований РАН, Троицк
skorkin@inr.ru

В настоящее время разрабатываются системы клинической *in vivo* верификации доз терапевтических протонных пучков с использо-

ванием спектрометрических и дозиметрических методов регистрации вторичного излучения [1–3]. Регистрация мгновенных фотонов и нейтронов, образующихся в результате взаимодействия пучка протонов с биологической тканью, может использоваться как один из методов измерения и контроля клинической поглощённой дозы [4–6].

В работе исследована возможность радиационного мониторинга поглощённой дозы импульсного протонного пучка при облучении культур клеток для исследования эффективности флэш-терапии – облучения короткими мощными импульсами протонов. Проведено облучение водного фантома с биологическими клетками импульсным пучком протонов длительностью 20–120 мкс и током 4–9 мА. Поглощённую клетками дозу в модифицированном пике Брэгга измеряли с помощью радиохромной плёнки Gafchromic EBT2. Мониторинг вторичного излучения от взаимодействия протонов с фантомом осуществляли в режиме реального времени с помощью детекторов быстрых нейтронов БДН-02Р и гамма-детекторов БДМГ-41. Значения поглощённой клетками дозы пучка протонов и доз нейтронного и гамма-излучений приведены на рис. 1.

Там же приведена оцененная по импульсному току и длительности пучка доза облучения фантома пучком протонов (кривая 2). Как следует из приведенных результатов, поглощённая доза протонов в пике Брэгга коррелирует с дозой нейтронного и гамма-излучений.

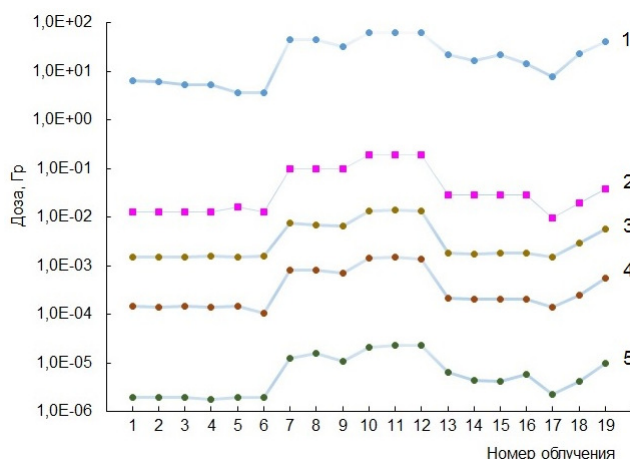


Рис. 1. Поглощённая доза протонов в биологических клетках (1) и водном фантоме (2) при облучении импульсным пучком разной длительности и мощности дозы и поглощенные дозы нейтронного (3, 4) и гамма (5) излучений

Таким образом, измеряя дозу вторичного излучения, можно контролировать поглощенную дозу пучка протонов при облучении биологических образцов. Поглощенную дозу протонов можно определить, как $D_{\text{abs}} = D_{\text{rad}} \times K$, где D_{abs} – поглощенная доза пучка протонов при облучении биологических образцов, а D_{rad} – измеренная доза вторичного излучения. K – калибровочный коэффициент, который зависит от условий облучения клеток и детектирования излучения.

1. Hueso-Gonzalez F., Rabe M., Ruggieri T. et al. // Phys. Med. Biol. 2018. Vol. 63. P. 185019.
2. Xie Y., Bentefour E.H., Janssens G. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2017. Vol. 99. P. 210.
3. Marcatili S., Collot J., Curtoni S. et al. // arXiv:2001.01470v1 [physics.med-ph] Phys. Med. Biol. 2020 Feb 26 [Online ahead of print].
4. Kelleter L., Wronska A., Besuglow J. et al. // J. Physica Medica. 2017. Vol. 34. P. 7.
5. Skorkin V. // Proceedings of RuPAC'2014. p. 262.
6. Sterpin E., Janssens G., Smeets J. et al. // Phys. Med. Biol. 2015. Vol. 60. P. 4915.

ОБРАБОТКА РАДИОХРОМНЫХ ПЛЁНОК В ЭКСПЕРИМЕНТАХ ПО ОБЛУЧЕНИЮ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР

И.А. Яковлев¹, С.В. Акулиничев¹,
В.Н. Васильев², Д.А. Коконцев¹,
В.В. Мартынова¹

¹ Институт ядерных исследований РАН,
Троицк

² Российский научный центр
рентгенорадиологии Минздрава РФ, Москва
yakovlev@med.inr.ru

Одним из актуальных направлений развития протонной терапии является исследование влияния излучения с высокой мощностью дозы на выживаемость клеток и определение закономерностей так называемого флэш-эффекта [1] в случае протонной терапии.

При исследовании флэш-эффекта особую важную роль играет контроль дозы, подводимой к образцам клеток. Поскольку очень высокая мощность дозы не позволяет работать с традиционными ионизационными камерами, в данных условиях для получения дозовых распределений целесообразно использовать радиоохромные плёнки типа GafChromic, локально изменяющие цвет в зависимости от величины поглощенной дозы. Такие плёнки позволяют

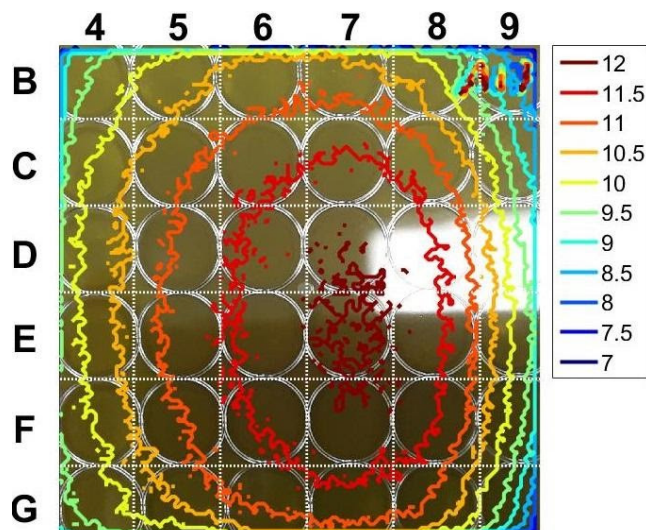


Рис. 1. Изодозные кривые (числа в Гр), наложенные на изображение планшета

фиксировать значение поглощенной дозы в широком диапазоне доз, однако требуют строгой привязки к координатам исследуемых образцов. Вариантом решения этой задачи является фотографическая фиксация положения плёнки на планшете и дальнейшее совмещение изображения с графическими результатами обработки плёнки.

В рамках работы составлен алгоритм обработки файлов, содержащих информацию с уже оцифрованной плёнки. Алгоритм позволяет определять контуры изодозных кривых, и ставить их в соответствие с фотографическим изображением планшетов. На рис. 1 представлен пример наложения контуров изодозных

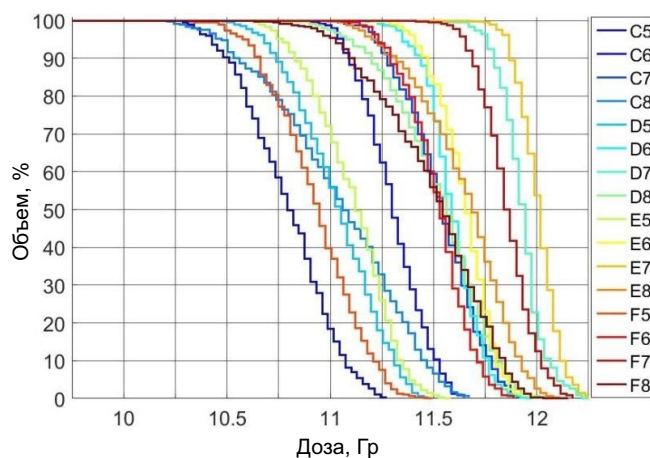


Рис. 2. Гистограммы доза-объем по отдельным лункам стандартного 96-луночного планшета, заполненным клеточным материалом

кривых в единицах Гр на изображение планшета. На рисунке четко видны границы лунок, размещенных в пронумерованных ячейках. Это позволяет определять средние значения поглощённой дозы в каждой лунке, а также строить гистограммы доза–объем по заданным областям. Анализ распределения доз по отдельным лункам в виде гистограмм доза–объем

представлен на рис. 2. Гистограммы позволяют оценить равномерность подводимой дозы, а также ее среднее значение.

1. 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.