

Bascones-Ilundian, Antonio Bascones-Martinez // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X, Volume 3, July 2019, 100021, doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100021

12. Fujiyama K., Deguchi T., Murakami T. et. al. Clinical effect of CO(2) laser in reducing pain in orthodontics. Angle Orthodontist. 2008. vol. 78, no. 2. pp. 229-303. doi:10.2319/033007-153.1

13. Wactawski-Wende J., Hausmann E., Hovey K. et. al. The association between osteoporosis and alveolar crestal height in postmenopausal women. Journal of Periodontology. 2005. vol. 76, no 11. pp. 2116-2124. doi:10.1902/jop.2007.070057

## РАДИОИЗОТОПНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ. ЛЕЧЕНИЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИМИ ЭЛЕКТРОНАМИ, ТОРМОЗНЫМИ ФОТОНАМИ, НЕЙТРОНАМИ, ПРОТОНАМИ И ИОНАМИ УГЛЕРОДА

**Красильников В.В.**

*Доктор физико-математических наук,  
профессор кафедры материаловедения и нанотехнологий,  
Белгородский, государственный национальный исследовательский университет,  
г. Белгород, Россия*

**Купленников Э.Л.**

*Доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник  
Национального научного центра «Харьковский физико-технический институт»,  
г. Харьков, Украина*

## RADIOISOTOPIC DIAGNOSIS AND TREATMENT OF TUMORS. THERAPY OF NEW FORMATIONS BY A HIGH-ENERGY ELECTRONS, BRAKE PHOTONS, NEUTRONS, PROTONS AND CARBON IONS

**Krasil'nikov V.**

*Doctor of Physical and Mathematical Sciences,  
Professor, Department of Materials Science and Nanotechnology,  
Belgorod National Research University, Belgorod, Russia*

**Kuplennikov E.**

*Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Leading Researcher,  
National Scientific Center "Kharkov Institute of Physics and Technology." Kharkiv. Ukraine*

### Аннотация

Представлен анализ состояния и концепции модернизации радиационной онкологии в мире. Работа, в частности, посвящена возможности раннего обнаружения раковых опухолей с помощью радиоизотопной диагностики и лечения выявленных новообразований, как радионуклидами, так и высокоэнергетическими электронами, тормозными фотонами, нейтронами, протонами и ионами углерода. Материал содержит краткие сведения о причинах использования радиоизотопов и лучевой терапии для лечения очагов рака; этапах развития разных методик; оптимальных дозах и временах облучения; действующих и проектируемых источниках ионизирующих частиц; достигнутых результатах диагностики и терапии. Показано что: 1) на сегодняшний день лечение опухолей пучками протонов и ионами углерода по эффективности превзошло все существующие способы; 2) улучшить качество лечения пациентов и обеспечить их радиационную безопасность позволит комплексное решение проблемы с учетом достижений всех отраслей медицинской науки. Она, в частности, включает подготовку квалифицированных кадров, организацию массового обследования и ранней диагностики населения, обновление и расширение парка устаревшего оборудования новейшими ускорительными комплексами, практически 100% автоматизацию и компьютеризацию физического оборудования и вспомогательных устройств.

### Abstract

The material is based on the analysis of state and concept of radiation oncology modernization abroad. The work, in particular, deals with to the possibility of early detection of cancer tumors by means radiologic diagnostics and treatment of detected new formations using radionuclides and beams of high-energy electrons, brake photons, neutrons, protons and carbon ions. The article gives brief information on the reasons for using radioisotopes and radiation therapy for treatment of pathological formations, the stages of development of different techniques, optimal doses and exposure times, the existing and projected particle sources, the results achieved in diagnostics and therapy. It is shown that: 1) the present-day therapy with protons and carbon ions beams in the effectiveness of treatment surpasses all existing methods of treatment; 2) improvement the quality of patient treatment and radiation ensuring will provide a comprehensive decision of the problem with consideration of all the achievements of medical science. It includes, in particular, the training of qualified personnel, the organization of mass screening and diagnostics of the population, updating of the existing equipment, introduction of the latest accelerator complexes, almost 100% automation and computerization physical equipment and auxiliary devices.

**Ключевые слова:** рак, опухоли, радиоизотопы, ядерные технологии, томография, ускорители частиц.

**Keywords:** cancer, tumor, radioisotopes, nuclear technology, CT scan, particle accelerators, radiation therapy.

Статистические данные говорят о том, что за последние сто лет по уровню заболеваемости и смертности в мире онкопатология переместилась с 10-го на 2-е место, уступая лишь болезням сердечно-сосудистой системы [1]. Это касается как экономически развитых, так и отсталых стран. Распространение онкологических заболеваний идет быстрыми темпами, опережая возможности лечения. Например, в Украине [1] в 2017 году зарегистрировано 143 тысячи новых случаев злокачественных новообразований и почти 90 тысяч смертей, из которых 35% люди трудоспособного возраста. А общее количество больных превысило 1 млн. В России в 2017 г [2] впервые выявлено 617177 случаев злокачественных опухолей, умерло 590,7 тыс. человек. Прирост данного показателя по сравнению с 2016 г составил 3,0%. Причем ~40% вновь выявленных патологий имеют 3-4 стадию заболевания. В глобальных масштабах количество больных - миллионы. По данным Американского Общества Рака [3] число носителей очагов рака в 2008 г. составило 12662554 человек. В том же году зарегистрировано 7.6 млн. смертей. И это только в странах, где медицинское обслуживание находится на достаточно высоком уровне и возможно провести хотя бы приблизительные оценки. По прогнозам Всемирной Организации Здоровья [3] к 2030 г. число онкобольных достигнет 21 млн. и 13 млн. будут умирать ежегодно. Статистические данные свидетельствуют, что число заболеваний растет и пока не видно изменений этой тенденции в ближайшем будущем.

До сих пор точные причины возникновения всех форм рака достаточно полно не изучены. Известно только, что рост злокачественных опухолей в мирное время наблюдается в первую очередь в промышленных центрах и регионах с неблагоприятной экологической обстановкой, при работе людей на предприятиях с воздействием вредных производственных факторов, высоким уровнем загрязнения окружающей среды, продуктами, связанными с производством и эксплуатацией ядерных материалов и т. д. Особенно критичной ситуация становится в местах локальных и масштабных радиационных аварий. Статистические данные радиационных аварий в мире по годам (данные организации «Greenpeace в России - Greenpeace США») можно посмотреть в ссылке [4].

На сегодняшний день основными методами лечения разных форм рака являются: хирургическое вмешательство ~49%, лучевая терапия (ЛТ) ионизирующим излучением ~40% и химиотерапия ~11% [3]. Видно, что ЛТ занимает достойное место в лечении многих форм рака. Первичной причиной гибели клеток опухоли, под которой подразумевают не непосредственно распад, а прекращение деления клеток, считают нарушение их ДНК. Повреждение ДНК может быть следствием как непосредственного разрушения молекулярных связей вследствие

ионизации атомов ДНК, так и опосредственно – через радиолиз воды, основного компонента цитоплазмы клетки. Ионизирующее излучение, взаимодействуя с молекулами воды, формирует пероксид и высокоактивные в химическом отношении свободные радикалы, которые и воздействуют на ДНК [5].

При традиционной электрон-фотонной (e,γ)-радиотерапии, которая характеризуется относительно малыми потерями на ионизацию в живой ткани, преимущественно происходят однократные разрывы спирали ДНК, которые довольно быстро залечиваются у нормальных клеток в отличие от больных, не обладающих такими свойствами. Их регенерация замедляется либо вовсе прекращается. В случае облучения нейтронами, протонами, ионами атомов гелия, углерода, неона и аргона происходят многократные двойные разрывы спирали ДНК и шансов на выживание у клеток опухоли не остается [6].

Цель работы - представить стандартные методы практической медицины, используемые в радиоизотопной диагностике и терапии, описать способы лечения новообразований высокоэнергетическими электронами, тормозными фотонами, нейтронами, протонами, ионами углерода. Оценить степень использования радиационной онкологии в развитых странах и перспективы ее развития.

#### РАДИОИЗОТОПНАЯ ДИАГНОСТИКА

Важнейшим условием успешного лечения злокачественных новообразований является их раннее обнаружение. Опухоли в I и 2-ой стадии роста чаще всего безболезненны, без явно выраженной симптоматики. Поэтому, первоочередной задачей медиков, направленной на снижение смертности и инвалидности потенциальных носителей рака, является регулярное проведение массовых профилактических осмотров населения. Кстати, в США диагностические радиоизотопные обследования проходят в среднем 40 человек на одну тысячу населения в год, в Японии – 25, в Австрии – 19, в России – 7. Неудивительно, что в России почти 60% заболеваний впервые регистрируются на третьей или четвертой стадии болезни [7].

Выявить раковую опухоль можно разными методами: в результате рентгенографии, флюорографии, маммографии, эндоскопических процедур, ультразвукового исследования (УЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ), лабораторных анализов и т. д. Однако наиболее достоверно распознать недуг на ранней стадии позволяет радиоизотопная диагностика. Данное направление ядерной медицины занимается применением радиоизотопов (РИ) для выявления опухолевых образований различной локализации, метастазов и рецидивов, определением степени распространенности пораженного участка, оценки изменения патологического процесса в динамике и т. д. Высокое качество и надежность томографии

обеспечивается применением соответствующих радиофармпрепаратов (РФП) - специально синтезированных химических соединений для медико-биологических исследований, меченных соответствующим РИ. Условно их делят на три группы: органотропные (синтезируют специально для исследования определенного органа, где происходит избирательная концентрация РФП); тумаротропные (избирательно накапливающиеся в опухолях независимо от их местоположения и гистологической структуры); и соединения без выраженного селективного накопления в организме. Доставка радиоактивного агента непосредственно к раковым клеткам осуществляется за счет введения определенного РФП внутривенно или перорально.

В 50-х годах возникло новое направление использования ядерно-физических технологий в медицине для визуализации изображений внутренних органов человека. Этот подход в середине 60-х привел к возникновению целого ряда диагностических установок, работающих в режиме реального времени, таких как однофотонный эмиссионный компьютерный томограф (ОФЭКТ), компьютерный томограф (КТ), магнитно-резонансный томограф (МРТ) и пр. С середины 90-х годов одной из значимых инноваций в диагностике онкологических, кардиологических, неврологических и других заболеваний стала позитрон-эмиссионная томография (ПЭТ). Метод особенно эффективен при ранней диагностике. Принцип работы ПЭТ основан на характерных свойствах  $\beta^+$ -излучения. После распада в РФП соответствующего РИ, образующаяся  $\beta^+$ -частица после короткого пробега в ткани взаимодействует с электроном, рождая два аннигиляционных фотона по 511 кэВ каждый.  $\gamma$ -кванты разлетаются один относительно другого под углом  $180^\circ$ . В результате  $\gamma$ -детекторы, включенные на совпадение, их регистрируют, определяя в конечном итоге пространственно-временное распределение РФП в организме. Визуализация проводится с помощью химических соединений, меченных ультра-короткоживущими (УКЖ)  $\beta^+$ -излучателями:  $^{11}\text{C}$  ( $T_{1/2}=20.4$  мин.),  $^{13}\text{N}$  ( $T_{1/2}=9.97$  мин.),  $^{15}\text{O}$  ( $T_{1/2}=122.2$  с.),  $^{18}\text{F}$

( $T_{1/2}=109.8$  мин.), где  $T_{1/2}$  - период полураспада РИ. Применение УКЖ радиоизотопов уменьшает время исследования, снижает лучевую нагрузку на организм пациента и позволяет изучать практически любой пораженный орган, в каком бы месте тела он не находился.

Наибольший практический интерес представляет  $^{18}\text{F}$  с максимальной энергией  $\beta^+$ -частиц  $E_{\beta^+}=635$  кэВ. Другие излучатели, за исключением  $^{11}\text{C}$  ( $E_{\beta^+}=960$  кэВ), испускают частицы с энергией выше 1 МэВ. Низкая максимальная энергия  $^{18}\text{F}$  обеспечивает высокое разрешение изображения. Изотоп  $^{18}\text{F}$  может быть наработан на ядерных установках в больших количествах и с более высокой удельной активностью, чем остальные  $\beta^+$ -эмиттеры. Из-за относительно длинного периода полураспада появляется возможность оперативной доставки РФП в клиники смежных регионов. Соединение на основе  $^{18}\text{F}$  фтордезоксиглюкоза используется во всем мире для диагностики очагов рака. Число ежегодно проводимых в США тестов с его использованием составляет почти 90% всех ПЭТ-процедур [8]. В настоящее время в США функционируют [9] ~6000 ПЭТ-центров (в структуру центра входит несколько ПЭТ-сканеров), в Германии ~80, Китае – ~60, России – 7. Создание ПЭТ-центра обходится [10] ~10 млн. \$. Причем, около половины этой суммы – цена компактного циклотрона. Стоимость ПЭТ-процедуры в среднем по миру составляет 964 \$ и оплачивается полностью или частично страховыми компаниями. Несмотря на отличные характеристики ПЭТ-установок еще большую популярность в мировой практике на данный момент получила более совершенные разработки - ПЭТ/КТ (ПЭТ-сканер, совмещенный с компьютерным томографом КТ), а также ПЭТ/МРТ. Они позволяют получать подробные трехмерные изображения анатомических и биологических изменений на молекулярном уровне, дают возможность проследить изменения патологического очага в динамике и выявить до 65% видов рака. Пример изображения опухоли головного мозга приведен на рис. 1.



Рис. 1 Изображение опухоли мозга

Кроме ПЭТ/КТ тестов для визуализации пораженных участков широко применяют гибридные системы ОФЭКТ/КТ (однофотонный эмиссионный компьютерный томограф, совмещенный с КТ). Сочетание технологий позволяет выявить даже самые мелкие патологические структуры и определить их

точную локализацию. ОФЭКТ-диагностика использует РФП, меченные, как правило,  $\gamma$ -излучателем  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( $T_{1/2}=6.02$  ч.), который применяется в более чем 80% всех РИ процедур. В 13% диагностических тестов используется  $^{201}\text{Tl}$  ( $T_{1/2}=73.5$  ч.). Гибридные системы ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ

позволяют обнаружить рак на ранней стадии его появления, показать изменения, проходящие на клеточном уровне, до появления анатомических перемен [11] и проследить за динамикой поведения во времени.

По данным Европейской ассоциации ядерной медицины для ранней диагностики необходим один ПЭТ/КТ на (1.5–2) млн. населения. Для сравнения: Германия имеет 80 ПЭТ/КТ на 82 млн. населения, Франция – 45 систем на 65 млн. жителей, Израиль – 6 аппаратов на 8 млн. человек. Для оказания помощи больным в Украине на европейском уровне должны действовать как минимум 20 ПЭТ/КТ установок [11]. Интересно, что даже небольшие и небогатые государства Еврозоны приобрели гибридные установки. Например, Болгария имеет 2 ОФЭКТ/КТ и 2 ПЭТ/КТ; Хорватия - 4 ОФЭКТ/КТ и 2 ПЭТ/КТ; Сербия - 2 ПЭТ/КТ [12].

### РАДИОИЗОТОПНАЯ ТЕРАПИЯ

Практически сразу же после открытия В. Рентгеном (1895 г.) X-лучей, А Беккерелем самопроизвольного излучения солей урана (1896 г.), М. Склодовской и П. Кюри радиоактивных свойств полония и радия (1898 г.) началось использование ионизирующих излучений в различных областях науки и техники и в первую очередь в медицине. В результате исследований, начатых еще в 1901 г., французские врачи Э. Бенъе и А. Данло установили, что наиболее чувствительными к излучению радия, так же, как и к рентгеновским лучам, являются молодые, быстрорастущие и размножающиеся клетки. Это привело к идее использовать ионизирующее излучение для разрушения злокачественных опухолей, состоящих именно из таких клеток. РИ стали применять для терапии поверхностных и интритканевых новообразований [13]. В последнем случае излучатели размещались непосредственно в опухоли или в просвете пораженного органа (брахитерапия). Фотоны или заряженные частицы, испускаемые РИ, передавали большую часть своей энергии клеткам опухоли и в конечном итоге приводили к их гибели.

В соответствии с локализацией патологии и особенностью ее анатомического строения было разработано большое разнообразие физических

форм источников. Это гранулы (шарики ~3 мм в диаметре), семена (цилиндры ~1 мм в диаметре и ~4 мм длиной), иглы (активная длина между 15 и 45 мм), шпильки (активная длина ~60 мм), источники высокой мощности (цилиндры диаметром ~1 мм, длиной до 10 мм) и т. д. Цель данной технологии – обеспечить максимальное лучевое воздействие на опухоль при минимальном поражении критических органов и смежных тканей. На практике наибольшее распространение для лечения получили нестабильные элементы  $^{125}\text{I}$ ,  $^{103}\text{Pd}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ . Из них чаще всего используют  $^{103}\text{Pd}$  с энергией рентгеновских квантов (20-22) кэВ. В последние годы растет интерес к изотопу  $^{169}\text{Yb}$ , который рассматривается в качестве высокодозного микроисточника. Преимуществом использования  $^{169}\text{Yb}$  вместо  $^{192}\text{Ir}$  и  $^{137}\text{Cs}$  является более низкая энергия излучения 93 кэВ и, как следствие, более эффективная передача энергии излучения биологическим структурам [14]. Отметим и высокую эффективность интритканевой и интритполостной терапии в случае применения  $^{252}\text{Cf}$  (источник смешанного  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\alpha$ - излучения). Длительный ресурс работы, «точечность» и низкое тепловыделение делают  $^{252}\text{Cf}$  идеальным инструментом для уничтожения раковых клеток.

Продукты распада должны иметь высокую линейную передачу энергии (ЛПЭ) и короткий пробег в тканях. Результативность радиоизотопной методики при лечении опухолей в некоторых случаях вообще не имеет альтернативы. Например, [8] традиционное лечение рака простаты обходится пациенту США в среднем 29000 \$ и сопровождается побочными эффектами, включая импотенцию в 50% случаев! Терапия с применением однократной дозы РФП, содержащего 100 мКи  $^{103}\text{Pd}$ , стоит ~15000 \$, а побочные эффекты составляют менее 5%! РФП на основе  $^{90}\text{Y}$  ( $E_{\beta^-}=2.28$  МэВ,  $T_{1/2}=64.2$  ч.), снимает у пациентов болевой синдром при метастазах в костях, исключая при этом традиционное применение наркотиков и т. д. Не удивительно, что мировое производство РФП, использующих различные РИ для диагностических тестов и терапии, увеличивается ежегодно на (10-15) %, а прогноз потребления до 2020 года демонстрирует устойчивый рост (см. рис. 2 [8]).

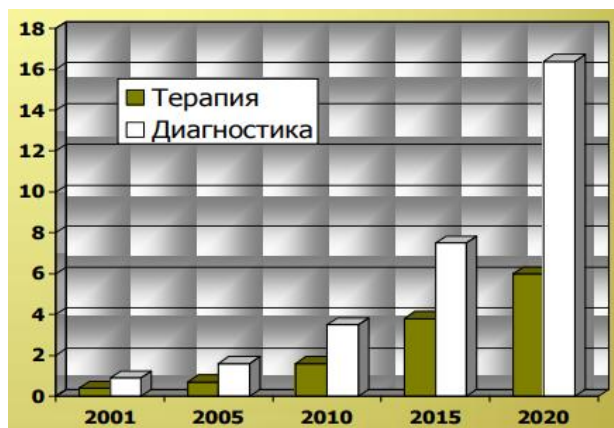


Рис. 2 Прогноз потребления РФП, млрд. \$/год

По данным [8] около 50 стран нарабатывают медицинские РИ на ядерных реакторах, циклотронах и линейных ускорителях электронов (ЛУЭ). На нужды ядерной медицины расходуется более 50% годового производства РИ во всем мире. Ежегодно с использованием радиоизотопов проводят свыше 30 млн. медицинских процедур. 3000 онкологических центров осуществляют ежегодно до 50000 внутритканевых облучений опухолей с помощью имплантируемых источников  $\gamma$ -излучения. В здравоохранении США РИ используют как обязательный компонент при диагностике (до 40000 процедур/день, около 100 млн. лабораторных тестов/год) и терапии (50000 терапевтических доз/год) [8].

### ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧНЫМИ $e^-$ и $\gamma$ -ПУЧКАМИ

Первый электронный ускоритель с максимальной энергией тормозных фотонов 1 МэВ для дистанционного облучения онкологических очагов был построен в Лондоне в 1937 г. В результате исследований выяснилось, что ускорители электронов обладают широким диапазоном энергий и являются перспективным средством борьбы с новообразованиями различной природы. Количество медицинских ускорителей разных типов в развитых странах стало быстро расти. Однако наиболее перспективными в конце 80-х годов прошлого века были признаны ЛУЭ, которые вскоре вытеснили и практически заменили другие типы ( $e^-$ ,  $\gamma$ )-установок, включая кобальтовые пушки. К 2015 г в мире их осталось около 1500 штук. К середине 2010 г. в медицине уже работало ~10.5 тысяч ЛУЭ [15-17]. Из них ~4400 находилось в США, ~3200 – в Европейском Союзе, ~2100 – в Японии, ~100 - в России, ~700 – в других странах. На один ускоритель в России приходилось 1.5 млн. населения, в Европе - 100000 человек, в США – 80000 жителей. Пропускная способность каждого ЛУЭ (50-80) пациентов/день. Таким образом, мировое лидерство по количеству медицинских ускорителей в мире прочно удерживает США 36.1%, страны ЕС 26.8%, Япония 7.9%, Китай 9.4%, Россия 1.3%, другие страны 18.5% [15-17]. А вот как распределились ускорители по областям применения: промышленность 64%, медицина 33%, наука 3%.

Изначально для дистанционной ЛТ использовались ускорители с энергией  $E_e \leq 6$  МэВ, что выгодно не только с точки зрения благоприятных лечебных характеристик, но и с точки зрения экономической, что чрезвычайно важно в условиях клиник, которые не имели достаточного

финансирования. Таким образом, ЛУЭ с  $E_e \leq 6$  МэВ, применяемые сейчас в ЛТ, – это некий компромисс между энергией, эффективностью лечения определенного класса опухолей, стоимостью ускорителя и сопутствующего оборудования [18]. Лучшим терапевтическим комплексом данного класса считается Clinac600C фирмы Varian (США). Максимальная энергия фотонов 6 МэВ, небольшие габариты ~272×127×269 см, вес ~6.7 т, мощность дозы 250 МЕ/мин ( $1\text{ME}=10^{-2}\text{Гр}$ ) для энергии 4 МВ и 400 МЕ/мин для 6 МэВ. Возможные терапевтические процедуры: фотонная радиотерапия, включая «Photon-arc Therapy», «3D-CRT», «IMRT», полное облучение тела. Комплекс снабжен системами Portal Vision, Portal Dosimetry, Portal Imagine. Отклонение центра пучка от изоцентра при вращении менее  $\pm 1$  мм. Система смонтирована на поворотной платформе, вращающейся вокруг горизонтальной оси в диапазоне  $\pm 180^\circ$ .

В то же время, для терапии многих форм рака требуются энергии тормозного излучения более 6 МэВ. Перечень болезней, которые поддаются лечению на высокоэнергетических ЛУЭ заметно шире, чем на низкоэнергетических. Поэтому производители медицинского оборудования разработали и создали многофункциональные ЛУЭ с энергией  $4 \leq E_e \leq 25$  МэВ [18]. Причем, эти ускорители имеют несколько электронных и фотонных пучков. Например, SL-20 (Philips, Англия) генерирует 2 энергии фотонов и 8 электронов; Primus (Siemens, Германия) - 2 энергии фотонов и 6 электронов, Clinac2100C (Varian, США) 2 энергии фотонов и 5 электронов, Clinac2300C/D фирмы Varian (США) имеет две энергии фотонов и пять электронов. Ускорители предназначены для дистанционной терапии практически всех органов и систем большого и способны обслуживать (25-30) пациентов в день. ЛУЭ оборудованы цифровым управлением, технологией облучения пучками модулированной интенсивности IMRT, системой синхронизации облучения с дыханием; технологией RapidArc, позволяющей в 2-3 раза сократить длительность каждого сеанса облучения и пр.

Отметим, что из ~14000 ускорителей, используемых в 2015 г. в медицине [17], ЛУЭ составляют более 13000. Суммарный ежегодный выпуск ускорителей фирмами Varian, Elekta, IBA, Siemens, Philips составляет от 700 до 1000 единиц. Ускорители успешно функционируют в 117 странах. Динамика роста медицинских ускорителей в мире (с прогнозом ~21000 единиц в 2020 г.) представлена на Рис. 3.

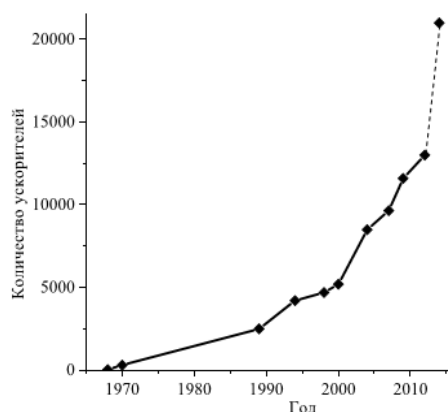


Рис. 3. Динамика роста медицинских ускорителей

В настоящее время, основной объем радиационно-терапевтических процедур реализуется [15-17] с помощью фотонного (~70% от числа больных с рекомендованной ЛТ) или электронного (~20% пациентов) облучения. Фотоны при прохождении через биологическую среду образуют электронно-фотонные ливни, т.е. поток вторичных электронов и фотонов. Вторичные электроны формируют поглощенную дозу, а фотоны увеличивают облучаемый объем ткани [17]. На молекулярном уровне ионизирующее излучение приводит к разрыву межмолекулярных и межатомных связей, а также к возбуждению и ионизации атомов и молекул.

Применительно к гамма-дистанционной ЛТ, реализуемой на ЛУЭ, доступные в настоящее время методики делят на три основные группы: конвенциональную (КЛТ), трехмерную конформную (3D КЛТ) и ЛТ с модуляцией по интенсивности (ЛТМИ). В рамках КЛТ прямоугольные поля облучения различных размеров формируются диафрагмами, встроенными в радиационную головку ЛУЭ. Дополнительное формирующее поле осуществляется при помощи стандартных или индивидуально изготовленных блоков, а также клиньев. В основе (3D КЛТ) лежит принцип подведения дозы к мишени полями, форма которых соответствует форме мишени в проекции с точки зрения пучка. ЛТМИ представляет собой конформный метод дистанци-

онного облучения, при котором проводится модуляция интенсивности пучка, позволяющая обеспечить точное соответствие дозного распределения трехмерной форме мишени. При этом могут непрерывно изменяться положение «Гантри» (оборудование, обеспечивающие максимум распределения дозы, соответствующего форме мишени при облучении с разных сторон), конфигурация многолепесткового коллиматора (МЛК), мощность дозы пучка.

При облучении новообразований тормозными фотонами, получаемыми на ЛУЭ, максимум дозы смещается вглубь биологической ткани при увеличении энергии  $\gamma$ -квантов. Однако более глубокое проникновение излучения в ткань приводит к высокой дозе на выходе объема опухоли. Распределение дозы облучения по глубине ткани при фотонной радиотерапии дано на рис. 4 б). Серым цветом выделены области дополнительного облучения. Видно, что при фотонной терапии (это касается и рентгеновских пучков) вместе со злокачественным образованием практически сопоставимые дозовые нагрузки получают и окружающие ткани, в том числе и «критические органы», расположенные рядом с очагом. Отсюда вытекает необходимость строгого соблюдения оптимального соотношения интегральной дозы в опухоли, теле пациента и энергии излучения.

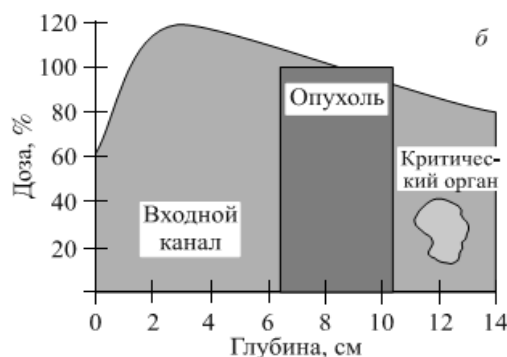


Рис. 4 б). Распределение  $\gamma$ -дозы по глубине ткани

Что касается электронов, то они, обладая небольшой массой, сильно рассеиваются, увеличивая объем облучаемой ткани. Вдоль своего трека электрон осуществляет акты ионизации и возбуждения атомов. Потеряв энергию, частица захватывается

нейтральным атомом, образуя отрицательный ион. Для облучения поверхностных новообразований применяют пучки в диапазоне энергий (3-6) МэВ. Это позволяет подводить поглощенную дозу до глубины ~(5-6) см. При облучении электронами

(20-30) МэВ максимум поглощенной дозы смещается в область (7-10) см. Максимальная плотность ионизации имеет место близко к поверхности границы ткань-воздух. После достижения максимума поглощенная доза быстро падает, предотвращая поражение лежащих глубже важных биологических объектов. Распределение поглощенной дозы моноэнергетических электронов с энергией 6 МэВ в тканезквивалентной среде в зависимости от глубины проникновения детально исследовано в работе [19]. Пучки электронов с успехом применяются также для уничтожения возможных оставшихся в ткани после проведения хирургической операции клеток опухоли путем облучения ее ложа [17,20].

### ТЕРАПИЯ НЕЙТРОНАМИ

Отсутствие у нейтрона электрического заряда и соответственно кулоновского взаимодействия с ядрами и электронами приводит к тому, что, в отличие от заряженных частиц, нейтроны обладают большой проникающей способностью, давая возможность проводить лечение новообразований практически в любом месте организма. Частицы обладают более выраженным повреждающим действием раковых клеток по сравнению с электронами, рентгеновским и  $\gamma$ -излучением. Из общего количества онкологических больных примерно для 20% с тяжелыми радиорезистентными формами целесообразно использовать нейтроны. Терапию часто применяют в сочетании с другими методами лечения – оперативным вмешательством, химиотерапией, фотонной терапией. В последнем случае вклад нейтронов (20–40) % в суммарную очаговую дозу позволяет сохранить преимущество чисто нейтронного облучения, ослабить его недостатки, повысить надежность, сократить сроки лечения. Правда, эффективность лечения зависит от энергии нейтронов ( $E_n$ ). Общепринятое деление по энергии:  $E_n \leq 0.5$  эВ - тепловые нейтроны (ТН);  $0.5 \text{ эВ} \leq E_n \leq 10$  кэВ - эпитепловые (ЭН) и  $E_n > 10$  кэВ, - быстрые (БН).

При облучении БН со средней энергией от ~1 до 25 МэВ вторичные протоны,  $\alpha$ -частицы, ядра отдачи, обладающие высокой ионизирующей способностью, зачастую приводят к двойному разрыву спиралей ДНК. Такой тип радиационного дефекта считается невосстанавливаемым и летальным для молекулы. Число двойных разрывов в случае облучения БН в 1.5 раза превышает аналогичную величину при  $\gamma$ -облучении равной дозой. Вклад  $\alpha$ -частиц и ядер отдачи в поглощенную дозу не так уж мал. При энергии БН  $E_n \sim 14$  МэВ они создают ~25% дозы, а ~70% энергии поглощается протонами отдачи [17].

Максимальное значение относительной биологической эффективности (ОБЭ) наблюдается при энергии ~(0.05-1) МэВ, т.е. спектр нейтронов деления лежит в этом энергетическом диапазоне и с биологической точки зрения нейтроны в Обнинске (Россия) с  $E_n \sim 0.85$  МэВ и пучки в Гархинге (Германия)  $E_n \sim 1.85$  МэВ являются самыми эффективными

в мире. Эти пучки применялись для лечения поверхностных опухолей. До  $E_n \leq 3.5$  МэВ ОБЭ нейтронов возрастает с глубиной проникновения в живую ткань, что дает определенный клинический выигрыш за счет некоторого уменьшения лучевого воздействия на кожу и более интенсивного поражения опухоли. Цитогенетические повреждения, приводящие к наследственным изменениям – мутациям, пропорциональны дозе до  $E_n \leq 0.85$  МэВ.

За последние 50 лет, терапию на БН прошли ~30000 пациентов. В настоящее время из 41 установки для лечения на БН функционируют только 5 [21]. Чаще всего лечение проводилось на исследовательских реакторах, d-T-генераторах и циклотронах, включая и сверхпроводящие. В то же время наблюдается возрастающий интерес к созданию малогабаритных реакторов, имеющих в идеальном случае не только терапевтические, но и диагностические, исследовательские, аналитические пучки, способных непосредственно в онкологических центрах генерировать частицы для нейтронной терапии. В перспективе планируется создание специализированных прямооточных ускорителей заряженных частиц, которые позволят получать БН требуемого спектра с плотностью потока не меньше, чем на медицинских реакторах. В частности, в Обнинске (Россия) на каскадном ускорителе КГ-2.5 в результате реакции  ${}^9\text{Be}(d,n)$  планируется получить нейтроны с энергией (0.5–6) МэВ для проведения терапии. Плотность потока на выходе из коллиматора  $6 \cdot 10^8 \text{ н} \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$  вдвое выше аналогичной величины терапевтического пучка реактора БР-10 [22]. На практике пучки БН, в основном, получают на циклотронах в результате взаимодействия ускоренных протонов или дейтронов с толстой  ${}^9\text{Be}$ -мишенью. К недостаткам циклотронных пучков следует отнести: неоднородность потока в его поперечном сечении, что связано с угловой зависимостью выхода реакций  ${}^9\text{Be}(p,n)$  и  ${}^9\text{Be}(d,n)$ .

Что касается ТН [21,22], то они, как правило, используются для лечения поверхностных и неглубоко залегающих опухолей. Их взаимодействие с биологической тканью сопровождается в основном упругим рассеянием нейтрона на водороде  ${}^1\text{H}(n,n')p$ , радиационным захватом нейтрона ядром водорода  ${}^1\text{H}(n,\gamma){}^2\text{H}$  и эмиссией протона  $E_p = 640$  кэВ в результате взаимодействия  ${}^{14}\text{N}(n,p){}^{14}\text{C}$ . Две последние реакции дают основную поглощенную дозу. Вклад других процессов - незначителен. Реакции протекают как в нормальных, так и опухолевых тканях, которые получают при этом примерно одинаковую дозовую нагрузку. Слабая проникающая способность частиц позволяет обрабатывать опухоли с глубиной залегания  $\leq 3.5$  см. Наибольшее признание ТН получили в нейтрон-захватной терапии (НЗТ), концепция которой основана на фундаментальном различии между нормальными и раковыми клетками – повышенной скорости роста и деления последних. Это означает, что раковые клетки поглощают большее количество веществ, необходимых для репликации. Поэтому, соединения необходимые для их жизнедеятельности поглощаются

преимущественно раковыми клетками, что открывает возможность селективной доставки в опухоль изотопов  $^{10}\text{B}$  или  $^{157}\text{Gd}$ , обладающих большим сечением поглощения ТН. Наиболее перспективным элементом, который необходимо внедрить в клетки опухоли, считается изотоп  $^{10}\text{B}$  [22], а сама процедура получила название бор-НЗТ (БНЗТ). В результате взаимодействия  $^{10}\text{B}$  с нейтроном образуются  $\gamma$ -квант с энергией 477.6 кэВ,  $\alpha$ -частица и ядро отдачи  $^7\text{Li}$ , которые тормозятся в клетке, где находятся ядра бора, на длине  $\sim 9$  и  $\sim 5$  мкм соответственно. Размер клетки  $\sim 10$  мкм, т.е. энергия ядерной реакции в основном выделяется в пределах той

клетки, которая содержала ядра бора. Это и приводит к ее гибели. Физически, избирательное поражение опухолевых клеток, например, в мозге больного обусловлено потерей части энергии ЭН в костях черепа и кожных покровах, приводящее к созданию потока ТН в строго определенной области, положение которого зависит от средней энергии ЭН. На рис. 5 приведено оборудование для практической реализации БНЗТ на реакторе ИР-8 [22]. 1— активная зона; 2- вторичный источник нейтронов; 3— канал №7; 4- системы формирования нейтронов пучков; 5— системы формирования диагностических и исследовательских пучков; 6— защитная камера; 7— облучаемые объекты; 8— регистрирующие устройства; 9- помещение для персонала. Размеры даны в мм.

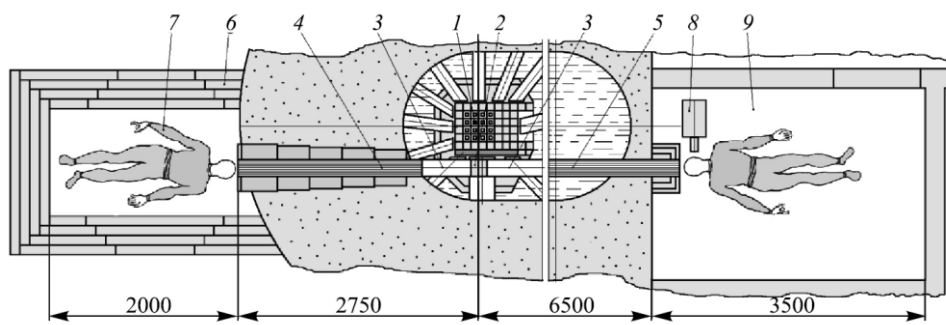


Рис. 5 Расположение оборудования для реализации НЗТ на реакторе ИР-8

Чтобы вклад реакции захвата нейтрона  $^{10}\text{B}$  был определяющим, а время облучения пациента минимальным, концентрация бора в опухоли должна быть  $\sim 10^9$  атомов бора на каждую клетку. Плотность потока тепловых (при облучении поверхностных очагов) или замедленных в живой ткани ЭН (для глубоко расположенных раковых образований)  $\geq 10^9$  н·см $^{-2}$ ·с $^{-1}$ . Лечение одноразовое, длительностью не более часа. В этих условиях (75-85) % дозы будет обусловлена БНЗ реакцией. Жесткие требования к концентрации бора, плотности потока нейтронов и времени облучения связаны с динамикой накопления и выведения  $^{10}\text{B}$  из клеток очага и окружающих органов [22].

Неординарная технология лечения рака печени, предложена в Италии в 2002 г [23]. Суть метода заключалась в насыщении больного органа борсодержащим препаратом ВРА (300 мг/кг веса тела), хирургическом извлечении печени из организма, транспортировке ее к реактору с последующим облучением и реимплантацией пациенту. Лечение, пронизанной метастазами печени, оказалось успешным, что в дальнейшем привело к созданию, в частности, на реакторе ТАПИРО (Италия) дополнительного терапевтического канала с площадью облучения 20×20 см для обработки органов, извлеченных из организма пациента [22]. Но, пожалуй, наиболее впечатляющие опыты провел японский профессор Хатанака, который проводил клиническую терапию безнадежных больных с опухолями мозга 3-4 стадии. Он вскрывал черепа, удалял  $\sim 70\%$  опухоли, насыщал оставшийся раковый очаг борсодержащим препаратом и облучал хирургическое поле ТН. Из 40 пациентов, с которыми он работал, 33% были живы спустя 5 лет [23].

Исследования в области БНЗТ проводят в основном на базе переоборудованных ядерных реакторов. Методика считается одной из наиболее перспективных и в то же время исключительно сложных способов лечения рака. В реальной клинической практике (вследствие ряда технических, химических, биологических и медицинских проблем) БНЗТ пока считается альтернативным, или, даже скорее, экспериментальным видом лечения и требуются определенное время для ее повсеместного внедрения в онкологических центрах. Число пациентов, пролеченных за последние 50 лет, очень мало  $\sim 1000$  человек. В настоящее время работа нескольких медицинских реакторов приостановлена. В плановом порядке работают только по одному реактору в Киото (Япония) и на Тайване (Китай), где в 2010-2011 г. исследовано 10 больных. Есть надежда, что в ближайшие годы новейшие источники ЭН, управляемые ускорителем, в двух японских госпиталях Куматори и Тсукуби смогут заменить БЗНТ на реакторах [21].

#### ТЕРАПИЯ ПРОТОНАМИ И ТЯЖЕЛЫМИ ИОНАМИ

Наиболее прецизионной и эффективной формой радиационной онкологии считается адронная терапия [6,24-26]. Это связано с особым механизмом передачи энергии ускоренных частиц биологическим тканям, а именно максимальным выделением энергии в конце пробега при остановке иона в ткани, так называемым «пиком Брегга». На рис. 6 [6] приведена реальное соотношение величин линейной передачи энергии ионизирующим излучением (протонами, ионами углерода и неона) биологическим тканям в окрестности пика Брегга.



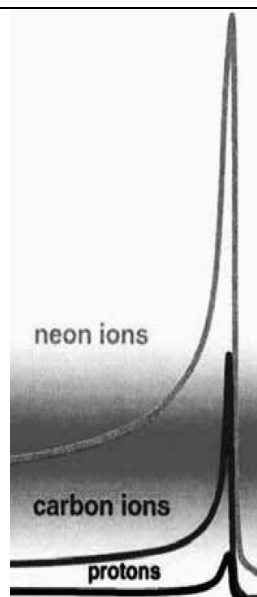


Рис. 6 ЛПЭ в области пика Брегга.

Чем больше величина ЛПЭ, тем выше разрушающее действие излучения, поскольку механизм воздействия связан преимущественно с невозстановливаемым разрушением ДНК, что обеспечивает высокую эффективность лечения резистентных для фотонов и протонов опухолей. Эксперименты показали, что с увеличением массы иона поперечное рассеяние и ширина пика Брегга уменьшается, а относительная биологическая эффективность увеличивается. Однако получение однородного дозного поля затруднено из-за наличия за пиком «хвоста фрагментации», образованного осколками ядерных реакций. Его вклад возрастает с увеличением массы иона (доза за пиком для протонов  $\sim(1-2)$  %, углерода  $\sim 15\%$ , неона  $\sim 30\%$ ) [6]. Кроме того, с ростом массы необходимо повышать максимальную энергию ионов, что связано с техническими трудностями, ростом энергопотребления и стоимости ускорительного комплекса. Предпочтение отдано оптимальному варианту – углеродной терапии.

Для сравнения биологического эффекта, производимого разными видами излучения, используют понятие относительной биологической эффективности (ОБЭ), которая определяется как отношение дозы стандартного излучения (обычно  $^{60}\text{Co}$ ), необходимого для получения конкретного биологического эффекта, к величине дозы данного излучения, которая дает тот же результат. Широкой темной полосой на рис. 6 обозначена область больших значений ОБЭ, которая в пике Брегга для ионов углерода  $\sim 3$ . Для протонов она равна  $\sim 1.1$ , т.е. поражающее действие ионов углерода в клетках опухоли, выше, чем у протонов в несколько раз.

При энергии протонов, которые используются в лучевой терапии, процессы ионизации являются доминирующими, причем поглощенная энергия концентрируется вдоль треков протонов. В результате ионизации образуются «шуба» из вторичных электронов, большая часть которых, имеет энергию менее 100 эВ. Механизм взаимодействия с атомами

и молекулами живой ткани тяжелых частиц принципиально тот же самый, что и для протонов. Различия обусловлены разной плотностью ЛПЭ, количеством образующихся пар ионов на единице длины пути, плотностью «шубы» из вторичных электронов, возникающей вокруг трека [17].

Потоки протонов и тяжелых ионов в большей степени, чем другие виды ионизирующих излучений (электроны,  $\gamma$ -радиация, нейтроны) удовлетворяют требованию облучения только зоны расположения новообразования. Выяснилось, что примерно для 30% больных необходимы протонные пучки и для (10-15) % пациентов помощь может быть оказана только ионами углерода [24,25]. Положительными моментами адронной терапии являются целый ряд факторов. Максимальное повреждение раковых клеток происходит в области патологического участка, а живые ткани, расположенные рядом, практически не затрагиваются. Частицы можно легко сформировать в хорошо направленные узкие пучки, которые почти без рассеяния проникают в ткань на глубину, которая определяется выбором энергии. Адронная терапия существенно снижает радиационную нагрузку на окружающие органы, сокращает продолжительность облучения, уменьшает риск побочных реакций, лучше переносится пациентами и не требует обязательной госпитализации, что позволяет проводить лечение амбулаторно. Число сеансов облучения протонами и ионами углерода может сокращаться в 10 и более раз вместо (30-40) процедур, используемых сегодня при традиционной радиотерапии [6]. На декабрь 2007 г. [24-26] в мире применяли протонную терапию 28, углеродную - 4-е,  $\pi$ -мезонную 3-и центра. Выяснилось, что терапия протонными и углеродными пучками по эффективности превосходит все существующие способы лечения.

Протоны позволяют в два раза уменьшить лучевую нагрузку на окружающие опухоль здоровые ткани по сравнению с  $\gamma$ -лучами. Ионы углерода в среднем в 4 раза меньше облучают нормальные

ткани, чем рентгеновские лучи при одинаковой дозе в опухоли, и в два раза меньше, чем протоны. Протоны наиболее эффективны для опухолей, находящихся рядом с критическими органами, когда необходим резкий спад дозы излучения. Плавно меняя энергию можно с высокой точностью ~1 мм задать место, в котором частицы должны остановиться «пик Брэгга» и отдать свою энергию. Это позволяет получать практически однородное распределение дозы по облучаемому объему. На сегодняшний день число больных, прошедших курс протонной терапии, оценивается в ~100000 [24]. В качестве источников протонов служат циклические (циклотроны, фазотроны, синхротроны) и линейные ускорители с максимальной энергией (230-250)

МэВ. Необходимая энергия для терапии (70-250) МэВ соответствует пробегу частиц в ткани (5-30) см. Размер выведенного пучка (3-5) мм; интенсивность частиц на опухоли  $\sim 5 \cdot 10^9 \text{ с}^{-1}$ ; стабильность положения на объекте  $\pm 1 \text{ мм}$ ; время облучения  $\sim (1-3) \text{ мин}$ .

Сравнительное распределение доз облучения по глубине ткани дано на рис. 7 [6]. Обозначения на рисунке: облучение опухоли пучками протонов в) и ионами углерода г) с использованием «пики Брэгга». Серым цветом выделены области дополнительного облучения. Видно, что при облучении, жизненно важные органы, расположенные в непосредственной близости к опухоли, радиацией не поражаются.

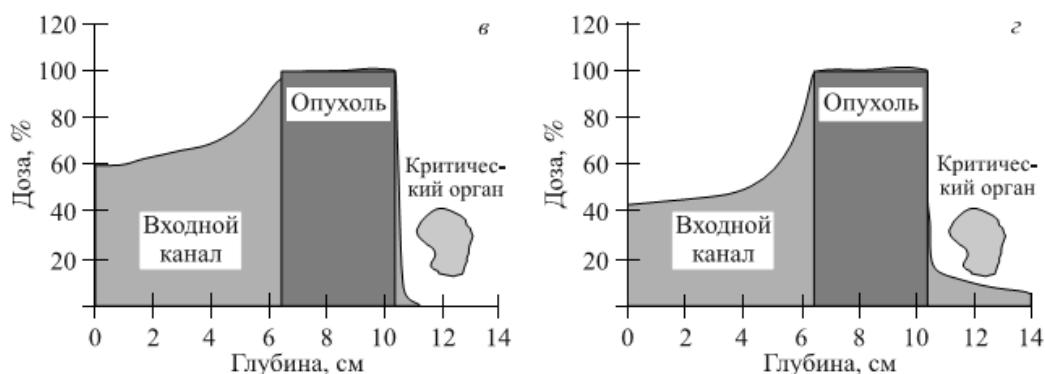


Рис. 7 Распределение доз облучения по глубине ткани: в - пучки протонов; г - ионы углерода

Число центров адронной терапии в мире непрерывно растет. И это несмотря на то, что время строительства клинического центра протонной терапии занимает (3-4) года; на освоение оборудования уходит (3-5) лет, а стоимость достигает 200 млн. \$. Создание центра ионной терапии требует большего времени для сооружения и пусконаладочных работ и обойдется вдвое дороже. В 20 странах

планеты сейчас насчитывается 41 действующий центр адронной терапии и 42 строится. Прогнозируется, что к 2032 году в мире будет действовать ~300 центров протонной и ионной лучевой терапии. Действующие, строящиеся и проектируемые центры и их распределение по странам представлены в таблице 1 [25,26].

Таблица 1

Страны, где функционируют, строятся и проектируются центры адронной терапии

Страна	Действующие центры	Строящиеся центры и проекты	Страна	Действующие центры	Строящиеся центры и проекты
Австрия		1	Словакия		2
Англия	1		США	10	18
Германия	4 (1 ионы)	5 (2 ионы)	Тайвань		1
Греция		1	Чехия	1	
Италия	2	1 (1 ионы)	Франция	2	
Канада	1		Швейцария	2	
Китай	2 (1 ионы)	3 (1 ионы)	Швеция	1	1
Тайвань		1	Ю. Африка	1	
Польша	1	1	Ю. Корея	1	
Россия	3	5	Япония	9 (3 ионы)	2 (1 ионы)

### ИННОВАЦИИ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ВЫСОКОЕ КАЧЕСТВО ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ И РАДИАЦИОННУЮ БЕЗОПАСНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ

Для уничтожения оставшихся в ткани клеток опухоли после проведения хирургической операции ее ложе облучается пучками электронов. Сложность состоит в том, что существует возможность заражения раны при транспортировке пациента из

операционной в ускорительный зал и обратно. В 1990 г появились компактные американские комплексы «Мобетрон», которые могут размещаться непосредственно в операционной комнате [17].

Заметно повысить качество лечения движущихся органов и опухолей (район грудной клетки, брюшной полости, гортани и т. д.) стала возможной благодаря респираторно-синхронизированной ра-

диотерапии [27]. Смещение опухоли можно контролировать с помощью высокотехнологичных датчиков и математического обеспечения. Компьютерный анализ осуществляется в режиме реального времени, управляя изменением параметров работы установки и обеспечивая облучение патологического очага синхронно с дыхательным циклом или его фазой – только при вдохе или выдохе.

Минимальное негативное воздействием облучения на окружающие ткани обеспечивается, в частности, обязательными для последних разработок терапевтических ускорителей высокотехноло-

гичными, управляемыми компьютером многолепестковыми коллиматорами, которые создают проходное отверстие для излучения, довольно точно отображая поперечное сечение очага. Система позиционирования лепестков обеспечивает формирование границы фигурного поля на расстоянии 1 м с точностью не хуже  $\pm 1$  мм, а геометрические размеры поля  $\gamma$ -излучения могут меняться в широких пределах. На рис. 8 показана возможность 80-лепесткового МЛК обеспечивать радиационное поле сложной конфигурации.

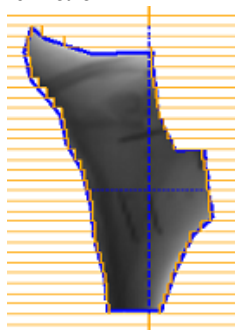


Рис. 8 Форма  $\gamma$ -поля после МЛК

Относительно недавно в медицинскую практику вошла стереотаксическая хирургия. Концепция метода предложена в 1951 г. и окончательно реализована в 1968 г. на установках, получивших название «Гамма-нож». Суть устройства заключается в том, что  $\gamma$ -излучение примерно двух сотен крошечных источников  $^{60}\text{Co}$  с высокой удельной активностью фокусируется извне с помощью коллиматоров на опухоль. Точность наведения 0.3 мм. Высокая концентрация энергии в месте пересечения пучков (доза до 10 Гр) уничтожает раковые клетки, а прилегающие здоровые ткани получают минимальную лучевую нагрузку. «Гамма-нож» позволяет лечить сосудистые новообразования, опухоли головного мозга, включая метастазы, без хирургического вмешательства и многодневного стандартного облучения мозга. Во многих случаях достаточно одного сеанса терапии. Пока применение метода ограничено размером опухоли, которая не должна превышать 3 см. В мире насчитывается ~300 таких систем [16,17].

Еще одна радиохирургическая система «Кибер-нож» предложена в 1992 г. Первая операция на установке проведена в 1999 г. Она состоит из компактного линейного ускорителя с энергией 4 или 6 МэВ и мобильного роботизированного манипулятора, имеющего 6 степеней свободы и позволяющую облучать мишень с 1200 возможных направлений. Устройство фокусирует пучок на мишень, в том числе и несимметричную по форме, независимо от ее положения в организме с точностью 0.5 мм. При этом край опухоли практически совпадает с облучаемой областью [17]. Опухоли и метастазы облучаются с многих направлений в течение одного сеанса. В отличие от «Гамма-ножа», «Кибер-нож» позволяет облучать большее количество злокачественных локализаций в разных местах тела

человека. В настоящее время в мире функционирует около 300 таких роботизированных систем [17].

Прогресс в использовании техники компьютерного моделирования позволил создать для дистанционного облучения эффективную трехмерную (3D) конформную лучевую терапию и интенсивно-модулированную радиотерапию. Суть первой - построение трехмерной модели опухоли и прилежащих органов с целью точного определения границ злокачественного новообразования и оценки наиболее эффективных полей и доз облучения. Во втором случае однородное дозное поле создается несколькими пучками разной интенсивности, что обеспечивает щадящий режим для окружающих опухоль тканей.

В современной медицинской практике повышенные требования предъявляются к иммобилизации пациента и контролю движения мишени и внутренних органов. В связи с этим последние модели ЛУЭ оборудованы бортовой системой портальной визуализации для получения изображений новообразований на мегавольтном пучке тормозных фотонов.

Оценку эквивалентной поглощенной дозы на пути прохождения пучка через биологическую ткань с учетом всех присутствующих компонентов, проводят с помощью специализированного программного обеспечения. Во время сеанса терапии автоматизированные системы контролируют дозовую нагрузку, соответствие облучения заранее заданным параметрам, определяют и корректируют положение пучка на облучаемом объекте.

Для полного разрушения злокачественного новообразования необходима радикальная доза радиации 55-70 Гр (1 Гр=100 рад). Если принять во внимание, что величина дозы для здоровой ткани значительно меньше, то ясно, что такая величина для

нее губительна. Эффективным средством защиты здоровых клеток пациента является облучение очага с разных направлений и использование методики фракционирования (курс терапии проводится ежедневно небольшими дозами до достижения необходимой суммарной дозы). Стандартное фракционирование подразумевает 5 облучений в неделю один раз в день по 2-Гр. Положительный эффект обусловлен тем, что здоровые клетки при получении относительно небольшой дозы успевают восстановиться гораздо быстрее, чем раковые.

Одним из ключевых элементов оборудования современных центров адронной терапии являются установки «Гантри», в том числе и сверхпроводящие. Системы созданы для обеспечения конформности дозы облучения, когда максимум формируемого дозного распределения с точностью до 1 мм соответствует форме мишени при облучении с нескольких сторон. Их применение, в частности, позволяет заметно увеличить количество рекомендованных к облучению локализаций. Установки очень сложны, дороги и громоздки (для протонной

ЛТ длина «Гантри» ~10 м, вес ~100 т, \$; для углеродного пучка - длина ~20 м, диаметр ~12 м, вес от ~200 до ~600 т.) [24,25].

### ПОДГОТОВКА КАДРОВ

Необходимым условием успешной реализации всех этапов ядерной медицины и ЛТ является обеспечение специализированных центров не только современными ускорительными комплексами и высокотехнологичным сопутствующим оборудованием, но и квалифицированным персоналом. По оценкам ведущих западных ученых на воспитание специалистов высокого класса требуется порядка 10 лет и большие средства. В США, например, медицинские физики проходят по специальной системе минимум 5-7 летнее последипломное медико-физическое и клиническое обучение, стажировку в научно-образовательных центрах, а затем аттестуются национальными ассоциациями ядерной медицины. В табл. 2 приведено основное кадровое обеспечение ускорителей и радиотерапевтических центров Европы, США и России на 1 млн. населения [28].

Таблица 2

Ускорители, радиотерапевтические центры, кадры на 1 млн жителей			
	Европа	США	Россия
Радиотерапевтические центры	2.5	8	1
Медицинские физики и дозиметристы	10	33	2
Радиационные онкологи и лучевые терапевты	11	49	8
Медицинские технологи	13	17	7
Ускорители	5	14	0.7

Из таблицы видно, что Россия по приведенным параметрам заметно отстает от развитых стран. Это, кстати, касается и Украины. По-видимому, для этих государств подготовка специалистов для радиационной онкологии на стыке физики и медицины является делом относительно новым. Поэтому на данном этапе самое главное и трудное не только обеспечить специализированные клиники современными ускорительными системами, радиотерапевтической и радиохирургической техникой, но и решить проблему кадров. Это значит, что следует заранее предусмотреть и организовать систему обучения, переподготовки и аттестации (медицинских физиков, радиационных онкологов и технологов, лучевых терапевтов, дозиметристов и т. д.), включая непрерывное образование путем участия в съездах профессиональных ассоциаций, научно-практических конференциях, совещаниях и т. д.

Интересно, что известные специалисты России в области медицинской радиологии, зная и анализируя текущую ситуацию, оценили отставание России по техническому оснащению от развитых стран более чем в 30 лет [28]. Для ликвидации отставания, достижения прогресса и выхода на уровень развитых стран по качеству радиационной терапии ведущие онкологи, лучевые терапевты и медицинские физики России, члены Радиационно-онкологического сообщества и Ассоциации медицинских физиков, разработали и представили на рассмотрение правительства программу развития и модернизации радиационной онкологии и медицинской физики. Основные показатели концепции приведены в таблице 3.

Таблица 3

Оценки перспектив развития радиационной онкологии в России

	2013 г.		Прогнозируемая потребность	
	Имеется	Должно быть	Через 10 лет	Через 20 лет
Медицинские физики	300	1500	4000	7500
Радиотерапевты	1200	2000	3500	7500
Радиационные технологи	950	1600	3000	4500
Ускорители	100	800	1500	3000
Радиотерапевтические центры	140	300	500	800

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Борьба с онкопатологией относится к разряду наукоемких медицинских задач, состоящих из множества вполне сформировавшихся научных дисциплин, своей школой, уникальными методами лечения пациентов, программами подготовки квалифицированных специалистов и т. д. Прогресс медицинской науки и практики обеспечивают целые отрасли промышленности, производящие автоматизированные и компьютеризированные ускорительные комплексы, вспомогательное оборудование, которое должно быть высокопроизводительным, простым, компактным и недорогим. Ясно, что совершенствоваться должны одновременно все разделы атомной медицины (лучевая терапия, ядерная медицина, лучевая диагностика и медицинская физика), поскольку они тесно связаны технологически в клинике и практически не могут существовать и развиваться друг без друга. Просто закупка и установка в клиниках суперсложного медицинского оборудования при отсутствии классных специалистов является неприемлемой, т.к. само оборудование не лечит. Необходимо комплексное решение проблемы, включающее прежде всего, подготовку квалифицированных кадров, регулярное проведение массового профилактического обследования и ранней диагностики населения, обновление и расширение парка устаревшего оборудования новейшими ускорительными комплексами, устройствами и приборами, внедрение и развитие новых технологий с учетом достижений всех отраслей медицины. Это позволит поднять качество лечения и обеспечить радиационную безопасность пациентов.

**Список литературы**

1. [www.diapharma.ua/articles/statistika-oncologicheskikh-zabolevaniy-v-ukraine](http://www.diapharma.ua/articles/statistika-oncologicheskikh-zabolevaniy-v-ukraine).
2. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 g. Pod. Red. Starinskogo V.V. M. 2018. - 250 s.
3. O'Callagan T. The prevention agenda // Nature (OUTLOOK CANCER PREVENTION). - 2011. - Vol. 471. - No 7339. - s.2-S4.
4. Statistika avariyy. [www.greenpeace.org/russia/ru/campaigns/nuclear/accidents/statistics/](http://www.greenpeace.org/russia/ru/campaigns/nuclear/accidents/statistics/)
5. Radioterapiya. [medviki.com/Радиотерапия](http://medviki.com/Радиотерапия). 2017.
6. Kudryavtsev Y.S., Feofilov G.A. Adronnaya terapiya opuholevykh zabolevaniy v mire, Evrope, Rossii i Sankt-Peterburge // Medtehnika i medizdeliya. - 2006. - №5 (34). - s.29-35.
7. Vorobiev A.A., Ivanov E.M., Krivshich A.G. i dr. Tsentr protonnoy terapii Peterburgskogo instituta yaderoy fiziki // Vopr. At. Nauki i Tehn. - 2012. - Seriya «Yad. phys. issl.». - № 4(80). - Vol. 59. - s.146-150.
8. Kurenkov N.V. Primenenie radionuklidov dlya diagnostiki i terapii v USA // Atomnaya Tehnika za rubezom. - 2001. - №11. - s.11-15.
9. Tomashevskiy I.O. Ispolzovanie technologii yadernoy meditsini v diagnostike // Megd. konf. «Radiatsionnye tehnologii v meditsinskoj praktike». - 2012. - Rossiya. - Skolkovo. - 17 s.
10. Sotnikov V.I., Voronko V.A., Petrusenko Y.T. i dr. Potenzialnye vozmozhnosti proizvodstva meditsinskih radioizotopov na tsiclotrone CV-28 // Vopr. At. Nauki i Tehn. - 2010. - Seriya «Yad. phys. issl.». - (54). - s.168-172.
11. Yukio Amano. Gibridnye shemy vizualizatsii SPEKT/KT i PET/KT. Obzor yadernyh tehnologiy // 54 sessiya MAGATE. 2010. - GC(54)/INF/3. - s.31-32.
12. Klisarova A., Bochev P., Ivanova S. Razvitie yadernoy meditsiny v Bolgarii i Evrope // Med. Phys. - 2011. - №4. - s.80-83.
13. Baranov V.Y. Izotopy: svoystva, poluchenie, primenenie. - Moskva: Nauka. 2005.- 600 s.
14. Kadenko A.O. Pereriz yadernyh reaktsiy (n,x) na izotopah dysproziy, erbiy ta iterbiy pry energiyah neytroniv kolo 14 MeB // Dysertatsiya. Kyivskiy natsionalnyi universitet. Kyiv: KNU. 2015.- 140 s.
15. Chernyaev A.P. Yaderno-phizicheskiye tehnologii v meditsine // ESHAYa. - 2012. - T. 43. - s.500-518.
16. Chernyaev A.P. Uskoriteli v meditsini // Med. Phys. - 2014. - №1. - s.13-119.
17. Chernyaev A.P., Kolyvanova M.A., Borshegovskay P.Y. Radiatsionnye tehnologii v meditsine // Vestnic MGU - 2015. - № 6. - s.8-36.
18. Lebedenko I.M., Staroverov O.V., Gurov Y.V. i dr. Uskoriteli elektronov SL75-5-MT s energiyey photonnogo izlucheniya 6 MeV. Dozimetricheskie, klinicheskie i ekspluatatsionnye kharakteristiki // Med. Phys. - 2009. - №1. - s. 15-20.
19. Vasilev V.N., Kokontsev F.F., Tyrina S.P. Krupnopolnoe obluchenie kogi elektronami // Med. Phys. - 2011. s.11-19
20. Balashov A.T. Osnovy luchevoy terapii. Petrozavodsk. 2001.- 200 s.
21. Wagner F.M., Specht H., Bleitkrout H. i dr. Sovremennoe sostoyanie terapii na bystrykh neytronah // Siberian journal of oncology. - 2015. - №6. - s.5-12.
22. Borisov G.I. Teoreticheskie i experimentalnye physicheskie metody neytron-zahvatnoy terapii // ESHAYa. - 2011. - T. 42. - №5. - s.1371-1479.
23. Rolf F., Jeffrey A., Vicente M., Blue Th. Boron Neutron Capture Therapy of Cancer: Current Status and Future Prospects // Clin. Cancer Res. - 2005. - V. 11. - s.3987-4002.
24. Obzor primeneniya protonnoy i ionnoy terapii // Tehniko-ekonomicheskoe obosnovanie stroitelstva protonno-uglerodnogo kompleksa dlia terapii paka. Shast 1. IYF SO RAN. Novosibirsk. - 2008. - s.1-70.
25. Kostromin S.A., Siresin E.M. Tendentsii v uskoritelnoy tehnike dlia adronnoy terapii // Pisma ESHAYa. - 2013. - T. 10. - № 7(184). - s.1346-1375.
26. Klenov G.I., Horoshkov V.S., Shernyh A.N. Uskoriteli dlia protonnoy luchevoy terapii // Med. Phys. - 2014. - №1(61). - s.5-7.
27. Ykio Amano. Dostigeniya v primenenii metodov radiatsionnoy onkologii // 55 sessiya MAGATE. Obzor yadernyh tehnologiy - 2011. - GC(55)/INF/5. - s.38-39.
28. Davydov M.I., Golanov A.V., Kanaev S.V. i dr. Analiz sostoyania i kontseptsia modernizatsii radiatsionnoy onkologii i meditsinskoj hpysiki v Rossii. // Med. Phys. - 2013. - №2. - s.8-19.