

HOUNSFIELD REVIEW

The physical basis and future of radiation therapy*

T. BORTFELD, PhD and R. JERAJ, PhD.

The British Journal of Radiology, 84 (2011), 485-498.

Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA, and Department of Medical Physics, University of Wisconsin, Madison, USA

Фізичні основи і майбутнє променевої терапії

Реферат. Істотний прогрес у променевій терапії протягом останнього сторіччя значною мірою був досягнутий завдяки успіхам у наших можливостях ефективно концентрувати і спрямовувати випромінювання до планованого об'єму пухлини. Відкриття в царині фізики і технічні винаходи були важливою рушійною силою цього прогресу. Однак є ще багато місця майбутнім удосконаленням фізичного походження, наприклад, наведенню опромінення за допомогою зображення, контролю рухів у чотирьох вимірах і терапії частинками, а також підвищенню ефективності, компактності і здешевлення методик. Значні труднощі стоять перед фізиками в променевій терапії крім локалізації дози, наприклад, в царині визначення біологічної мішені, поліпшення моделювання нормальних тканин і пухлин, удосконалення мультикритеріїв і надійності оптимізації, неперервного впровадження передових технологій, таких як молекулярна візуалізація. Успіх фізики в променевій терапії заснований на тривалому стимулюванні цієї ділянки новими відкриттями і винаходами у фізичних дослідженнях. Ключем до успіху було застосування строгих наукових методів. Незважаючи на важливість для променевої терапії фізичних досліджень, наразі мала кількість фізиків бере участь у передових дослідженнях. Особливий акцент на необхідний великий «професіоналізм» у медичній фізиці ще більше виводить ситуацію з рівноваги. Щоб запобігти цьому, ми наполягаємо — медична фізика потребує великої кількості дослідницьких посад і більшої кількості і якості академічних (навчальних) програм. Тільки з великим наголосом на медико-фізичні дослідження майбутнє променевої терапії та інших пов'язаних з фізикою медичних спеціальностей буде виглядати таким же світлим, як досі, а медична фізика буде підтримувати статус одного із найпривабливіших розділів прикладної фізики.

Променева терапія не могла б існувати без фізики. Цей очевидний факт, який інколи забувається, є керівним принципом цього огляду. В той час як променева терапія «живе» на межі багатьох дисциплін, її залежність від фізики, вірогідно, є найсильнішою. Під цим ми маємо на увазі не тільки залежність від підтримки клінічною фізикою, а саме щоб упевнитися, що опромінення виконується безпечно і прецизійно, але, перш за все, залежність від наукової і дослідної частини фізики в цілому і медичної фізики зокрема. Ми схильні вважати медичну фізику за фізику в медицині, щоб підкреслити важливість фізики. Одне питання, на яке ми постараємося дати відповідь: що є запорукою успіху фізики в медицині? В Частина 1 ми в першу чергу визначаємо традиційний внесок фізики в променеву терапію, головним чином зосереджений на фізиці прецизійної «локалізації дози» опромінення. В цій статті ми визначаємо локалізацію дози як можливість спрямувати її чітко і точно у визначену ділянку в середині пацієнта (тобто об'єм пухлинної мішені). Це явно включає не

Реферат. Существенный прогресс в лучевой терапии за последнее столетие во многом был достигнут благодаря успехам в наших возможностях эффективно концентрировать и направлять излучение к планируемому объему опухоли. Открытия в области физики и технические изобретения были важной движущей силой этого прогресса. Однако есть еще широкий простор для будущих усовершенствований физического происхождения, например, наведения облучения с помощью изображения, контроля движений в четырех измерениях и терапии частицами, а также повышения эффективности, компактности и удешевления методик. Значительные трудности стоят перед физиками в лучевой терапии кроме локализации дозы, например, в области определения биологической мишени, улучшения моделирования нормальных тканей и опухолей, усовершенствования мультикритериев и надежности оптимизации, непрерывного внедрения передовых технологий, таких как молекулярная визуализация. Успех физики в лучевой терапии основан на длительном стимулировании этого участка новыми открытиями и изобретениями в физических исследованиях. Ключом к успеху было применение строгих научных методов. Несмотря на важные для лучевой терапии физические исследования, сейчас очень незначительное количество физиков принимают участие в передовых исследованиях. Особый акцент на необходимом большом «профессионализме» в медицинской физике еще больше выводит ситуацию из равновесия. Чтобы предотвратить это, мы настаиваем — медицинская физика нуждается в большом количестве исследовательских должностей и увеличении числа и качества академических (учебных) программ. Только при постоянном внимании к медико-физическим исследованиям будущее лучевой терапии и других связанных с физикой медицинских специальностей будет выглядеть таким же светлым, как было доньше, а медицинская физика сможет поддерживать статус одного из наиболее привлекательных разделов прикладной физики.

Лучевая терапия не могла бы существовать без физики. Этот очевидный факт, который иногда не принимают во внимание, является руководящим принципом данного обзора. В то время как лучевая терапия «живет» на грани многих дисциплин, ее зависимость от физики, вероятно, является наиболее сильной. Под этим мы подразумеваем не только зависимость от поддержки клинической физикой, а именно, чтобы удостовериться, что облучение выполняется безопасно и прецизионно, но, прежде всего, зависимость от научной и опытной частей физики в целом и медицинской физики в частности. Мы склонны считать медицинскую физику физикой в медицине, чтобы подчеркнуть важность физики. Один вопрос, на который мы постараемся дать ответ: что является залогом успеха физики в медицине? В Части 1 мы прежде всего определяем традиционный вклад физики в лучевую терапию, главным образом сконцентрированный

* Друкується з дозволу редакції The British Journal of Radiology (з незначними скороченнями)

тільки досягнення в технології спрямування, але і плануванні лікування, особливо в царині обробки зображень. Далі ми розглянемо внесок фізики, крім локалізації дози, і за межами променевої терапії. У Частині 2 ми розглянемо роль фізиків у променевій терапії і проблеми, з якими ми стикаємося нині, особливо на зниженні акценту на дослідницькій ролі. Наприкінці ми надамо низку пропозицій щодо шляхів відповіді на ці проблеми в майбутньому для забезпечення сталого середовища для тривалої і істотної віддачі від фізики в медицині.

на фізиці прецизионной «локализации дозы» облучения. В этой статье мы определяем локализацию дозы как возможность направить ее четко и точно в определенный участок в середине пациента (то есть объем опухолевой мишени). Это явно включает не только достижение в технологии направления, но и планировании лечения, особенно в области обработки изображений. Далее мы рассмотрим вклад физики, кроме локализации дозы, и за пределами лучевой терапии. В Части 2 мы рассмотрим роль физиков в лучевой терапии и проблемы, с которыми мы сталкиваемся в настоящее время, особенно на снижении акцента на исследовательской роли. В конце мы предоставим ряд предложений относительно путей ответа на эти проблемы в будущем с целью обеспечения постоянной среды для длительной и существенной отдачи от физики в медицине.

Частина 1. Локалізація дози і поза цим

Чого ми досягли на сьогодні?

Історія фізики у променевій терапії почалася з відкриття ікс-променів Вільгельмом Конрадом Рентгеном 1895 року. Із багатьох дарунків, зроблених фізикою медицині, ймовірно, відкриття ікс-променів було найбільшим. Величезний потенціал ікс-променів не тільки для діагностичного зображення, але й лікування захворювань було визнано невдовзі по відкритті. Перше лікування пацієнтів ікс-промінням відбулося всього лише через 1 рік після цього. Отже, фізичне відкриття стало початком царини променевої терапії.

Головна увага у фізиці променевої терапії завжди приділялася підвищенню точності спрямування дози (в пухлину) об'єм мішені. Значного прогресу було досягнуто в цій ділянці, базованій на чотирьох наріжних досягненнях:

1. Фундаментальні відкриття, що вели до нових способів лікування і візуалізації.
2. Технологічні винаходи у спрямуванні радіаційної дози.
3. Технологічні винаходи у плануванні лікування.
4. Технологічні винаходи в зображенні.

Деякі з важливих віх наведені в табл. 1. Хоча деякі з цих застосувань фізики в променевій терапії виникли в радіаційній онкології і є результатом спрямованих до певної мети досліджень і розробок, все ж багато з них були результатом фундаментальних відкриттів у фізиці за межами цієї ділянки, але знайшли застосування у променевій терапії.

Фундаментальні відкриття, що привели до нових методів лікування

Хоча переважна більшість фундаментальних відкриттів первинно не призналися до викори-

стання в медицині, часто не проходило багато часу до застосування їх для розв'язання проблем медицини. Цікаво, що в деяких випадках (ікс-промені, радіоактивність) пройшло лише кілька років від відкриття до першого застосування випромінювання як лікувального засобу в медицині. Вінших випадках, зокрема для протонної терапії, пройшло 35 років від фундаментальних відкриттів до першого лікування. Медична фізика має вирішальне значення для перенесення нового способу лікування чи зображення у клініку і доведення безпечності, надійності і ефективності опромінення.

Технологічні винаходи в царині спрямування радіаційної дози

Серед головних факторів забезпечення блискової точності локалізації дози — досягнення в технології спрямування опромінення. В найбільш використовуваній формі — зовнішній фотонній променевій терапії вони включають розробку терапевтичних апаратів (зокрема, лінійних прискорювачів) з більш високими енергіями і кращими характеристиками глибинних доз і щадних шкіру, а також з меншими розмірами джерела для зменшення крайової напівтіні, які відносяться до 1950-х років. Вони також включають удосконалення пристроїв формування поля (багатостулкові коліматори) для тривимірної конформної та інтенсивнісно-модульованої променевої терапії в 1980-х роках з кількома більш ранніми попередниками. Поліпшені методи іммобілізації пацієнта і управління рухом також належать до цієї категорії. Розробка спеціалізованих терапевтичних апаратів з більшою геометричною точністю, таких як спеціалізовані стереотаксичні, портальні для томотерапії та роботизовані терапевтичні апарати 1990-х років просунули якість спрямування дози ще далі.

Таблиця 1. Фізичні віхи прогресу в радіаційній терапії. Кілька відмічених Нобелівською премією відкриттів і винаходів «заправили паливом» царину променевої терапії, інші вплинули на променеву терапію опосередковано, як наприклад, позитронна емісійна томографія, уможливлена відкриттями позитрона (1936) і методу співпадань (1954)

Фундаментальні відкриття, що створили нові способи лікування і зображення

- 1895** Відкриття ікс-променів (Нобелівська премія з фізики Roentgen 1901) дало початок рентгенодіагностиці і КТ і першому застосуванню променевого лікування раку ікс-променями вже через 1 рік по тому
- 1896** Відкриття радіоактивності (Нобелівська премія з фізики Becquerel/Curie 1903) дало перше лікування радіоактивними ізотопами невдовзі по тому [3]
- 1919** Відкриття протона дало перше лікування струменем протонів 1954 р.
- 1938, 1946** Відкриття ядерного магнітного резонансу (Нобелівські премії з фізики Rabi 1944 і Bloch/Purcell 1952) лягло в основу створення МРТ в 1970 р.

Технологічні винаходи в царині підведення радіаційної дози

- 1951** Кобальт-60 терапевтичні апарати клінічного призначення: використовуються високої енергії гамма-промені для кращого щадіння шкіри
- 1953** Лінійні прискорювачі високої енергії для кращого щадіння шкіри і зменшення напівтіні [4]
- 1950-ті** Циклотрони для протонної терапії (Нобелівська премія з фізики Lawrence 1939)
- 1986** Багатостулкові коліматори для формування поля опромінення [5]
- 1994** Інтенсивнісно-модульована радіотерапія (IMPT)

Технологічні винаходи в царині планування лікування

- 1960-ті** Застосування комп'ютерів для обчислення дози
- 1980-ті** Розвиток тривимірного планування лікування
- 1987** Зворотне планування лікування і методики оптимізації плану

Технологічні винаходи в царині зображення

- 1972** КТ (Нобелівська премія з медицини Cormack/Hounsfield 1979), яка невдовзі по тому була застосована для планування променевої терапії
- 1970** МРТ (Нобелівська премія з медицини Lauterbur/Mansfield 2003)
- 2000-ні** Зображення інтегровані в терапевтичний апарат для променевої терапії під супроводом зображення

Ця таблиця, як і список цитувань, далека від вичерпності і відображає виключно суб'єктивну точку зору авторів. Для більш глибокого ознайомлення зацікавлений читач може знайти інші довершені оглядові статті і книги, написані з історії фізики в радіаційній терапії, більш загально, з фізики в медицині, зокрема [1] і [2].

*Технологічні винаходи
в плануванні лікування*

Передові методи розрахунку тривимірного розподілу дози опромінення в пацієнті з високою точністю і оптимізацією розподілу розпочалися після появи доступних потужних комп'ютерів у 1960-х роках, і особливо після появи доступних

персональних комп'ютерів у 1970-х роках. Повсюдна наявність недорогих і потужних комп'ютерів надала можливість навіть невеликим групам медичних фізиків розробити алгоритми розрахунку дози (олівцевий струмінь і алгоритми Монте-Карло, згортки/суперпозиції), планування лікування (три- і чотири-вимірне) і оптимізації («зворотне» планування лікування). В багатьох випадках після демонстрування принципових доказів і первинного тестування комерційні компанії взяли ці програмні прототипи і основні поняття в медичних фізиків і розвинули до комерційних продуктів, що зробило їх доступними для широкого впровадження.

Технологічні винаходи в зображенні

Прицілювання на пухлину «променевим скальпелем» з великою точністю, вочевидь, неможливе, якщо ми не знаємо розташування і розмір пухлини у трьох вимірах. З розвитком КТ у 1960-х і 1970-х роках це уможливилось і стало чи не найважливішим проривом в променевій терапії після відкриття ікс-променів. Серія оглядів, до яких належить і ця стаття, відповідно названа на честь сера Годфрі Гаунсфілда, інженера-електрика, головної рушійної сили розвитку КТ [6], лауреата Нобелівської премії за КТ 1979 року спільно з доктором Алланом Кормаком, фізиком. Цікаво, що мотивація доктора Кормака до розвитку КТ прийшла від бажання розрахувати дози опромінення при променевій терапії з великою точністю, для чого потрібні коефіцієнти послаблення струменя випромінювання у тканинах організму людини у трьох вимірах [7]. Те, що пристрій для вимірювань таких коефіцієнтів міг привести до кращого способу діагностичного зображення, прийшло доктору Кормаку як запізнiла думка. Інші винаходи і розробки в галузі діагностичних зображень, такі як МРТ і ПЕТ, також вплинули на променеву терапію, але менш, ніж КТ. Важливою ділянкою розвитку є променева терапія під супроводом зображення (ПТСЗ). Це стосується тривимірної КТ під час процесу лікування, яка переносить методики зображення в променеву терапію за межі їх діагностичного вжитку.

В цілому, історія фізики в променевій терапії — це історія удосконалення локалізації дози у просторі і часі. Прогрес, досягнутий у цій царині, дійсно достатньо видатний. Мантра медичної

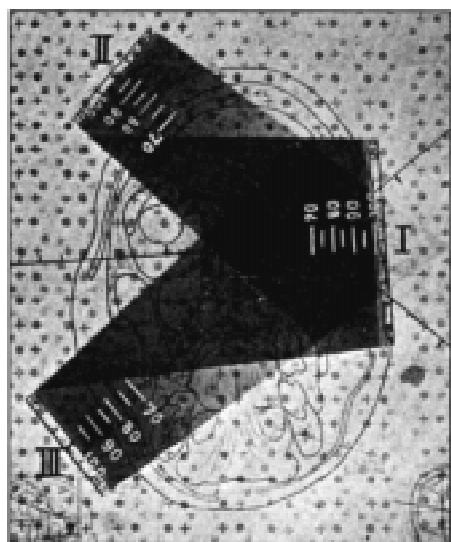
фізики про концентрацію дози в об'ємі пухлинної мішені і якомога більше щадіння навколишніх здорових тканин стала успішною і спричинилась до драматичних відмінностей у тому, як ми наразі плануємо, оптимізуємо і спрямовуємо опромінення (рис. 1). Зараз стало можливим спрямування високої концентрації дози з просторовою точністю в межах 1–2 мм і точністю за величиною дози в межах 2%. Дози на здорові тканини були істотно зменшені за рахунок поліпшення їх геометричного формування та використання передових методів лікування, зокрема протонів і терапії важкими частинками. Поєднуючи ці досягнення з радіобіологічними відмінностями відновлення нормальних і пухлинних клітин, наразі ми здатні надати променеву терапію, що клінічно контролює пухлину з одночасним запобіганням ураженням нормальних тканин. Все це було б неможливим без феноменальної фундаментальної фізики і технологічних досягнень, що ми спостерігаємо протягом останніх 100 років.

Який рецепт успіху фізики?

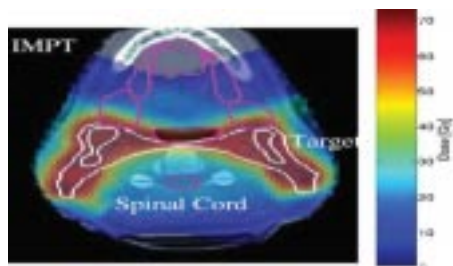
Еволюція і безперервний успіх променевої терапії з моменту її створення понад сторіччя тому були зумовлені, значною мірою, технологічними досягненнями, що привели до поліпшення локалізації дози. Було б хорошим питанням: а який вирішальний вклад променевої терапії в фізику, що не зміг би надійти від інших дисциплін?

Скрупульозна наукова методологія

Фізики користуються скрупульозною науковою методологією, необхідною для фундаментальних відкриттів, винаходів і технологій. У цьому огляді розглянуто пару прикладів її застосування в променевій терапії, і спершу винахід КТ (див. [9] як приклад подібної дискусії). І Гаунсфілд і Кормак спробували відповісти на важливі питання: як збільшити чутливість ікс-променевих зображень



а



б

Рис. 1. 100 років розвитку променевої терапії залишили слід. Порівняння плану ікс-терапії початку 1900-х ((а) з [8]) і плану протонної терапії початку 2000-х ((б), з люб'язності A.W. Chan and A.V. Trofimov, MGH Boston)

і як поліпшити точність розрахунку дози в променевій терапії. Обидва зробили крок назад, щоб поглянути на загальну картину, і зрозуміли, що необхідна була «реконструкція» поперечного зрізу пацієнта із вимірювань зовні від пацієнта. Після цього в них виникла ідея (гіпотеза), що це, ймовірно, можливо здійснити, роблячи ікс-променеві проекції з різних напрямків і відтворюючи зображення поперечного зрізу розрахунковим методом (за допомогою комп'ютера). Потім Гаунсфілд вдався до експериментального методу, а Кормак обрав теоретичний підхід. Обидва довели гіпотезу і одночасно зробили величезний вплив на променеву терапію і клінічну медицину в цілому.

Інший хороший приклад наукової методології в фізиці променевої терапії — винахід інтенсивно-модульованої радіотерапії Бrame (Brahme) та ін. [10] і їх попередниками [11]. Усе розпочалося з питання: як лікувати деякі пухлини, що оточують спинний мозок? Цей конкретний випадок привів їх до формулювання абстрактної проблеми кільцевого об'єму мішені, що оточує критичну структуру, яку вони змогли б розв'язати аналітично із застосуванням деяких спрощень. Рішення вимагало застосування струменя з високою модуляцією за інтенсивністю, відмінного від стандартних терапевтичних струменів із постійною інтенсивністю. Це й привело їх до здогадки, що модульовані за інтенсивністю струмені корисні у переважній більшості випадків для лікування всіх складних і не випуклих об'ємів мішені, і з цього народилася інтенсивно-модульована радіотерапія. У цих, а також багатьох інших прикладах, прямолінійний технологічний підхід не дав би рішень, які виявилися настільки корисними для клініки.

Зв'язок між фізикою і медициною через фізичні величини

Контакт фізики і медицини можливо створити тільки на основі ретельно відібраних фізичних величин. Головним наріжним каменем успіху променевої терапії є визначення фізичних величин поглинутої дози опромінення, тобто енергії, переданої випромінюванням на одиницю маси, вимірюваної в греях. Доза опромінення може бути досить легко виміряна у трьох вимірах у геометрично простих антропоморфних фантомах. У пацієнта вона може бути розрахована з достатньою

точністю за допомогою методів згортки/накладання (суперпозиції) чи Монте-Карло. Отже, для розробки, тестування і перевірки нових методів для поліпшення локалізації дози, фізики можуть використовувати комп'ютерні моделі в поєднанні з вимірюваннями на фантомі і отримувати відповідь практично негайно. Використання клінічних досліджень для цього не потрібне. В той же час доза опромінення, зазвичай, сприймається як величина, щодо якої співпадає розуміння в спільноті її значення як показника ступеня дії радіації на пухлину і нормальні тканини. Тобто, доза опромінення використовується як точка контакту між клінічним світом і світом фізики. Лікарі призначають терапевтичні дози і вказують пороги толерантності у греях, а фізики слідкують, щоб ці приписані дози з точністю спрямовувалися до мішені. Існують деякі більш фундаментальні проблеми, пов'язані з визначенням дози опромінення, наприклад, різні види випромінень можуть мати різну відносну біологічну ефективність (ВБЕ) для тієї ж самої дози опромінення. Крім того, хоча зазвичай існує залежність доза–ефект, і лікарі і фізики добре її «відчують», її точна форма часто невідома. Та все ж, незважаючи на ці негативні моменти, доза була феноменально успішною фізичною величиною в променевій терапії.

Міст до фундаментальних відкриттів і технологічних винаходів

Найважливіший вклад у променеву терапію прийшов не тільки від фундаментальних відкриттів у фізиці, таких як ікс-промені і протони, але й з прикладної фізики поза медициною, наприклад, лінійних прискорювачів, циклотронів і синхротронів. При поступових технологічних удосконаленнях без цих проривних внесків із базової фізики рух променевої терапії істотно б гальмувався, і сьогодні б вона відігравала вельми незначну роль. Зв'язок між фундаментальними науковими дослідженнями та їх застосуванням у медицині має вирішальну роль.

Міждисциплінарна робота потребує універсалив

Фізики — універсали. Безумовно, це вигідно для променевої терапії, яка знаходиться на межі багатьох дисциплін, зокрема медицини, фізики, біології, інформатики і математики. І дійсно, фізики часто сильні в математиці, звідси їх успіхи в

біологічному і математичному моделюванні, наприклад, моделюванні наслідків лікування. Радіобіологічне моделювання за допомогою лінійно-квадратичної моделі і концепції біологічної ефективності дози (БЕД) обговорювалося в огляді Джека Фаулера [12]. Фізики також брали участь у математичній оптимізації лікування, зокрема в ІМРТ. Тут вони були особливо успішними у викладенні проблем радіотерапії мовою математики, яка є зрозумілою експертам з оптимізації, що дозволяє їм застосовувати свої спеціальні інструменти для розв'язання проблем. Завдяки їх алгоритмічним умам фізики зазвичай успішні програмісти, що корисно в середовищі зі значною роллю комп'ютерів. Їх талант бачити «ліс за деревами» допомагає в царині обробки великих масивів даних в радіотерапії.

Чого чекати в царині локалізації дози?

Незважаючи на досягнутий значний прогрес у точному фокусуванні дози опромінення в цільовому об'ємі пухлини, все ще залишається простір для поліпшень. Певна річ, прорікати майбутнє важко, і наступні надзвичайні винаходи, як і в минулому, можуть мати несподівані застосування і впливи на променеву терапію. Тут ми розглянемо деякі фізичні проблеми, що ще треба розв'язати в царині локалізації дози. Вони становлять собою розділи, де ми сподіваємося побачити інновації, які і далі живитимуть нашу сферу діяльності. Це скоріш список побажань, ніж передбачення майбутнього фізики у променевій терапії.

Краща локалізація дози у просторі і часі

Перші фізичні проблеми пов'язані з необхідністю зміни парадигми розгляду пацієнта як статичного твердого тіла до динамічного нежорсткого. Це стосується і терапевтичного апарата і вимагає розв'язання багатьох інженерних задач, зокрема кореляції рухів пацієнта і реєстрації його зображень для зменшення рухової нерізкості і «заморожування» рухів, для відслідковування положення кожного вокселя в пацієнті як функції часу, швидкого перерахунку дози для її оптимізації, а також можливості спрямування струменя синхронно зі швидкими рухами пацієнта (респіраторними та іншими). Але можливо, що важливішим, ніж розв'язання проблеми швидких рухів, таких як респіраторні, є адаптація до повільних змін, що відбуваються протягом курсу лікування [13]. Кон-

кретна проблема: коли, як і чи треба адаптуватися до зменшення пухлини і втрати ваги.

На додаток до цих складних інженерних проблем є й більш фундаментальні фізичні проблеми, що мають бути розв'язані. До них належить істинна чотиривимірна (4В) (у просторі-часі) реєстрація зображень з достатнім просторовим і часовим розрізненням на відміну від нинішнього підходу з кореляцією КТ з рухами і за допомогою зовнішніх орієнтирів. Кандидатом на істинну 4В-візуалізацію є МРТ, інтегрована в радіотерапевтичний апарат. Кілька дослідних зразків такої технології наразі перебувають в стадії розробки в дослідах і промисловості [14, 15]. Другу фізичну проблему, пов'язану з динамічною терапією, становить розробка біофізичної моделі пацієнта з реалістичною характеристикою механічних властивостей тканин і органів для того, щоб створювати і екстраполювати реалістичні моделі рухів індивідуально для окремого пацієнта [16].

Використання фізичних переваг терапії протонами (та більш важкими частинками)

Терапія протонами переходить від статусу екзотичного методу лікування для небагатьох пацієнтів до більш загальнодоступного лікування. Темпи розширення були надзвичайно високими, протягом останніх п'яти років кількість центрів збільшувалась у 2 рази кожні 10 років (це можна вважати законом Мура для лікування частинками) [17]. Ріст зумовлюється щонайменше одним вагомим чинником, кращим фізичним розподілом дози завдяки кінцевій глибині піку Брегга, що є головною і беззаперечною перевагою протонної терапії. Проте повний потенціал цієї фізичної переваги ще не був повною мірою розкритим у клініці. Переважна більшість протонних лікувань сьогодні здійснюється методом пасивного розсіювання, за якого застосовують компенсатори і металеві діафрагми для формування струменя. Ця технологія нагадує віртуозну тривимірну конформну фотонну терапію 1980-х і початку 1990-х років до багатостулкових коліматорів та ІМРТ. Було багаторазово доведено, що кращий розподіл дози можливо отримати скануванням олівцевим струменем фотонів і протонною терапією з модульованою інтенсивністю (ІМПП) (еквівалент фотонної ІМРТ [18]). Ще одна перевага сканування олівцевим струменем, хоча і значно слабша, —

менше забруднення струменя нейтронами [19]. Тому технічний прогрес у бік сканування олівцевим струменем та ІМРТ, які зроблять ці технології більш доступними, давно назрів.

Протонна терапія є більш чутливою до різних невизначеностей у плануванні лікування і спрямування, що може призводити до невизначеностей доз. Головна потенційна перевага протонної терапії — принципова можливість зупинити струмінь перед критичними структурами — рідко реалізується в клініці. Зменшення невизначеності глибини для використання повною мірою переваг протонів матиме велике клінічне значення і разом з тим становить цікаву фізичну задачу. Використовувані для досягнення цієї мети методи вимірювання глибини протонів у пацієнті включають ПЕТ для візуалізації ізотопів вуглецю-11 і кисню-15, що утворюються при зупинці струменя в тканинах [20, 21]. Інший метод заснований на зміні вмісту жиру в деяких органах від опромінення, що можна візуалізувати за допомогою МРТ [22, 23]. Використання швидкої реєстрації гамма-зображень також було запропоновано як ще один спосіб вимірювання глибини *in vivo* [24]. За деяких локалізацій пухлин невеликі дозиметри можуть бути введені в тканини чи порожнини тіла. Всі ці методи мають свої обмеження, тому необхідні додаткові дослідження, щоб знайти метод, що надасть надійну і швидку візуалізацію глибини *in vivo* або навіть реєстрацію доз на зображеннях.

Більш ефективні, більш компактні і дешевші терапевтичні рішення

Променева терапія залишається відносно дешевим методом лікування раку порівняно, наприклад, з молекулярно-цільовою терапією. Проте, з усіма новими технологіями, що використовуються в цій царині, збільшення витрат протягом багатьох років було значним. Зокрема, протонна терапія використовувалася як негативний приклад впливу нових технологій на ріст затрат на охорону здоров'я [25]. Тому стоїть вагома задача застосовувати фізику і технології для спрощення, прискорення і здешевлення лікування без втрати якості.

Низка розробок вже ведеться з цією метою. Наприклад, недавній розвиток об'ємно-модульованої дугової терапії (ОМДТ) було підтримано багатьма клініками, оскільки вона обіцяє бути

по суті тією ж самою ІМРТ за короткий час, забезпечуючи терапію в динамічному режимі, а не покроковому [26]. В майбутньому ми надіємося побачити більш фізичний, тобто науковий, підхід до кращого розуміння компромісів між продуктивністю і якістю лікування [27].

Тому що протонна терапія в кілька разів дорожча, ніж передові методи фотонної [28], існувала більша необхідність у підвищенні її ефективності і зниженні вартості, хоч вартість сама по собі, безумовно, не вельми значуща, поки невідоме її співвідношення з результатом. Та все ж, якби протонна терапія була такою ж «дешевою» як фотонна, до того ж якби властиві протонам непевності добре піддавалися контролю, не ма жодних сумнівів, що майже всі пацієнти отримували б протонну терапію через її більші фізичні/дозиметричні переваги. Тому декілька груп наразі розробляють компактніші і дешевші, ніж нинішні, спеціалізовані апарати для протонної терапії [28]. Один із підходів полягає у створенні більш компактних циклотронів, синхротронів і лінійних прискорювачів з необхідними клінічними параметрами. В ході цих розробок виникають цікаві фізичні проблеми. Більш амбітний підхід полягає у використанні альтернативних способів прискорення протонів, коли потужні лазери бомбардують мішені з тонкої фольги і прискорюють спочатку електрони, а потім протони за допомогою електронної оболонки — процес, відомий як прискорення цільової нормальної оболонки (target normal sheath acceleration) [30], або прискорення безпосередньо тиском випромінення [31].

За межами локалізації дози: «нова фізика»

Фактична роль фізики у променевій терапії виходить далеко за межі отримання приписаної дози відлікаря і контролю, щоб ця доза була спрямована в певний об'єм пухлини з великою точністю. Першою і найзначнішою проблемою є визначення цільового об'єму пухлини і того, як підвести до нього дозу.

Визначення мішені біологічною візуалізацією

Визначення мішені — центральна задача радіотерапії і важливий крок у досягненні задовільного контролю пухлини. Наразі визначення мішені засновується перш за все на КТ. Дослідження засвідчили, що ручне оконтурювання клінічного об'єму мішені пов'язане з серйозними непевностями і помилками [32]. Контури однієї й тієї ж

самої мішені, зроблені різними лікарями або навіть одним лікарем у різні дні, показують істотні відмінності, що ставить цінність фізичного націлювання струменя з точністю до 1 міліметра під сумнів. Вельми необхідний більш науковий підхід до визначення об'єму мішені і оптимального дозування. Один з них полягає в застосуванні інших методів зображення у виявленні мішені з підвищенням точності [33]. Більша частина спроб на сьогодні показують велику варіабельність між зображеннями пухлини на основі різних методів зображення [34, 35] і надають мало вказівок, як вийти за рамки КТ при визначенні об'єму пухлини. Частково причини цього пов'язані з тим фактом, що методологія виділення об'єму пухлини для інших методів зображення незадовільна, що призводить до великих непевностей залежно від методу [36–38]. Вочевидь, що необхідно буде виконати велику роботу, перш за все, для кращого розуміння поширеності пухлин і відображення цього в залежності від методу зображення, і, по-друге, щоб знайти способи отримання більше кількісної інформації, ніж на даний момент. Це може включати створення кращих інструментів аналізу зображень з достатнім рівнем точності визначення мішені.

Швидкий розвиток функціональної і молекулярної візуалізації останнього десятиріччя [39, 40] і, здавалося б, безмежні можливості [41] привели до припущення, що біологічна візуалізація може бути використана як шаблон для біологічної конформної радіотерапії, часто званий «дозокартиною» [42, 43]. Хоча ідея вельми приваблива, необхідно здолати багато перепон, пов'язаних із загальними обмеженнями методів зображення [44, 45], а також зі зростанням непевностей при необхідності вивчення інформації воксел за вокселем для визначення біологічної неоднорідності [46, 47]. Хоч деякі з цих непевностей можна коригувати кількісними методами зображення, все ж залишаються невідомими такі критерії, як відношення зображеної клінічно значущої біологічної інформації, що має бути встановлено в строгих клінічних дослідженнях.

Краще розуміння відгуку нормальних тканин

Крім знання об'єму пухлинної мішені і необхідної дози опромінення, надійний прогноз вірогідності уражень нормальних тканин (ВУНТ) кожного органа незаперечно важливий як для плану-

вання лікування окремих пацієнтів, так і для оцінки нових методів лікування. На жаль, це складна і значною мірою нерозв'язана проблема. Існуючі моделі ВУНТ часто засновані на класичних таблицях Emami et al. [48], що надають опис відношень між дозою, опромінюваним об'ємом і результатом. Оскільки ці таблиці 20-річної давнини і мають низку недоліків, всебічний аналіз останніх даних був виконаний і опублікований групою Кількісного аналізу ефектів у нормальних тканинах у клініці (QUANTEC task group) [49]. Хоча очевидно, що це крок у вірному напрямку, дивно, що 20 років досліджень і лікування пацієнтів випромінюванням не дали більш вірогідних даних і розуміння ускладнень в нормальних тканинах. З особливою увагою необхідно інтегрувати результати QUANTEC у моделі ВУНТ [49]. Труднощі збору даних про ускладнення для розробки надійних моделей ВУНТ пов'язані з кількома чинниками: ускладнення при радіотерапії, на щастя, рідкі; існує велика непевність у розрахунках історичної дози і даних щодо об'єму (оконтурювання органів), а також істотні непевності в оцінці результату. Факт, що більшість нормальних тканин негетерогенні і можуть проявляти різні види ускладнень (від гострої реакції до розвитку вторинного раку [19, 51], ще більше ускладнює питання. Розвиток альтернативних часових схем фракціонування дози показав великий потенціал [52], але це додає ще один вимір (час) в моделювання ВУНТ. Нарешті, недавні експерименти на тваринах дали цікаві нові дані відносно ефекту «дозової ванни» [53, 54] і викликали сумніви у стандартній моделі ВУНТ. Додавання надто невеликої дозової «ванни» може дати значно більший ефект, ніж можна було б очікувати на основі типових припущень щодо середньої або максимальної реакції на дозу.

Оцінка реакції на лікування і адаптація лікування

Усі пацієнти різні і по різному реагують на променеву терапію. Проте, більша частина зусиль щодо оптимізації лікування в радіотерапії була зосереджена на одній оптимізації поля опромінення перед опроміненням, майже не беручи до уваги індивідуальної чутливості пацієнта. З розширенням використання зображень під час опромінювання шляхом анатомічної IGRT стають доступними інструменти для адаптації лікування

[55, 56]. Проте, це тільки початок; молекулярні зображення здатні забезпечити навіть більш ранній зворотний зв'язок з інформацією про ефективність лікування, що дозволяє проводити біологічно адаптовану терапію. Досі більшість досліджень для оцінки відповіді на лікування були зосереджені на кореляції зображення пізнього відгуку і клінічного виходу [57, 58], але дуже мало відомо про ранній відгук на радіотерапію. Ми ще не знаємо, коли візуалізувати, як часто візуалізувати і які для цього використовувати методи. Крім того, оцінка дії на нормальні тканини за допомогою зображення, хоча й показує часто високу кореляцію між зображуваною інформацією і гострою реакцією нормальних тканин, як і раніше, вимагає більш надійних зображальних сурогатних кінцевих пунктів, які б надійніше прогнозували пізні ускладнення [59]. Не важко помітити потенціал для швидкого розвитку оцінки терапії і адаптаційної терапії не тільки на основі анатомічної, але і молекулярної візуалізації після того, як перші труднощі будуть здолані.

*Завдання для планування лікування:
оптимізація надійності
і мультикритеріальна оптимізація*

Питання щодо непевності у визначенні мішені, спрямуванні дози і моделюванні виходу лікування ставилося в попередніх обговорюваннях. Важливо захистити лікування пацієнта від цих непевностей. Традиційно це робиться шляхом додавання крайок (для врахування просторових непевностей) і припису консервативної дози («насамперед, незашкодь»). Тобто, за допомогою ручного «збільшення надійності» плану лікування. Комп'ютеризовані методи оптимізації надійності були розроблені останнім часом [60–62]. Ці методи оптимізації надійності стають важливими в сучасних методах терапії частинками з модульованою інтенсивністю [63], і особливо в плануванні керованого біологічною візуалізацією лікування з додатковими непевностями в основних біологічних моделях. Крім того, навіть з передовими методами фізичного і біологічного визначення мішені, обговореними вище, і припущенням, що непевність може бути зменшена чи інакше вирішена, завжди існує компроміс між дозою на мішень і дозою на нормальні тканини. До того

ж, зазвичай, зачіпається більш ніж один нормальний орган, отже, мають бути віднайдені компроміси між дозами на різні нормальні органи. Стандартний спосіб пошуку найбільш вдалих компромісів для кожного пацієнта — методом проб і помилок. Більш науковий підхід використовує поняття багатокритеріальної оптимізації [64, 65], і зокрема, поняття оптимальності за Парето (Pareto) [66, 67]. Цікаво, що прийняття рішень з кількома мішенями становить добре розвинуту наукову сферу в економіці і охороні здоров'я [66, 67], але не було широко залученим до променевої терапії.

Чи є врешті-решт здоровий глузд?

При всіх невідомих і непевностях, пов'язаних з контролем пухлини і ускладненнями в нормальних тканинах, та компромісами між ними — маємо один сталий орієнтир у променевій терапії: менша доза на менший об'єм нормальних тканин завжди краще для пацієнта, якщо така сама чи більша доза може бути підведена до пухлини. Це рушійний принцип, який мотивує всі фізичні і технічні розробки, про які говорилося вище. Наразі ведеться активна дискусія щодо необхідності отримання доказів у вигляді рандомізованих клінічних досліджень, щоб підтвердити, що більш сфокусована доставка дози дійсно дає позитивні результати [69]. Це питання часто ставиться в контексті виправдання апаратів для лікування частинками відносно вибухового росту витрат на охорону здоров'я [25, 70]. Більш надійні моделі залежностей між дозою і виходом змогли б допомогти відповісти на це питання. Цікаво також було б вивчити теоретичні межі цілеспрямованої доставки дози. Шульц і Коган опублікували уявний експеримент, в якому вони розглянули гіпотетичну машину «інфінітрон», яка забезпечує дозу опромінення тільки в об'ємі пухлинної мішені без будь-якої дози в навколишніх тканинах [70]. Вони стверджують, що такий пристрій не міг би бути кращим за операцію і що така уявна, і, вірогідно, неможлива машина не поліпшить істотно вірогідності виліковності раку. Проте їх аналіз не враховує того факту, що хірургічний скальпель є бінарним інструментом, в той час як «променевий скальпель» уможливує більш зважений підхід, наприклад, через «розтушовування дози».

За межами променевої терапії

Традиційно найбільш сильна участь фізиків у медицині була в царині променевої терапії і реєстрації зображень. Деяка кількість фізиків вже бере участь у комплексній терапії, особливо в моделюванні аспектів комбінованої променевої і хемотерапії [71]. В майбутньому фізики можуть і повинні вийти на інші галузі, які змогли б отримати значні користі від їх участі. Швидкий розвиток гуманітарних наук за останнє десятиріччя стрімко преображає традиційні способи медичної практики. Генетичний скринінг і молекулярні біомаркери творять глибокий вплив на профілактику захворювань, скринінг, діагностику і лікування. Традиційні межі між дисциплінами нині змінюються і розмиваються разом з усвідомленням необхідності складного, багатостороннього підходу. Крім того, акцент на дослідження, спрямовані на перенесення розробок між науковими дисциплінами, підштовхує до злиття фундаментальних і клінічних наук. Медичній фізиці, щоб залишатися сильним гравцем у майбутньому, необхідно не соромитися переходу на ці території.

Усвідомлення того, що фізики можуть зробити важливий вклад у багатьох галузях медицини, особливо тих, які традиційно зазвичай не були пов'язані з фізиками, отримало широке визнання, але рідко стає мотивацією до дії. Одна з останніх ініціатив Національного Інституту раку (НІР) із заснування центрів фізичних наук і онкології була розпочата для розробки нових інноваційних підходів з метою досягнення кращого розуміння і контролю раку шляхом вивчення системної конвергенції фізичних наук з біологією раку. Вступаючи в партнерство із вченими різних небіологічних наук, НІР передбачає нові підходи, щоб допомогти знайти відповіді на деякі головні питання в дослідженнях раку. Первинна мета НІР становила поєднання часто несумісних галузей науки шляхом створення мережі співпраці, утвореної центрами фізичних наук і онкології. Працюючи в міждисциплінарних командах, такі центри будуть досліджувати фізичні закони і принципи, що формують і визначають поведінку раку на всіх рівнях, у спробах відкрити нові галузі і підтримати розробку клінічних досягнень. Хоч це тільки перша ініціатива, вона, певна річ, не остання.

Частина 2. Роль фізики: проблеми і майбутнє

*«Що стосується майбутнього,
ваша задача не передбачати його,
а робити його можливим»
(Антуан де Сент-Екзюпері)*

Місія професії медичного фізика чітка — давати відповіді на клінічні проблеми, що постають при опікуванні пацієнта, через їх розуміння і розвиток медичних технологій, використовуючи знання фізики і критичне наукове мислення. Переважна більшість медичних фізиків можуть у різні способи вимірювати, кількісно визначати, аналізувати та інтерпретувати технічні дані і дані пацієнта. Фізики часто (але, можливо, часто недосить) є активними партнерами радіаційних онкологів і допомагають їм вирішити, яку призначити дозу, куди і коли. Зокрема, лікарі і фізики спільно працюють над дизайном індивідуальних планів лікування пацієнтів, а також над дизайном клінічних досліджень з метою кращого забезпечення знаходження відповіді на наукові питання. В цій ролі медичні фізики стають важливою і критичною ланкою в ланцюгу менеджменту пацієнта, оскільки технічна складність догляду пацієнта продовжує збільшуватися.

Яка роль фізики?

Ця місія довершена за рахунок того, що медичні фізики грають спектр різних ролей між двома крайнощами: клінічна роль з найголовнішою метою — гарантувати безпеку медичних процедур і дослідна/академічна роль з основним завданням — науковий розвиток медичної фізики (рис. 2). Отже, спектр ролей медичних фізиків

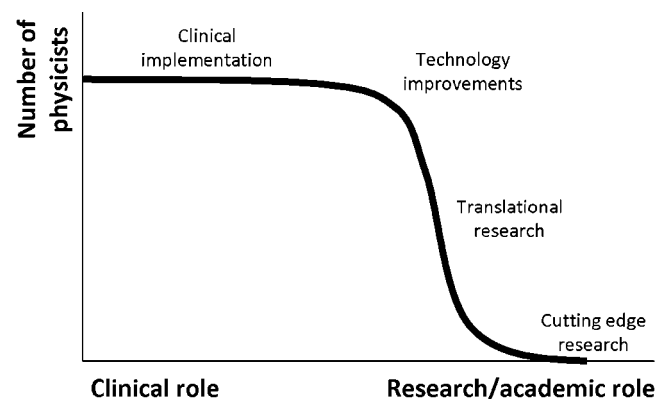


Рис. 2. Спектр ролей медичних фізиків. Кожна з чотирьох головних ролей (фундаментальні дослідження, прикладні дослідження, технологічний розвиток і клінічні застосування) є рівно важливою, однаково важливою, хоча навіть вони не є і не можуть бути представлені рівною мірою

може бути розділеним на категорії, в кожній з яких зайнята різна частка медичних фізиків.

Більшість медичних фізиків, порядку 80%, спрямовані головним чином на реалізацію клінічних завдань з незначною або і нульовою академічною складовою. Медичні фізики цієї групи працюють, як правило, в лікарнях, у своїй більшості — у відділеннях радіаційної онкології, створюючи надійну і успішну основу безпечного і точного використання передових технологій в клінічній практиці. Оскільки ця група не генерує нових знань *per se*, її представники мають необхідність бути інформованими щодо нових успіхів у своїй галузі і нових технологічних досягнень. Професійний фундамент для цього добре відомий, забезпечується за тими ж самими правилами, що і для медичних професій, шляхом обов'язкової професійної сертифікації і неперервного професійного розвитку.

Менша група медичних фізиків, порядку 10%, залишаючись виконувати насамперед клінічні завдання, все ж прокладає місток до наукових досліджень. Але більшість з їх досліджень зосереджується на розв'язанні повсякденних проблем, переважно удосконаленні клінічних технологій. Хоча дослідження не є їх головним акцентом чи метою, проблеми на робочому місці можуть також вимагати пошуку нових підходів і рішень. Та все ж, найчастіше, обмеженість часу на дослідження не сприяє великим досягненням у цій царині. Професійний розвиток цієї групи здійснюється тим же шляхом, що і в групі «клінічної практики».

На іншому кінці спектра — маленька частка медичних фізиків, ймовірно, менше 1% з головною академічною/дослідною метою і головним устремлінням виконувати передові дослідження. Часовий горизонт таких досліджень становить, як правило, 10–20 і більше років. На відміну від групи «клінічної практики» професійні підвалини для цієї групи фізиків не дуже добре визначені. Хоча у світі є декілька всесвітньо визнаних закладів, які здійснюють відмінні дослідження в царині медичної фізики, існуючі тенденції вказують на зростання труднощів сталого поповнення цієї групи, значною мірою зумовлених відсутністю добре організованої академічної стежки.

Значно більша частка медичних фізиків, порядку 5%, з переважно дослідницькою роллю може

бути охарактеризована як така, що виконує трансляційні дослідження, тобто високоякісні дослідження в новостворених напрямках, часто пов'язаних з прямим клінічним застосуванням. Часовий горизонт досліджень цієї групи становить близько 5 років. Більшість медичних фізиків у цій групі строго обмежені певною ділянкою медичної фізики (наприклад, радіаційною онкологією), що часто не дозволяє їм переходити до інших розділів медичної фізики в інших професіях. Переважна частка їх потрапляє в цю категорію більш-менш випадково і без спеціалізації, добре організованого академічного спрямування і перспективи кар'єрного росту.

Звичайно, треба усвідомити, що цей поділ є великим спрощенням ситуації, чітко визначити приналежність того чи іншого медичного фізика до певної категорії неможливо, бо межі їх непевні і розмиті, і спеціалісти можуть переходити з однієї категорії в іншу. Врівній мірі важливо також підкреслити, що жодна з категорій не може вважатися кращою чи важливішою — медична фізика потрібна всім і кожному. Без ґрунтовної клінічної практики не було б ні дослідницької лабораторії, ні необхідності проведення досліджень не тільки у власне медичній фізиці, а й клінічних та інших наукових фундаментальних досліджень, зумовлених медичною фізикою. Наприклад, точність визначення дози в променевій терапії і прецизійність її підведення наразі існують завдяки вкрай високим стандартам клінічної практики. Крім того, без цього далеко менша була б довіра до результатів клінічних досліджень і багато нових клінічних досягнень в радіаційній онкології було б втрачено. Аналогічно, без строгих досліджень став би неможливим розвиток новітніх технологій. А ще, щоб мати можливість ефективно і кваліфіковано займатися медичною фізикою, треба щоб кожний в цій царині був адекватно забезпеченим, енергійним і здоровим.

Ми можемо уявити зв'язок між усіма чотирма ділянками медичної фізики у вигляді ланцюга, «товщина» кожної ланки в якому репрезентує «здоров'я» відповідної ділянки, виміряне адекватною кількістю працюючих в ній людей, а довжина — часом просування ідей від неї до наступної (рис. 3). Вочевидь, що відсутність необхідної кількості людей, зайнятих в будь-якій ділянці, спричиняє послаблення і подовження як її, так і

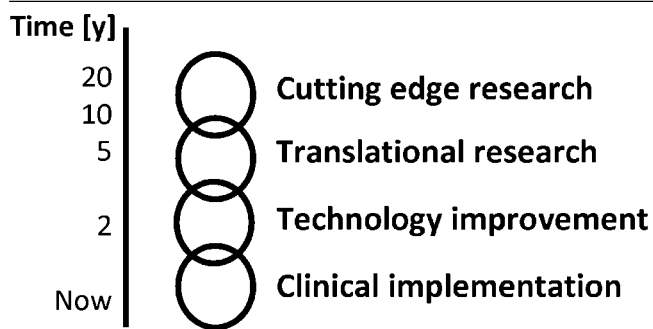


Рис. 3. Оптимальний ланцюговий зв'язок в царині медичної фізики. Кожна ланка має бути рівнозначно надійною і сильною для оптимального розвитку галузі медичної фізики. Ослаблення будь-якої ланки призведе до збільшення часу від відкриття до впровадження в клінічну практику, а розрив будь-якої ланки — до руйнації та падіння всієї системи медичної фізики. Шкала часу є приблизною і вказує на орієнтовні інтервали часу для кожного компонента у спектрі медичної фізики

всього ланцюга. Вирішальним є те, що коли ми обговорюємо майбутнє медичної фізики, то виходимо з упевненості, що кожна з ланок забезпечена і береться до уваги адекватно і достатньо.

В чому полягають проблеми майбутнього?

При тому, що медична фізика наразі нарощує потужності, і начебто не існує причин для занепокоєння, міркування про майбутнє виявляє кілька проблем, які, якщо про них не піклуватися належним чином, можуть призвести до зменшення ролі медичної фізики, що спричинятиме руйнацію і падіння всієї галузі. Ми починаємо бачити негативні симптоми у дослідницькій частині. Стає помітним все важче знайти гарного медичного фізика із кандидатським ступенем, що прагнув би займатися дослідницькою роботою. Деякі причини цього явища і можливі рішення обговорюються нижче. Ситуація із фінансуванням дослідницьких грантів великою мірою опинилася в заручниках у негараздів світової економіки, хоча останнім часом у цьому напрямку спостерігаються і більш оптимістичні ознаки. Багато дослідників у галузі медичної фізики поділяють думку щодо падіння якості наукових робіт з медичної фізики, які представляються на багатьох конференціях та в наукових публікаціях, хоча це твердження поки що важко підкріпити чіткими, доказовими даними. Провідні наукові журнали, «Фізика в медицині і біології» та «Медична фізика» все ще працюють на високому рівні, але показовим є те, що імпакт-фактор за останньою оцінкою для «Медичної фізики» вперше істотно впав — на 30% порівняно з 2009 роком.

Одну з найбільших проблем становить невідповідність між нинішньою структурою освіти і навчання медичних фізиків і типовою роллю, яку відіграють ці фахівці. За результатами опитування Американської Асоціації Фізиків у Медицині (ААФМ), більшість медичних фізиків мають науковий ступінь кандидата наук. Звісно, кандидатський ступінь потрібен, щоб далі проводити дослідницьку діяльність, але вище було зазначено, що більшість медичних фізиків не залучені до наукової роботи, принаймні до такої, що реалізується в науковій публікації чи дослідницькі гранти. Ця ситуація означає, що зараз ми відчуваємо надлишок «перетренованих» медичних фізиків із незадоволеною високою академічною кваліфікацією, і прогноз на майбутнє є поганим, тому що, природно, настане рівновага, особливо у радіаційній онкології, де потреби у кількості фахівців із кандидатським ступенем знизяться. Переорієнтація клінічної медичної фізики з науки на технологію відображається у тому, що все більше і більше функцій, що традиційно виконувалися медичними фізиками, вже перейшло іншим професіям (наприклад, дозиметристам, технологам), чи взагалі передається зовнішнім компаніям-підрядникам. При тому, що медичні фізики інколи не хочуть визнавати, що їх рівень освіти і фахової підготовки може бути надмірно високим, це вже гарно усвідомлюють адміністрації клінік, і менш майстерні працівники (із нижчою зарплатою) отримують робочі місця, на яких до того працювали медичні фізики. Очікуємо, що ця тенденція триватиме.

На додаток, чимало медичних фізиків із кандидатським ступенем потрапляють до клінічного світу «через чорний хід», не пройшовши до того через необхідне професійне практичне тренування. У США цю ситуацію усвідомив Американський Радіологічний Коледж (АРК) — головна служба з атестації медичних професійних кадрів, який тепер тисне на спільноту медичних фізиків із вимогою запровадити належну, адекватну клінічну підготовку. Частковою відповіддю на так звані «Вимоги АРК 2012/14» стало запровадження професійної докторантури на ступінь «Доктор Медичної Фізики» (ДМФ), яка забезпечить академічну підготовку майстер-рівня, за якою послідує організована практична підготовка. Дехто буде сперечатися щодо коректності назви ДМФ, і чине

буде більш вдалим званням «Доктор Медичної Технології», оскільки більша частина підготовки спрямована на досягнення майстерності у технології, а не у фізиці.

У той час як клінічна половина медичних фізиків отримує начебто достатньо уваги і зусиль щодо підготовки, дослідницько-академічна половина цього немає. Професії медичного фізика як цілісному предмету не вистачає організованого науково-методичного навчання. Більшість медичних фізиків мають ступінь бакалавра у фізиці, але їхня магістерська робота чи кандидатська дисертація часто виконувалася в іншій галузі, найчастіше — в ядерній фізиці чи фізиці частинок, чи взагалі інженерній фізиці. В минулому це ще могло сприйматися як прийнятне, коли вимоги до професійної підготовки були не такими жорсткими, і коли медична фізика була кількісно меншою, та її представники могли отримувати необхідні практичні навички вже на робочому місці. Сьогодні ж буде важко довести, що такий стан речей може тривати й далі. Потужна, суворі і цілеспрямована академічна підготовка у медичній фізиці є абсолютно необхідною. Проте турбота лише про набуття вищих рівнів наукової кваліфікації є недостатньою; медична фізика повинна посилити роботу на рівні навчальних курсів вищів. Зараз дуже важко знайти фізичний факультет, де б медична фізика входила до переліку базових предметів рівня підготовки спеціаліста. Вочевидь, ситуацію треба міняти.

Узагальнити ситуацію можна, знову глянувши на рис. 3. В той час як ланки «удосконалення тех-

нології» та «впровадження медичної фізики в клініку» перебувають в порядку (і навіть є дещо переповненими), зона «проривні фундаментальні дослідження» і «трансляційні дослідження» такими не виглядають (рис. 4).

Додаткові проблеми

При тому, що медична фізика вже цілком визнається у царині медицини, викликає подив, скільки їй доводиться докладати зусиль для визнання в межах фізичної галузі і доводити, що вона є «справжньою» фізикою. Мабуть, така ситуація утворилася внаслідок того, що «справжні» фізики в першу чергу бачать клінічний бік медичної фізики, де в центрі уваги не дослідження, а клінічна практика. Проблема може також полягати в тому, що медична фізика ніколи не турбувалася про достатню саморекламу в межах власних джерел, тобто на факультетах фізики, тому що була заклопотана своїм визнанням медичною спільнотою. Оскільки медична фізика по суті є міждисциплінарним предметом і перебуває між фізикою і медициною, не викликає подиву, що вона знайшла собі притулок на медичних факультетах. Проте, дивує, наскільки частіше вона знаходить собі місце на медичних факультетах, ніж на фізичних. На наш погляд, це не є вдалою довгостроковою стратегією для виживання. Ми віримо в те, що медична фізика має потенціал для перетворення на одну з найцікавіших дисциплін у царині медицини й академічної фізики, яка вирішує найскладніші завдання і належно винагороджується за це, і що саме в такому напрямку слід підтримувати її розвиток. Цікаво, що визнання медичної фізики в царині медицини не означає відповідної поваги до неї, принаймні, в усіх країнах світу. Наприклад, медичну фізику в цілому достатньо поважають у Великій Британії та США, і набагато менше — в Німеччині. Чому так?

Причина частково полягає у відмінностях у соціальній ієрархії для різних професій, а частково — і в тому, наскільки медична фізика є організованою і підтримуваною у різних країнах. Звісно, направлена зміна соціальної структури і взаємовідносин є нелегким і повільним процесом, натомість професійна організованість медичної фізики та її підтримка і просування мають бути в перших рядках плану дій будь-якої національної спільноти медичних фізиків.

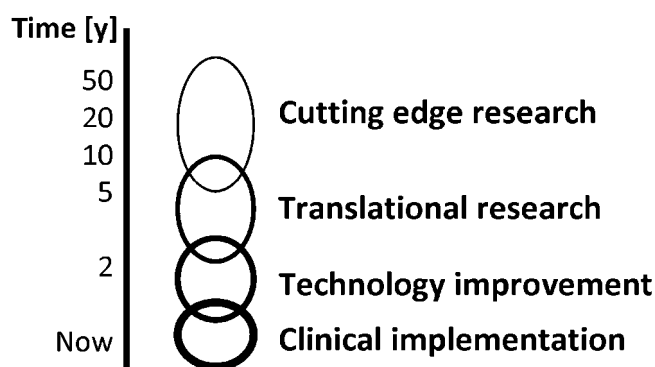


Рис. 4. Субоптимальний ланцюг медичної фізики. В теперішній час в межах спектра медичної фізики ми спостерігаємо сконцентрованість зусиль на зміцненні клінічної частини, а дослідницька частина залишається без належної уваги. Це призводить до збільшення інтервалу часу між відкриттям і клінічним впровадженням, що є особливо серйозним, враховуючи нелінійність представленої відносної шкали часу

Проблеми поза межами променевої терапії

Вищенаведені міркування так чи інакше торкалися всієї галузі медичної фізики, але все це прив'язувалося до фізики у променевій терапії, як і вся ця стаття.

Проте, існують специфічні проблеми, що походять з «нової фізики», яка перебуває поза межами ділянки, що є традиційною для променевої терапії та радіології. Перше важке завдання полягає в тому, щоб навчитися «розмовляти» з іншими дисциплінами. Медичні фізики вже набули установленої звички до спілкування з лікарями, зокрема з радіаційними онкологами і радіологами, і тепер їм слід навчитися ефективному спілкуванню з іншими представниками фундаментальних і клінічних дисциплін. Це може здаватися нездійсненним без того, щоб не зменшувати питому вагу поточного рівня знань і підготовки, яку мають медичні фізики, але треба усвідомлювати, що таке злиття перш за все відбувається на рівні фундаментальних досліджень і до нього залучена мала частка найбільш «відважних» науковців, які працюють на передньому краї науки.

Подібним чином в інших галузях науки утворюється такий самий спектр ролей для їх професій, що показано на рис. 2. Медичні фізики-«науковці переднього краю», яких веде науковий підхід і цікавість, легше з'єднуються із такими ж «вченими переднього краю» з інших дисциплін. Вони всі поділяють один і той самий підхід, перебуваючи за своєю природою «на одній хвилі». Пошук порозуміння із вченими з іншої галузі полегшується, якщо вчені мислять «так само», і коли це відбувається перший раз — саме тут і треба наводити міст для з'єднання. Єдиною перешкодою цьому є те, що люди з різних галузей часто не спілкуються на достатньо простому рівні для того, щоб ці мости можна було збудувати. Надто мало вчених дозволяють собі витрачати час на розвиток необхідних навичок розповідати про фундаментальні концепції в доступній манері, і однією з можливих причин для цього є їх побоювання втратити власну цілісність («чистоту»). Проте з моменту наведення щонайменшого мосту («досягнення мінімального порозуміння»), його буде посилено та укріплено шляхом спільних досліджень. Якщо будуть дослідження плідними, за ними, цілком природно, слідуватиме впровадження в клінічну практику. Звісно, для посилен-

ня спроб вийти за межі традиційної медичної фізики спеціалістам у цій галузі не слід чекати, поки їх покличуть, натомість вони повинні самі активно шукати шляхи до співробітництва з іншими професійними колами, і активно намагатися знайти підходи до узгоджених взаємодій.

На медицину в цілому чинить вплив не одна лише фізика, але й біологія та інші фундаментальні предмети. Дехто може сказати, що це може призвести до зниження відносної значущості фізики, хоча її абсолютний внесок залишається на одному й тому ж рівні. Відповідним чином, медичні фізики мають охоплювати увагою інші галузі науки та нові напрямки за межами радіаційної онкології та радіології. Це буде нелегко зробити без «розбавлення» первинних знань і підготовки (тобто, в царині фізики). При тому, що поглиблене вивчення незвичних предметів може бути неприйнятним для більшості медичних фізиків, ті, хто працює на «передньому краї» безперечно повинні витратити додатковий час і зусилля для міждисциплінарної підготовки за межами типових програм навчання медичних фізиків.

Пожвавлення досліджень у медичній фізиці: два можливих шляхи розв'язання

Наразі спостерігається концентрація зусиль на професійних, а не наукових аспектах медичної фізики. З іншого боку, радіаційна онкологія значною мірою залежить від застосування наукової методології та винаходів і інновацій, які походять із фізики й медичної фізики. З огляду на це існує ризик того, що радіаційна онкологія «всохне», а радіаційна фізика — разом із нею. Стверджується, що радіотерапевтичні фізики вже перетворилися на звеличених («шляхетних») лаборантів [72]. А від тієї малої кількості клінічних фізиків, які зберегли можливість присвячувати час науковій роботі, скажімо, 1 день на тиждень, не слід очікувати винаходу нового КТ чи ІМРТ. Фахівцеві потрібно значно більше часу для того, щоб відійти на крок від клінічної рутини, глянути на картину в цілому, обдумати ідею і перевірити її. Для цього також потрібне правильне творче середовище, «полігон» для обкатування нових ідей та перехресної стимуляції думки між членами групи. Можливим першим кроком міг би бути дозвіл фізику брати академічні відпустки на 6–12 місяців для глибокого занурення в проблему чи ідею, над якою він замислився під час роботи в клініці. Але

це дуже важко, чи навіть взагалі неможливо зробити у малих відділеннях. Ми переконані, що стратегічне розв'язання проблеми недостатності уваги до дослідницької роботи повинно включати створення шляхів для наукової та академічної кар'єри в медичній фізиці, паралельних до наявного шляху професійного росту. Базовою вимогою для цього є відкриття більшої кількості дослідницьких вакансій та встановлення більшої кількості академічних (наукових) програм у медичній фізиці. Як цього можна досягти?

Створення більшої кількості робочих місць для дослідників

Перший спосіб полягає у створенні посад дослідників (із > 80% робочого часу, відведеного на наукову діяльність) для медичних фізиків у клініках. Такий крок неодмінно знайде опір з боку завідувачів відділень й адміністрації клінік. Одне з перших запитань буде: чому вводити нову наукову посаду для фізика, а не для, скажімо, біолога чи медика. Зважаючи на вищевикладене, ми віримо, що можна знайти переконливі аргументи за підтримку такої посади саме для фізика. Складнішим питанням, мабуть, є звідки брати на це гроші? Тут слід чітко вказати, що фінансування буде потрібне тільки на започаткування наукової роботи, оскільки успішний фізик-дослідник знаходитиме гранти самостійно. З часом такий фізик зароблятиме гроші для відділення шляхом стимулювання залучення до дослідницької роботи інших фахівців відділення, що призведе до збільшення фінансування. Стартове фінансування може надаватися із внесків фізики до прибутків відділення, які часто бувають вельми достатніми. Все це є нелегким процесом, особливо в теперішніх умовах фінансування, але вже існує кілька прикладів, де це було з успіхом впроваджено.

Іншим виходом є перетворення вакантної ставки клініциста на посаду для науковця. Вочевидь, це можна зробити тільки у великих відділеннях, де налічується щонайменше п'ять фізиків. Навіть тут такі заходи викличуть протест з боку інших клінічних фізиків, в яких збільшиться обсяг роботи. Проте, існують приклади, коли пропонуваній підхід дуже успішно спрацював, і ці випадки можуть стати моделлю для інших. Перевага для групи включає перехресне стимулювання ідей у клінічних фізиків і фізиків-дослідників, утворення цікавішого робочого середовища, і той факт, що

дослідження можуть зробити клінічний процес ефективнішим та менш часоємним.

Існує також потреба у більшій кількості фізиків-дослідників нижчих рангів (еквівалентних м.н.с. та н.с.). У США вимоги АБР 2014, які перешкоджають переходу фахівців із науковим ступенем на клінічну роботу, ускладнили процес заповнення вакансій для науковців. Багато фізиків — кандидатів наук віддають перевагу усталеному шляху з роботою на клінічній посаді, а не на посаді науковця із непевними перспективами кар'єри. Доки умови для науково-академічної кар'єри у медичній фізиці не будуть належним чином сформовані, можна запропонувати тимчасове рішення для залучення на дослідницькі позиції фізиків — кандидатів наук, яке полягає у створенні гібридної клінічно-наукової ставки. Ціною цього буде збільшення періоду підготовки, але кандидати отримають зиск для власної клінічної кар'єри внаслідок додаткових навичок дослідницької роботи, і це відкриє для них можливість розпочати кар'єру науковця у майбутньому.

Ще один шлях для створення більшої кількості наукових посад — це об'єднання зусиль із факультетами фізики. При тому, що це може здаватися найпростішим рішенням, воно вочевидь не є тривіальним, інакше ми б зараз спостерігали набагато більше синергізму між відділеннями медичної фізики і фізичними факультетами. Для подолання труднощів маємо усвідомити, що саме є головними перешкодами. Мабуть, найважливішою з них є те, що ані факультети фізики, ані клінічні відділення не бачать великої цінності у подоланні первинного інвестиційного порогу для успішного співробітництва. Крім того, медична фізика є, за визначенням, прикладною наукою, в той час як більшість факультетів фізики бачать себе в першу чергу на шляху фундаментальної науки. При тому, що медична фізика є незаперечно прикладною галуззю науки, число Нобелівських премій, вручених за дослідження, схожі за типом із медичною фізикою, є доказом того, що медична фізика може також стимулювати фундаментальну науку. Значна частина розв'язання проблеми, таким чином, лягає на плечі медичних фізиків, які мають просувати вперед медичну фізику в межах своєї науково-академічної кар'єри на фізичних факультетах. Підтримка медичної фізики призведе до створення нових робочих місць на факультетах

фізики, що привабить талановитих аспірантів і кандидатів наук, які оберуть медичну фізику як головний напрямок власної кар'єри. Це стане поштовхом для позитивного спірального розвитку і самопідтримки високоякісних досліджень у цій галузі.

При тому, що створення посад на факультетах фізики є достатньо привабливою ідеєю, не слід забувати, що медичні фізики-науковці повинні мати доступ до клініки. Це можна забезпечити через збереження потужних стратегічних зв'язків між медичними фізиками-дослідниками, які працюють на факультетах фізики, та їх колегами, які працюють в клініках. Як більш практично значущу альтернативу можна запропонувати створення спільних гібридних посад між клінічними відділеннями і факультетами фізики. Така організація процесу може бути привабливою для обох сторін. Факультети фізики можуть розцінювати таких дослідників як ворота до практичних проблем у клініці, що полегшить доступ до клінічних даних і фінансування, яке виділяється на медичну тематику. Клінічні ж відділення можуть розцінювати цих науковців як дослідників, робочий час, покликання та мета роботи яких полягає в започаткуванні й реалізації досліджень найвищого ґатунку, які будуть головним чином спрямовані на допомогу клінічній практиці.

Відкриття більшої кількості наукових академічних програм

Створення більшої кількості вакансій можна розглядати як короткострокову стратегію для підвищення якості досліджень з медичної фізики. Проте, довгостроковий прогрес можна забезпечити тільки починаючи з джерел, тобто з академічних дослідницьких програм. При тому, що може не бути місця для численних академічних факультетів медичної фізики, покликаних служити переважно вже усталеним науковцям, існує нагальна потреба у значному збільшенні кількості академічних програм, порівняно із тією, що є нині. В цілому, можна створити програми трьох типів: незалежні факультети медичної фізики, програми з медичної фізики в межах клінічних відділень та на фізичних факультетах.

Створити незалежну програму з медичної фізики нелегко. Для цього потрібно накопичити у певному місці критичну масу медичних фізиків, щоб забезпечити всі види академічної діяльності,

тобто, навчання, наставництво і дослідницьку роботу. Крім того, ці фізики мають бути інтегровані в клінічну практику з тим, щоб клінічні проблеми були в центрі уваги дослідницької роботи. В нинішній ситуації це є можливим тільки за умови створення факультету шляхом зведення тих фізиків, хто вже працює у клінічних відділеннях, і вони будуть суміщувати роботу в обох місцях (академічний факультет медичної фізики та клінічне відділення). Таке рішення можна втілити в життя тільки у великих університетських клініках і великих містах, де є багато наукових центрів, які можуть забезпечити таку критичну масу академічних вчених-дослідників. Оскільки створення нового факультету тягне за собою значні наслідки, кожен такий випадок має розглядатися надто уважно, і рішення має прийматися тільки за умови готовності середовища підтримувати таку спробу.

Альтернативним рішенням може бути створення академічних програм з медичної фізики на тих фізичних і медичних факультетах, що вже існують. У клінічних відділеннях це вимагатиме великої кількості фізиків, орієнтованих на дослідницьку роботу, без надмірної зайнятості у клініці і можливості присвятити значну частину свого часу академічній роботі. Також слід буде переконати керівництво медичного навчального закладу в тому, що така програма підвищить рейтинг установи (принесе їй зиск). Вже доведено, що медичні фізики є одними з найбільш плідних вчених у медичних навчальних закладах, і забезпечують надзвичайно високе зовнішнє фінансування, проте знову ж, це залежить від загального оточення. Якщо є наявності велика група добре фінансованих та орієнтованих на дослідження медичних фізиків у межах одного або кількох клінічних відділень, чи навіть у межах кількох близько розташованих клінік, це рішення є, вочевидь, найкращим, і його слід всіляко підтримувати. Найголовніші труднощі для такої програми полягатимуть у встановленні міцних взаємовідносин із академічними факультетами фізики, які мають забезпечити доступ до університетських ресурсів. Створення академічних програм з медичної фізики на фізичних факультетах вимагає наявності значної кількості працівників фізичного факультету, які мають хоч якийсь інтерес до медичної фізики. Цей шлях можна реалізувати тільки на великих фізич-

них факультетах, або ж на маленьких факультетах фізики, які вирішили зробити медичну фізику одним із пріоритетних напрямків. Що цікаво, виходячи із досвіду програм, створених у такий спосіб, часто буває так, що студенти, які мають значний інтерес до фізики у медичних дослідженнях, пов'язаний із відносно благополучними перспективами працевлаштування, примушують програми з медичної фізики рости далеко за межі первинних намірів, із легким перевищенням за обсягом 20% всього факультету фізики. Все це робить актуальним завдання, як саме можна переконати керівництво в тому, що така програма не тільки не зашкодить вже існуючим програмам, а навіть посилисть їх (наприклад, шляхом заохочення більшої кількості студентів із залучення додаткового фінансування). Альтернативою для створення академічних програм на факультетах фізики є створення програм з медичної фізики на технічно-інженерних факультетах (наприклад, ядерної чи біомедичної інженерії). Проте, як показує досвід, це не завжди дає гарний результат у довгостроковій перспективі, ймовірно, внаслідок природних відмінностей між фізиками та інженерами. Деякі форми симбіозу із інженерними факультетами цілком можливі, і навіть можуть бути дуже продуктивними, але надто важливо брати до уваги базову різницю між двома галузями. У випадку створення незалежної програми з медичної фізики на фізичному факультеті найважливішим завданням буде налагодження потужного зв'язку із клінічним відділенням (медичним факультетом), через який має забезпечуватися адекватний доступ до клінічних ресурсів, зокрема обладнання і клінічних даних.

Розглядаючи питання нових академічних програм, не можна обійти увагою дуже важливе питання — за якою схемою має бути сформована програма з медичної фізики майбутнього? Зрозуміло, що наявні програми не є оптимальними. Вони становлять собою суміш програм, за якими відбувається підготовка фахівців і для клінічної, і для дослідницької кар'єри. У США цю «надлишковість» першими усвідомили медичні фізики клінічної сфери, що привело до розробки програм фахової підготовки медичних фізиків, за якими надаються професійні категорії ДМФ. У цій схемі підготовки майже повністю виключено дослідницьку роботу і всі курси, які не приводять на пря-

му до отримання клінічно-корисних знань. Виникнення таких програм — це насправді останній заклик до розробки академічних програм, за якими можна було б готувати студентів до дослідницької роботи. Курс підготовки дослідника з медичної фізики треба оновити, додавши компоненти, яких вимагає сучасна наука — міждисциплінарні, сумісні та трансляційні дослідження. За звичай зрозуміло, що жодна програма не буде достатньо привабливою для тієї малої частки студентів, які потраплять у категорію дослідників «переднього краю» (рис. 2). Академічні дослідницькі програми в першу чергу покликані служити для підготовки студентів, що ввійдуть у категорію «трансляційні дослідження». Проте, не можна не погодитись із тим, що й елітні студенти «переднього краю», які будуть просувати уперед усю галузь і забезпечувати довгострокову перспективу розвитку медичної фізики, також потребують навчання методології високоякісних досліджень, опанування навичок співпраці з іншими галузями та росту у відповідності до високих стандартів відповідальних наукових досліджень.

Висновки

Сильні позиції сьогодишньої променевої терапії ґрунтуються значною мірою на фізичних дослідженнях минулого. Науковий підхід відіграв визначну роль у цій еволюції протягом минулого століття. Нові завдання та можливості чекають на фізиків-дослідників як у традиційній галузі променевої терапії, так і поза її межами. Проте, поточна сконцентрованість на клінічно-професійному аспекті медичної фізики із залишанням поза увагою дослідницької роботи, ускладнює справу майбутнього розв'язання цих завдань. Променева терапія «кусає руку, яка її годує». Активне створення програм підготовки з медичної фізики, які були б сфокусовані тільки на набутті професійних навичок, ще більше послаблює науковий потенціал галузі. Нам не вистачає значущих, жорстких і добре спланованих академічних підготовчих програм з медичної фізики. Нам бракує науково-академічного середовища, яке захищало і підтримувало довгостроковий виплеск нових наукових ідей та цілісний розвиток галузі. Цей дисбаланс ставить під серйозну загрозу перспективне майбутнє медичної фізики. Нам слід

докласти всіх можливих зусиль до того, щоб змінити ситуацію, аби зробити майбутнє таким самим яскравим, яким було минуле, і забезпечити існування медичної фізики як однієї з найвражаючих професій.

Acknowledgment

We wish to thank Professor Steve Webb from the Royal Marsden Hospital, Sutton, UK, and Institute of Cancer Research for his thoughtful and constructive comments on this manuscript, and for providing the UK perspective.

Література

1. Beddoe AH, Burns JE. 50th anniversary issue. *Phys Med Biol* 2006; 51:R1-R504.
2. AAPM.ORG, 50th anniversary papers. *Med Phys*, 2007-2009. A series of articles published in *Medical Physics between 2007 and 2009*, available from: http://scitation.aip.org/journals/doc/MPHYA6-home/anniversary_papers.jsp.
3. Mould RF. Radium history mosaic. *Nowotwory* 2007; 57.
4. Karzmark CJ, Pering NC. Electron linear accelerators for radiation therapy: history, principles and contemporary developments. *Phys Med Biol* 1973; 18:321-54.
5. Webb S. *The physics of three dimensional radiation therapy*. 1993, Bristol, UK: IOP Publishing.
6. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). Part 1: Description of system. *Br J Radiol* 1973; 46:1016-22.
7. Cormack AM. Early two-dimensional reconstruction and recent topics stemming from it. 1979. Available from: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1979/cormack-lecture.html
8. Mould RF. A century of X-rays and radioactivity in medicine: with emphasis on photographic records of the early years. 1993. Institute of Physics Publishing, Bristol, UK.
9. Webb S. Combating cancer in the third millennium—the contribution of medical physics. *Phys Med* 2008; 24:42-8.
10. Brahme A, Roos JE, Lax I. Solution of an integral equation encountered in rotation therapy. *Phys Med Biol* 1982; 27: 1221-9.
11. Rawlinson JA, Cunningham JR. An examination of synchronous shielding in 60 Co rotational therapy. *Radiology* 1972; 102:667-71.
12. Fowler JF. 21 years of biologically effective dose. *Br J Radiol* 83: 554-68.
13. Yan D. Adaptive radiotherapy: merging principle into clinical practice. *Semin Radiat Oncol* 2010; 20:79-146.
14. Lagendijk JJ, Raaijmakers BW, Raaijmakers AJ, Overweg J, Brown KJ, Kerkhof EM, et al., MRI/linac integration. *Radiother Oncol* 2008; 86:25-9.
15. Fallone BG, Murray B, Rathee S, Stanescu T, Steciw S, Vidakovic S, et al. First MR images obtained during megavoltage photon irradiation from a prototype integrated linac-MR system. *Med Phys* 2009; 36:2084-8.
16. Eom J, Xu XG, De S, Shi C. Predictive modeling of lung motion over the entire respiratory cycle using measured pressure-volume data, 4DCT images, and finite element analysis. *Med Phys* 2010; 37:4389-400.
17. Particle Therapy Co-Operative Group [homepage on the Internet] 2010. Available from: <http://ptcog.web.psi.ch/>
18. Lomax A. Intensity modulation methods for proton radiotherapy. *Phys Med Biol* 1999; 44:185-205.
19. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:1-7.
20. Enghardt W. Charged hadron tumour therapy monitoring by means of PET. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 2004; 525:284-88.
21. Parodi K, Paganetti H, Shih HA, Michaud S, Loeffler JS, DeLaney TF, et al. Patient study of in vivo verification of beam delivery and range, using positron emission tomography and computed tomography imaging after proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:920-34.
22. Krejcarek SC, Grant PE, Henson JW, Tarbell NJ, Yock TI. Physiologic and radiographic evidence of the distal edge of the proton beam in craniospinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:646-49.
23. Gensheimer MF, Yock TI, Liebsch NJ, Sharp GC, Paganetti H, Madan N, et al. In vivo Proton Beam Range Verification using Spine MRI Changes. 2010. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78:268-75.
24. Min C-H, et al. Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy. *Applied Physics Letters* 2006; 89:183517.
25. Leonhardt D. In health reform, a cancer offers an acid test. *The New York Times*. 2009. 1
26. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys* 2008; 35:310-7.
27. Bortfeld T, Webb S. Single-Arc IMRT? *Phys Med Biol* 2009; 54:N9-20.
28. Goitein M, Jermann M. The relative costs of proton and X-ray radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15:S37-50.
29. Matthews JNA. Accelerators shrink to meet growing demand for proton therapy. *Physics Today*, 2009. March: 22.
30. Schwoerer H, Pfotenhauer S, JaÈckel O, Amthor KU, Liesfeld B, Ziegler W et al. Laser-plasma acceleration of quasimonoenergetic protons from microstructured targets. *Nature* 2006; 439:445-8.
31. Henig A, Steinke S, SchnuÈrer M, Sokollik T, HoÈrlein R, Kiefer D, et al. Radiation-pressure

- acceleration of ion beams driven by circularly polarized laser pulses. *Physical Review Letters* 2009; 103:245003.
32. Steenbakkers RJ, Duppen JC, Fitton I, Deurloo KE, Zijp L, Uitterhoeve AL, et al. Observer variation in target volume delineation of lung cancer related to radiation oncologist-computer interaction: a 'Big Brother' evaluation. *Radiother Oncol* 2005; 77:182–90.
 33. Grégoire V, Haustermans K, Geets X, Roels S, Lonneux M. PET-based treatment planning in radiotherapy: a new standard? *J Nucl Med* 2007; 48:68S–77S.
 34. Daisne JF, Duprez T, Weynand B, Lonneux M, Hamoir M, Reyckler H, et al. Tumour volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology* 2004; 233:93–100.
 35. Burri RJ, Rangaswamy B, Kostakoglu L, Hoch B, Genden EM, Som PM, et al. Correlation of positron emission tomography standard uptake value and pathologic specimen size in cancer of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:682–88.
 36. Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A, Sebastian-Welsch C, Hellwig D, Ruëbe C, et al. Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2005; 46:1342–8.
 37. Greco C, Nehmeh SA, Schoëder H, Goënen M, Raphael B, Stambuk HE, et al. Evaluation of different methods of 18F-FDG-PET target volume delineation in the radiotherapy of head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 2008; 31:439–45.
 38. Brambilla M, Matheoud R, Secco C, Loi G, Krenkli M, Inglese E. Threshold segmentation for PET target volume delineation in radiation treatment planning: the role of target-to-background ratio and target size. *Med Phys* 2008; 35:1207–13.
 39. Gambhir SS. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:683–93.
 40. Weissleder R. Molecular imaging: exploring the next frontier. *Radiology* 1999; 212:609–14.
 41. Jeraj R, Meyerand E. Molecular and functional imaging in radiation oncology. In *Radiation oncology advances*, Bentzen SM, Harari PM, Mackie TR, Mehta MP (eds). 2007, Springer: 62–94.
 42. Ling CC, Humm J, Larson S, Amols H, Fuks Z, Leibel S, et al. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:551–60.
 43. Bentzen SM. Theragnostic imaging for radiation oncology: dose-painting by numbers. *Lancet Oncol* 2005; 6:112–7.
 44. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med* 2009; 50:11S–20S.
 45. Christian N, Lee JA, Bol A, De Bast M, Jordan B, Grégoire V. The limitation of PET imaging for biological adaptive-IMRT assessed in animal models. *Radiother Oncol* 2009; 91:101–6.
 46. Barbee DL, Barbee DL, Flynn RT, Holden JE, Nickles RJ, Jeraj R. A method for partial volume correction of PET-imaged tumour heterogeneity using expectation maximization with a spatially varying point spread function. *Phys Med Biol* 2010; 55:221–36.
 47. McCall KC, Barbee DL, Kissick MW, Jeraj R. PET imaging for the quantification of biologically heterogeneous tumours: measuring the effect of relative position on image-based quantification of dose-painting targets. *Phys Med Biol* 2010; 55:2789–806.
 48. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Radiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics* 1991; 21:109–22.
 49. Marks LB, Ten Haken RK, Martel MK. Guest editor's introduction to QUANTEC: a users guide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:S1–160.
 50. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:S10–9.
 51. Hall EJ and Brenner DJ. Cancer risks from diagnostic radiology. *Br J Radiol* 2008; 81:362–78.
 52. Papiez L, Timmerman R. Hypofractionation in radiation therapy and its impact. *Med Phys* 2008; 35:112–8.
 53. Bijl HP, van Luijk P, Coppes RP, Schippers JM, Konings AW, van der Kogel AJ. Unexpected changes of rat cervical strabutions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:274–81.
 54. van Luijk P, Faber H, Schippers JM, Brandenburg S, Langendijk JA, Meertens H, et al. Bath and shower effects in the rat parotid gland explain increased relative risk of parotid gland dysfunction after intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:1002–5.
 55. Castadot P, Lee JA, Geets X, Grégoire V. Adaptive radiotherapy of head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2010; 20:84–93.
 56. Sonke JJ, Belderbos J. Adaptive radiotherapy for lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 20:94–106.
 57. Schoëder H, Fury M, Lee N, Kraus D. PET monitoring of therapy response in head and neck squamous cell carcinoma. *J Nucl Med* 2009; 50:74S–88S.
 58. Cerfolio RJ, Bryant AS, Winokur TS, Ohja B, Bartolucci AA. Repeat FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1903–9.

59. Jeraj R, Cao Y, Ten Haken RK, Hahn C, Marks L. Imaging for assessment of radiation-induced normal tissue effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:S140–4.
60. Chu M, Zinchenko Y, Henderson SG, Sharpe MB. Robust optimization for intensity modulated radiation therapy treatment planning under uncertainty. *Phys Med Biol* 2005; 50:5463–77.
61. Chan TC, Bortfeld T, Tsitsiklis JN. A robust approach to IMRT optimization. *Phys Med Biol* 2006; 51:2567–83.
62. Olafsson A, Wright SJ. Efficient schemes for robust IMRT treatment planning. *Phys Med Biol* 2006; 51:5621–42.
63. Unkelbach J, Bortfeld T, Martin BC, Soukup M. Reducing the sensitivity of IMPT treatment plans to setup errors and range uncertainties via probabilistic treatment planning. *Med Phys* 2009; 36:149–63.
64. Wilkens JJ, Alaly JR, Zakarian K, Thorstad WL, Deasy JO. IMRT treatment planning based on prioritizing prescription goals. *Phys Med Biol* 2007; 52:1675–92.
65. Jee KW, McShan DL, Fraass BA. Lexicographic ordering: intuitive multicriteria optimization for IMRT. *Phys Med Biol* 2007; 52:1845–61.
66. Thieke C, Kiefer KH, Monz M, Scherrer A, Alonso F, Oelfke U, et al. A new concept for interactive radiotherapy planning with multicriteria optimization: first clinical evaluation. *Radiother Oncol* 2007; 85:292–8.
67. Hong TS, Craft DL, Carlsson F, Bortfeld TR. Multicriteria optimization in intensity-modulated radiation therapy treatment planning for locally advanced cancer of the pancreatic head. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:1208–14.
68. Keeney RL, Raiffa H. *Decisions with multiple objectives - preferences and value tradeoffs*. 1993, Cambridge, UK: Cambridge University Press.
69. Goitein M. Trials and tribulations in charged particle radiotherapy. *Radiother Oncol* 2010; 95:23–31.
70. Schulz RJ, Kagan AR. More precisely defined dose distributions are unlikely to affect cancer mortality. *Med Phys* 2003; 30:276.
71. Jones B, Dale RG. The potential for mathematical modelling in the assessment of the radiation dose equivalent of cytotoxic chemotherapy given concomitantly with radiotherapy. *Br J Radiol* 2005; 78:939–44.
72. Amols HI, Van den Heuvel F, CG Orton. Point/counterpoint. Radiotherapy physicists have become glorified technicians rather than clinical scientists. *Med Phys* 37:1379–81.

Переклад з англійської здійснили:
к. біол. н. В. А. Вінніков та І. М. Пилипенко
під загальною редакцією чл.-кор. НАМН,
професора М. І. Пилипенка