Uzbek Journal of Physics

Vol.22(№3) 2020 PP.136-143

ПРИМЕНЕНИЕ КОНФОРМНОЙ ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ НА БАЗЕ ПРОТОННЫХ ПУЧКОВ УСКОРИТЕЛЯ ФАЗОТРОН ОИЯИ

А.В. Агапов, К.Н. Шипулин, В.Н. Гаевский, Г.В. Мицын, А.Г. Молоканова

Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

Б.С.Юлдашеб, Э.Х. Бозоров, А.А. Абдувалиев, Б.Р. Турдиев

Институт ядерной физики АН РУз, Ташкент, Узбекистан
(Получена 21.05.2020)

Радиацияга таъсирчан тузилма ва органлар яқинида жойлашган ўсмаларни нурлантириш учун Бирлашган ядро тадқиқотлари институтининг Ядро муаммолари лабораторияси тиббий-техник комплексида уч ўлчамли конформал протон радиация терапияси усули ишлаб чиқилган бўлиб, унда доза тақсимоти нишоннинг шаклига максимал даражада мос келади. Шу билан бирга, нишон атрофида дозанинг кескин тушиши бошқа нур терапия усулларида даволаш қийин жойларни нурлантириш имконини беради. Ушбу мақолада нурлантиришдан олдинги тайёргарлик ва нурлантиришнинг асосий технологик босқичлари келтирилган.

Для облучения новообразований, расположенных вблизи жизненно важных радиочувствительных структур и органов, разработана методика трехмерной конформной протонной лучевой терапии в Медико-техническом комплексе Лаборатории ядерных проблем Объединенного института ядерных исследований (Дубна), при которой максимум сформированного дозного распределения наиболее точно совпадает с формой мишени. При этом доза резко спадает за границами мишени, что позволяет проводить облучение ранее не доступных для лучевой терапии локализаций. В настоящей работе приводятся основные технологические этапы предлучевой подготовки и проведения облучения по разработанной методике.

The technique of 3D conformal proton therapy was developed at the Medico-Technical Complex of the Laboratory of Nuclear Problems of the Joint Institute for Nuclear Research to irradiate tumours seated in the vicinity of radiosensitive vitals. In this technique the maximum of delivered dose distribution coincides with the target form with high accuracy. Also the dose decreases very rapidly at the target boundaries. It gives an opportunity to irradiate localizations which could not be treated with the traditional radiotherapy. In this article the main technological stages of the treatment planning and irradiation with the developed technique are presented.

I. ВВЕДЕНИЕ

Метод лучевой терапии онкологических заболеваний является одним из основных методов лечения и используется в до 70% случаев как самостоятельно, так и в комбинации с хирургией и химиотерапией, и показания к его применению постоянно расширяются. Адронная терапия пучками тяжелых ядерных частиц (протонов, нейтронов, ионов и др.) является наиболее эффективным и перспективным направлением радиационной онкологии, отвечающим современным запросам практического здравоохранения. Так, благодаря свойству тяжелых заряженных частиц создавать в конце своего пробега в веществе

максимальное выделение энергии (пик Брэгга), становится возможным прецизионно формировать локализованное выделение дозы излучения в глубоко расположенной опухоли при минимальном облучении нормальных тканей, окружающих опухоль. Кроме того, адроны обладают свойством более эффективного биологического воздействия на обедненные кислородом клетки, что оказывается особенно важным при лечении так называемых радиорезистентных опухолей, слабо реагирующих на облучение традиционными источниками радиации. Прогресс в области медицинской диагностики и компьютинга привел к созданию направления в радиологии – трехмерного компьютерного планирования и проведения облучения, при котором максимум формируемого дозного распределения наиболее точно соответствует форме мишени. При этом доза резко спадает за границами мишени, что позволяет проводить облучение ранее не доступных для лучевой терапии локализаций. Данная методика получила название протонной терапии [1].

В настоящей статье представлены основные этапы подготовки и проведения трехмерной конформной протонной лучевой терапии, разработанной и проводимой в Медико-техническом комплексе (МТК) Лаборатории ядерных проблем (ЛЯП) Объединенного института ядерных исследований (ОИЯИ) в течение последних 20 лет.

II. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ЭТАПЫ ПРЕДЛУЧЕВОЙ ПОДГОТОВКИ И ПРОВЕДЕНИЯ КОНФОРМНОЙ ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ

С 2000 года в МТК проводятся регулярные сеансы по лечению больных с новообразованиями, расположенными в области головы, шеи и грудной клетки. Для первой процедурной кабины комплекса разработана и в настоящее время применяется в сеансах терапии техника трехмерного конформного облучения глубоко залегающих опухолей протонным пучком.

Основные методические и технологические этапы предлучевой подготовки и проведения облучения приведены ниже. К ним относятся:

– контроль профилей и пробега протонного пучка;

– иммобилизация области, подлежащей облучению;

– проведение рентгеновского и магниторезонансного томографических исследований и введение КТ срезов в программу планирования;

– трехмерное компьютерное планирование облучения;

– изготовление индивидуальных устройств формирования пучка – фигурных коллиматоров и компенсирующих болюсов;

– реализация и верификация плана облучения.

Для обеспечения гарантии качества протонной лучевой терапии, проводимой в Медико-техническом комплексе, разработана и создана система контроля профилей и пробега протонного пучка [2].

Для измерения горизонтального и вертикального профилей пучка в процедурной кабине разработана и изготовлена многопроволочная ионизационная камера. Камера включает в себя два анодных и три катодных электрода. Каждый анодный электрод состоит из 30 проволочек диаметром 0.1 мм, натянутых с шагом 3 мм.

Для контроля пробега пучка задействованы 4 промышленных диода типа 2Д212А, предназначенных для использования в радиотехнике.

Эта система предназначена для измерения относительных значений ионизационных потерь протонов. Она установлена перед первым коллиматором в периферической зоне пучка и не вносит искажения в его используемую часть.

Выходные сигналы с камеры и диодов оцифровываются специально разработанным блоком, связанным с персональным компьютером. В блоке использован так называемый "TERA"-чип, представляющий собой 64-канальный 16-битный преобразователь "ток-частота".

Система в течение года проработала в сеансах протонной терапии и продемонстрировала свою надежность и чувствительность к параметрам протонного пучка. Точность определения асимметрии профиля пучка составляет 2%, а изменения пробега – 0.2 мм воды.

На рис. 1 приведено изображение экрана монитора компьютера в режиме "контроля" при нормальных параметрах протонного пучка.

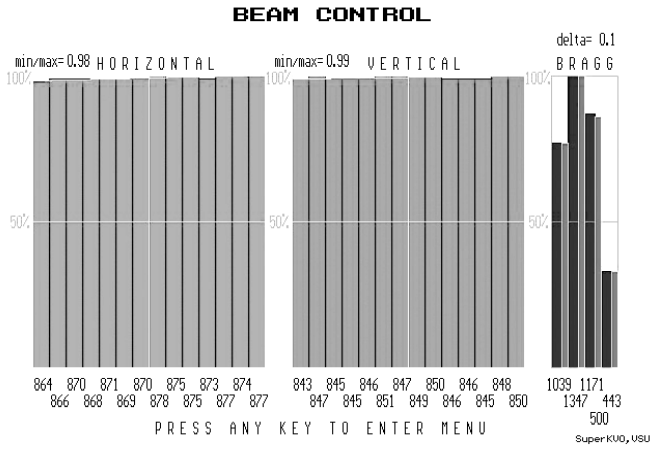


Рис. 1. Экран работы программы в режиме "контроля" при нормальных параметрах протонного пучка.

Оба профиля, горизонтальный и вертикальный, не перекошены и представляют собой практически прямую линию. Измеренный пик Брэгга также почти полностью совпадает с "идеальным". Система контроля параметров пучка показала свою исключительную полезность как для ускорения процесса вывода пучка в процедурную кабину, так и для обеспечения гарантии качества облучения пациентов.

При облучении глубоко расположенных опухолей пучками протонов терапевтический эффект в сильной степени зависит от точности формирования дозовых распределений. В связи с этим были разработаны анализаторы для измерения дозовых полей и других физических параметров пучка. Так, например, прибор «мини-дозограф» на сегодняшний день применяется для измерения трехмерных распределений поглощенной дозы в воде [3]. Полупроводниковый детектор с помощью механизма перемещения движется в ванне, выполненной в виде куба из оргстекла и наполненной водой. Результатом работы прибора являются относительные значения дозы, измеренные с помощью детектора, и соответствующие им значения координат положений детектора в ванне.

Разработанный анализатор дозного поля медицинского протонного пучка в настоящее время успешно применяется для обеспечения гарантии качества. Измерения, проводимые с помощью прибора, служат для оценки качества сформированного терапевтического пучка, соответствия измеренного пробега и запланированной для облучения однородности сформированного дозового распределения, а также точности изготовленных индивидуальных формирующих устройств. На рис. 2 показан пример таких измерений для немодифицированного протонного пучка диаметром 50 мм с энергией около 150 МэВ.

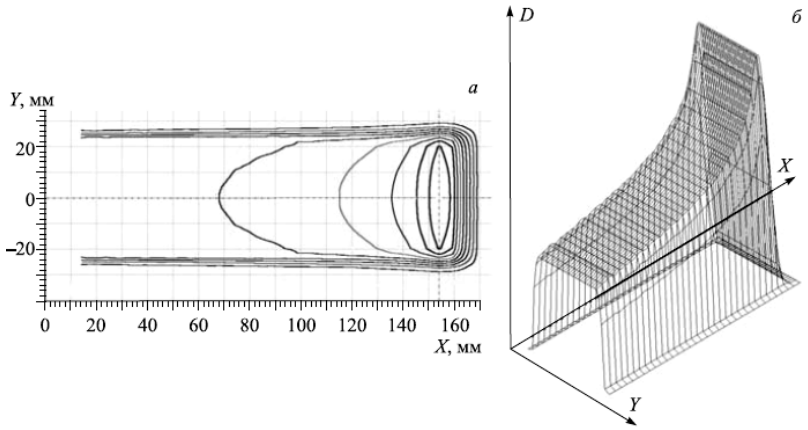


Рис. 2. Двумерное распределение в виде изодозовых кривых (*а*) и трехмерное распределение (*б*) поглощенной дозы протонного пучка. Трехмерное распределение представлено в виде трехмерной матрицы точек, соединенных линией сплайн. *D* – относительная поглощенная доза.

Основным требованием является полное соответствие положения облучаемой области при диагностике и в каждом из последующих сеансов фракционированного облучения пациента. В случае мишеней, локализованных в области головы или шеи, для их надежной фиксации при томографии и в терапевтическом кресле для каждого пациента изготавливается индивидуальная иммобилизирующая маска из перфорированного термопластика. Этот материал становится мягким при погружении в горячую воду (около 65°С) на 10–20 секунд и легко принимает форму головы пациента. Через несколько минут изготовленная маска снова становится твердой и не меняет свою форму в течение всего курса фракционированного облучения.

Пациент фиксируется в терапевтическом кресле в положении сидя. Кресло имеет очень гибкую систему фиксаторов и их регулировок, что позволяет достичь высокой степени воспроизводимости положения пациента от сеанса к сеансу, а также его неподвижности во время облучения не только для области головы и шеи, но и для области грудной клетки (рис. 3).

Томографические исследования проводятся на спиральном рентгеновском томографе в положении пациента лежа с фиксирующей маской. Обычно измеряется до ста срезов с шагом 2 мм.

Трехмерный массив топометрической информации, полученный при компьютерной томографии, в цифровом виде вводится в систему планирования облучения. На каждом аксиальном срезе врач-радиолог очерчивает границы

мишени облучения и критических структур (рис. 4). Кроме того, задается количество полей облучения и их направления. По этим данным система планирования генерирует трехмерные модели очерченных структур.



Рис. 3. Терапевтическое кресло с установленной иммобилизирующей маской.

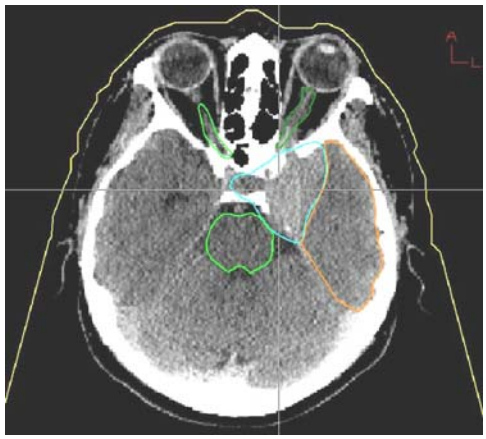


Рис. 4. Оконтуривание границы мишени облучения и критических структур.

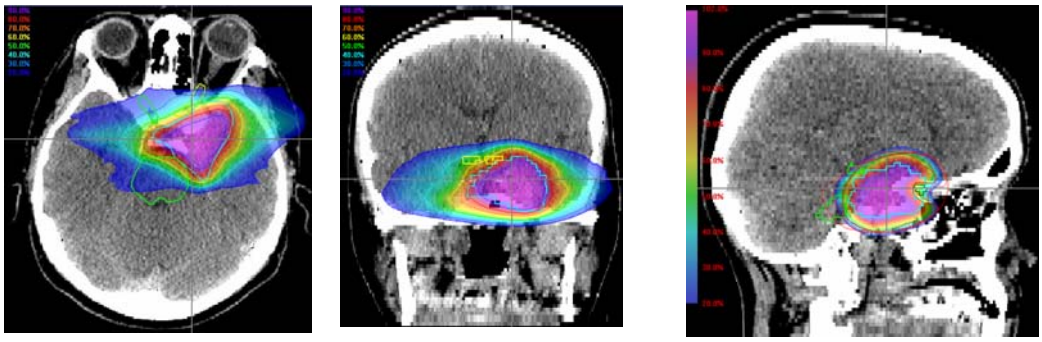


Рис. 5. Суммарное дозное поле при сложении всех одиночных пучков, в данном случае четырех.

При сложении всех одиночных пучков, приходящих с разных направлений, рассчитывается суммарное пространственное дозное распределение (рис. 5). Сечения трехмерных структур облучаемой области и дозного распределения могут быть визуализированы в трех взаимоортогональных проекциях: аксиальной, сагиттальной, коронарной [4, 5].

Для придания конформности дозного распределения протонного пучка изготавливаются в мастерских МТК индивидуальные апертурные коллиматоры и болюсы – рассчитанные программой планирования (рис. 6).

Индивидуальные коллиматоры – устройства, позволяющие сформировать поперечное сечение пучка в соответствии с контуром мишени индивидуально для каждого направления облучения.

Болюсы – устройства, позволяющие формировать заднюю границу дозного поля в соответствии с дистальной границей мишени и являющиеся аналогом замедлителя, но с переменной по поперечному сечению толщиной.

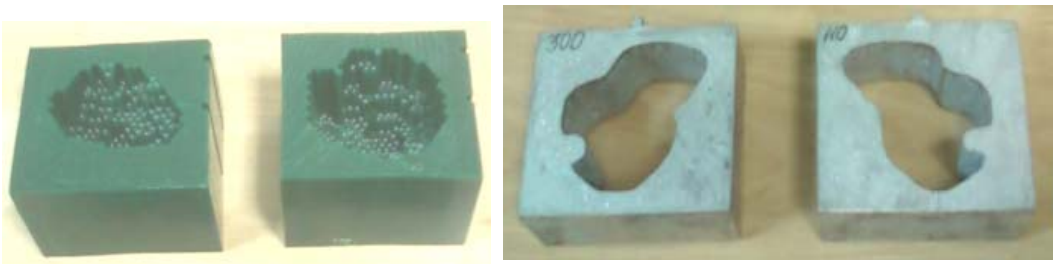


Рис. 6. Индивидуальные болюсы (слева) и коллиматоры (справа).

Для каждого направления облучения, непосредственно перед облучением, изготавливается рентгеновский снимок пациента с помощью трубки, установленной за пациентом на оси пучка. Кроме того, одновременно снимок экспонируется протонным пучком низкой интенсивности. В результате на снимке отчетливо видно положение протонного пучка относительно анатомических структур черепа (рис. 7). Если это положение не совпадает с точностью 1 мм с тем, которое было рассчитано программой планирования, производится коррекция положения кресла относительно пучка. Сразу после этого проводится терапевтическое облучение протонным пучком.

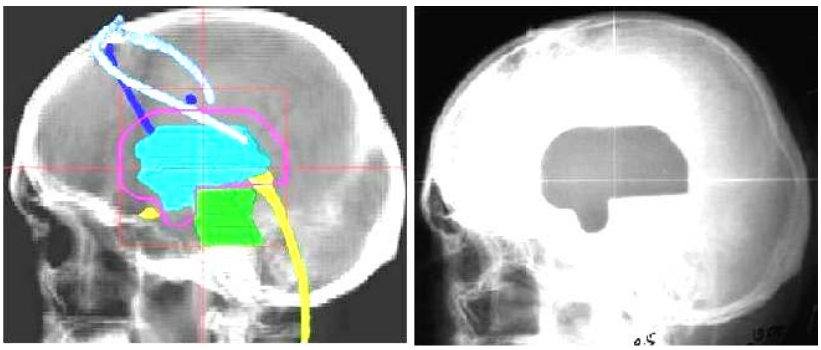


Рис. 7. Верификация плана протонного облучения: слева – цифровая рентгенограмма черепа с направления облучения с проекцией мишени, критических структур и апертуры коллиматора; справа – рентгеновский снимок черепа, сделанный непосредственно перед облучением с одновременной засветкой протонным пучком низкой интенсивности.

Само протонное облучение проводится, как правило, фракционированно, за исключением выходных дней, в течение трех недель (т.н. ускорительный цикл). Каждый день перед началом сеанса облучения в процедурную кабину выводится терапевтический протонный пучок и проводится его тщательная дозиметрия. Измеряются профиль пучка, его глубинно-дозное распределение, мощность дозы. Затем эти параметры контролируются непосредственно во время облучения пациентов.

III. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты клинически и рентгенологически подтвердили, что разработанная техника трехмерного конформного протонного облучения обеспечивает точное подведение дозы к планируемому патологическому объему. На рис. 8 представлен пример плана протонной лучевой терапии внутримозгового радиорезистентного метастаза, а также магнитно-резонансная томография с контрастом до облучения и через 8 месяцев после него. Как можно видеть, наблюдается почти полный регресс новообразования.

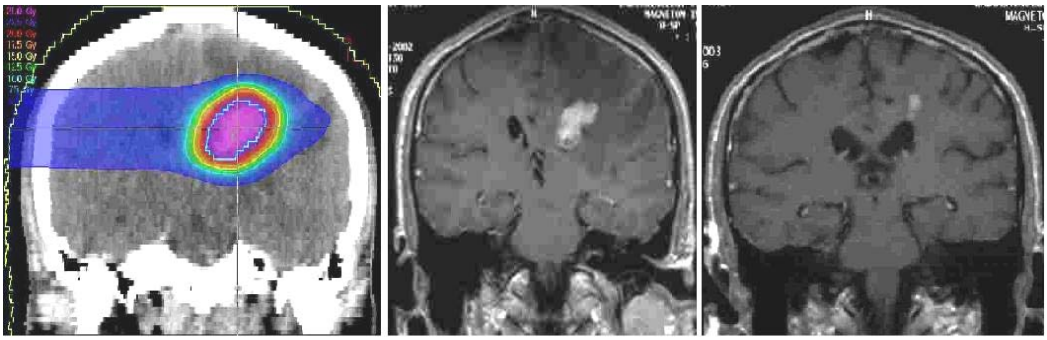


Рис. 8. КТ с планом облучения – дозное распределение представлено цветовой заливкой (слева). МРТ с контрастом во фронтальной плоскости до облучения (в центре); МРТ через 8 месяц после радиохирургии – 90% уменьшение новообразования, регрессия отека, восстановление нормальной формы желудочка (справа).

Начиная с 2000 г. по этой методике было пролечено более 1200 пациентов. Количество первичных пациентов с различными видами заболеваний, прошедшие курс протонной лучевой терапии в МТК ОИЯИ, даны по состоянию на 2017г. [5]:

Опухоли головы и шеи	323
Менингиома	219
Метастазы в мозг	80
Глиома	80
Астроцитома	58
Аденома гипофиза	28
Невринома	24
Другие	396

Дальнейшее использование фазотрона для сеансов протонной терапии видится малоэффективным в связи с его избыточностью по энергии частиц примерно в 3 раза, что приводит к увеличенному потреблению электроэнергии (до 3 МВт). Кроме того, при замедлении протонного пучка с 660 МэВ до 150 МэВ (типичная энергия терапевтического пучка для облучения опухолей головы-шеи) теряется огромная доля частиц.

Сотрудниками Отдела новых ускорителей ЛЯП ОИЯИ был разработан проект нового сверхпроводящего циклотрона SC200 для медицинских целей, который в настоящее время находится в стадии изготовления в Институте физики плазмы Китайской Академии наук в г. Хэфэй, КНР [6]. Предполагается, что данный ускоритель станет базой для создания нового Центра протонной терапии в Дубне,

который будет включать в себя две процедурные кабины, в одной из которых будет реализована методика облучения с использованием широкого горизонтального пучка протонов и терапевтического кресла, а вторую кабину планируется оснастить «гантри» с системой сканирования узким пучком по объему мишени и позиционером для фиксации пациента в положении лежа. Также в новом центре планируется разместить стандартный линейный ускоритель электронов для проведения лучевой терапии и диагностическое оборудование (КТ и МРТ).

В связи с расширяющимся в последние годы строительством и вводом в действие как в России, так и в других странах-участницах ОИЯИ, госпитальных центров протонной терапии, Дубна, учитывая ее богатейший опыт в этой области, могла бы стать кузницей кадров для таких центров.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.В. Агапов, В.Н. Гаевский, И.А. Гулидов, А.В. Иглин, Е.И. Лучин, Г.В. Мицын, А.Г. Молоканов, М.А. Цейтлина, Е.П. Череватенко, С.В. Швидкий, Письма в ЭЧАЯ, **35** (2004).
2. Ю.Г. Будяшов, В.О. Карпунин, П.Е. Колонуто, Г.В. Мицын, А.Г. Молоканов, С.В Швидкий. Система контроля параметров протонного пучка при радиотерапии. Сообщение ОИЯИ Р10-14-194, Дубна, 2014.
3. А.В. Агапов, Г.В. Мицын, С.В. Швидкий, К.Н. Шипулин. Одномерный анализатор дозного поля медицинского протонного пучка в радиотерапии. Сообщение ОИЯИ Р13-2013-27, Дубна, 2013.
4. К.Н. Шипулин, Медицинская физика № 2, 38-43 (2019).
5. А.В. Агапов и др., Медицинская физика № 4, 121-125 (2017).
6. S.V. Gurskiy, G.A. Karamysheva, O.V. Karamyshev, S.A. Kostromin et al., Proceedings of IPAC **2016**, 1262-1264 (2016).