

ОБЪЕДИНЕННЫЙ ИНСТИТУТ ЯДЕРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

19-2004-153

На правах рукописи
УДК 621.386.85

ШВИДКИЙ
Сергей Васильевич

**РАЗРАБОТКА ТЕХНИЧЕСКОГО ОСНАЩЕНИЯ
ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КОНФОРМНОЙ ПРОТОННОЙ
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

Специальность: 01.04.01 — приборы и методы
экспериментальной физики

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Дубна 2004

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем им. В.П. Дзелепова Объединенного института ядерных исследований.

Научный руководитель:
кандидат технических наук

Г.В. Мицын.

Официальные оппоненты:
проф. доктор технических наук
кандидат физико-математических наук

Л.Н. Зайцев
(ЛВЭ ОИЯИ)
Б.В. Низковолос
(Институт мозга человека
РАМН, Санкт-Петербург)

Ведущая организация: Институт теоретической и экспериментальной физики, г. Москва.

Защита диссертации состоится « » _____ 2004 г. в « » часов на заседании диссертационного совета Д 720.001.03 в Объединенном институте ядерных исследований, г. Дубна, Московской области.

Автореферат разослан « » _____ 2004 г.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Объединенного института ядерных исследований.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор физико-математических наук



Ю.А. Батусов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Применение пучков тяжелых заряженных частиц, в частности протонов, в радиотерапии позволяет качественно улучшить пространственные дозные распределения по сравнению с традиционно используемыми для этих целей пучками электронов и γ -квантов.

Однако, их преимущества могут быть реализованы только при условии адекватного планирования и реализации терапевтического облучения, которые гарантируют точное совмещение максимума дозного распределения с опухолевым объемом.

По мнению экспертов Всемирной Организации Здравоохранения, успех лучевой терапии на 25% зависит от компьютерного дозиметрического планирования, на 25% от наличия современной радиотерапевтической аппаратуры и формирующих устройств, и на 50% от медицинских факторов, таких как, вид и стадия заболевания, радиочувствительность опухоли, квалификация врача и т.д.

В вопросе повышения эффективности радиотерапии тяжелыми заряженными частицами техническая составляющая играет огромную роль. Можно выделить несколько задач, без решения которых невозможно добиться достаточно хороших результатов в протонной лучевой терапии. К ним, безусловно, относятся задачи формирования конформного распределения дозы, то есть равномерного облучения мишени максимальной дозой, осуществления контроля за правильностью облучения, создание формирующих пучок устройств, правильное использование пакета программ для планирования облучения, а так же разработка методик корректной верификации рассчитанного пространственного распределения.

Целью работы является разработка, создание и исследование характеристик комплекса аппаратуры и пакета программ для обеспечения точного совмещения дозного максимума терапевтического протонного пучка с опухолевым объемом, а именно:

- Многосекционной системы коллиматоров и замедлителей для лучевой терапии больших, глубоко залегающих локализаций сложной формы.
- Методики и технического оснащения для создания и реализации трехмерного плана облучения.
- Аппаратуры и программного обеспечения, предназначенных для расчета и изготовления замедлителей сложной формы, коллиматоров, гребенчатых фильтров, используемых в сеансах протонной терапии на пучках Фазотрона ЛЯП ОИЯИ.
- Системы измерения и верификации характеристик протонного пучка в процедурной кабине, сформированного для проведения конформного облучения внутричерепных мишеней сложной формы.

Научная новизна и основные положения, выносимые на защиту:

- Разработаны и созданы электронные блоки и программное обеспечение для многосекционной системы коллиматоров и замедлителей для лучевой терапии больших, глубоко залегающих локализаций сложной формы.

- Разработана методика и создана аппаратура для предлучевой подготовки, позволяющая совмещать расположение дозного максимума и облучаемой мишени с точностью ± 1 мм.
- Разработана методика изготовления замедлителей сложной формы (болосов).
- Разработано и создано программное обеспечение для преобразования выходных данных системы планирования и расчета лекалов для изготовления болосов.
- Разработано и создано программное обеспечение для преобразования, интерпретации и введение данных с рентгеновского компьютерного томографа, расположенного в протонной процедурной кабине в трехмерную систему планирования.
- Разработан и создан комплекс аппаратуры и проведены измерения, позволяющие определить количественную оценку радиационной обстановки в процедурной кабине.
- Разработан и создан пакет программ, позволяющий обеспечить проведение конформной лучевой терапии.
- Разработано и создано устройство для регулирования энергии протонного пучка.

Практическая значимость

- Благодаря разработанным методикам и аппаратно-программному оснащению, стало возможным проведение конформной протонной лучевой терапии, при которой точность совмещения дозного распределения с облучаемой мишенью составляет ± 1 мм.
- Реализованы методики и создано программное обеспечение, для создания замедлителей сложной формы – специальных компенсаторов неоднородностей, устанавливаемых непосредственно перед пациентом.
- Разработанное техническое оснащение позволило ускорить процесс предлучевой подготовки и повысить уровень гарантии качества протонной терапии.

Апробация работы.

Основные результаты диссертации докладывались на научно-методических семинарах ЛЯП ОИЯИ, научных семинарах Института ядерной физики (Краков, Польша), Института атомной энергии (Сверк-Варшава, Польша). Международных симпозиумах и конференциях “25th International Symposium Radiation Protection Physics” (Дрезден, Германия 1994), “Radiation Protection Dosimetry” (Париж, Франция 1996), “Particle Therapy Cooperation Group” (Цукуба, Япония 2001), “Annual ESTRO Meeting” (Прага, Чехия 2002), “Интеллектуальный мост Россия-Запад, проблемы, перспективы” (Россия, Дубна, 2002), “Лучевая диагностика и лучевая терапия в клинике XXI века” (Россия, Москва 2002), “Новые технологии в нейрохирургии”, (Россия, Санкт Петербург 2004).

По материалам диссертации опубликовано двенадцать работ.

Структура диссертации и ее объем.

Диссертация состоит из введения, трех глав и заключения и содержит 104 страницы машинописного текста, в том числе 37 рисунков и 3 таблицы. Список цитируемой литературы включает 69 наименований.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цели работы и описывается структура диссертации.

В первой главе диссертации приводится краткий обзор истории развития медицинской радиологии и, в частности, протонной терапии. Представлены биологические основы лучевой терапии, на базе которых разработаны различные методики применения ионизирующего излучения в лечебных целях. Рассмотрены характеристики пучков электронов, протонов, нейтронов и пи-мезонов с точки зрения применения их для лучевой терапии. Приведен краткий обзор схем формирования терапевтических пучков, а так же показана тенденция развития радиотерапии в области применения для этих целей пучков заряженных частиц.

Прохождение ионизирующего излучения через вещество, представляет собой сложный процесс, при котором происходит поглощение энергии излучения и ее перераспределение в поглощающем веществе. Радиобиологические характеристики излучения зависят от многих параметров, но в первую очередь, от плотности ионизации на пути кванта или частицы и ее распределения вдоль трека.

В самом общем виде действие ионизирующих излучений на ткани проходит несколько фаз: ионизация молекул, радиационно-химические изменения внутри и внеклеточные, которые и приводят к биологическому эффекту повреждающего действия излучения на клетки. Принято считать, что радиационная гибель клеток, прежде всего, связана с поражением ДНК - ядра, дезоксирибонуклеопротеидов и ДНК - мембранного комплекса, грубыми нарушениями в свойствах белков, цитоплазмы, ферментов. Облучение приводит к разрыву молекул ДНК. Разделяют одиночные разрывы, когда связь между отдельными атомами нарушается в одной из нитей двухнитевой молекулы ДНК, и двойные, когда разрыв происходит сразу в двух ее цепях, что приводит к распаду молекулы. При любом разрыве нарушается считывание информации с молекулы ДНК и пространственная структура хроматина. Одиночные разрывы не вызывают поломки молекул ДНК, так как ее кусочки прочно удерживаются на своем месте водородными связями с противоположной нитью ДНК и, кроме того, вся структура довольно хорошо восстанавливается мощной системой репарации. С увеличением дозы излучения увеличивается вероятность переходов одиночных разрывов в двойные, особенно при использовании плотно ионизирующего излучения.

Помимо структурных нарушений ДНК, в облученной клетке нарушаются процессы регуляции, а также функционирование многочисленных внутриклеточных мембран, на которых осуществляются сложные процессы клеточного метаболизма.

Все органы и ткани человека чувствительны к ионизирующему излучению, но чувствительность их неодинакова. Наиболее чувствительны к облучению кроветворная ткань, кишечник, половые железы, менее - фиброзная ткань, паренхима внутренних органов, костные структуры, мышцы.

Чувствительность любой опухоли к излучению зависит от специфических особенностей составляющих ее клеток, и в первую очередь, от радиочувствительности ткани, из которой опухоль произошла. Гистологическое строение опухоли является ориентировочным признаком прогнозирования радиочувствительности, на которую влияет характер роста опухоли, размер и длительность существования.

Радиочувствительность клеток в разные стадии клеточного цикла также неодинакова. Наиболее высокой чувствительностью обладают клетки в фазе митоза. Наибольшей резистентностью - в фазе синтеза. Наиболее радиочувствительные опухоли характеризуются высоким темпом клеточного деления. Более устойчивы к лучевому воздействию крупные, длительно существующие опухоли с большим числом устойчивых к облучению аноксических клеток.

Лучевая терапия в настоящее время является широко распространенным методом лечения онкологических больных.

Наиболее широко в лучевой терапии применяется радионуклидная дистанционная γ - терапия. В мире количество установок с использованием естественных радиоактивных источников составляет десятки тысяч. На этих установках проходят курс лечения сотни тысяч онкологических больных ежегодно. В дистанционной терапии в качестве источников гамма лучей используются такие радионуклиды как ^{226}Ra , ^{137}Cs , ^{60}Co . Однако из всех источников самым подходящим для лучевой терапии оказался ^{60}Co , при распаде которого образуется два фотона с энергией 1.17 и 1.33 МэВ. Его преимуществом перед радиевым и цезиевым источниками является, прежде всего, возможность получать более высокую удельную активность (кюри/грамм), а также высокая средняя энергия фотонов.

Большое распространение в мире получила терапия высокоэнергетичными фотонами и пучками электронов. Однако для большого числа локализаций опухоли оказывается невозможным подвести к ней дозу, достаточную для полной ее стерилизации, так как при этом поражаются окружающие здоровые ткани.

При использовании γ - излучения, доза от которого в зависимости от глубины уменьшается экспоненциально, здоровые ткани, расположенные перед опухолью, облучаются большей дозой, облучаются также и ткани, расположенные за опухолью. При энергии фотонов 18 – 35 МэВ максимум ионизации приходится на глубину 3-6 см. Очевидно, одним из главных недостатков данного вида излучения является медленный спад дозы с глубиной проникновения, что отчетливо видно на рисунке 1.

Глубинные распределения дозы от электронных пучков характеризуются спадом на определенной глубине, что позволяет уменьшить дозу облучения здоровых тканей, расположенных за опухолью, однако с увеличением энергии и, соответственно, глубины проникновения пучка, крутизна спада дозы уменьшается (Рис. 1). Кроме того, из-за кулоновского рассеяния электронов происходит сильное увеличение поперечного сечения пучка в глубинной части дозного поля.

Наиболее часто для лучевой терапии используются электроны с энергиями от 4 до 20 МэВ. Они имеют среднюю длину свободного пробега 2-7 см. Распределение дозы таких пучков, достигнув максимума, спадает существенно быстрее, чем доза γ -квантов, что позволяет избежать облучения глубже расположенных здоровых тканей. Электроны используют в тех случаях, когда проникновение луча в ткань должно быть ограничено несколькими сантиметрами, менее 5 см. Пучки ускоренных электронов применяются при лечении неглубоко залегающих опухолей рака кожи и губ, при облучении грудной клетки, при раке груди.

Пучки тяжелых заряженных частиц имеют ряд важных преимуществ по сравнению с пучками электронов и γ -излучением, обусловленных особенностями физического и биологического взаимодействия этих частиц с тканью.

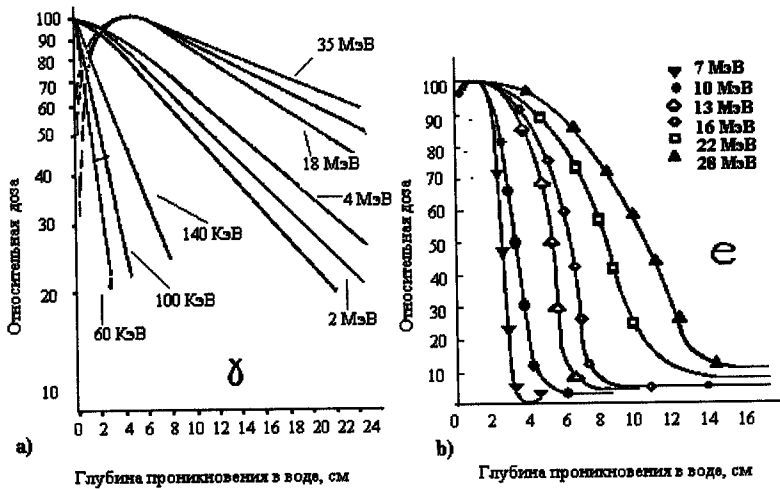


Рис. 1. а) Глубинно дозное распределение от источников гамма лучей с энергиями от 60 КэВ до 35 МэВ. б) Глубинно дозное распределения от электронных пучков с энергиями от 7 до 28 МэВ.

Основное преимущество пучков тяжелых заряженных частиц для лучевой терапии - существенно лучше по сравнению с γ -излучением и электронными пучками пространственное дозное распределение (рис. 2). Пучки тяжелых заряженных частиц образуют максимум в глубинном дозном распределении (пик Брэгга) вблизи конца пробега частиц. Если этот максимум совместить с облучаемой мишенью, то при ее облучении ткани, расположенные на пути пучка перед мишенью, получают дозу меньшую, чем облучаемая мишень. Облучение тканей, расположенных за мишенью, полностью исключается. Глубина расположения пика Брэгга зависит от энергии частиц и может легко регулироваться, таким образом, пучки тяжелых заряженных частиц высоких энергий позволяют значительно улучшить глубинно-дозное распределение. Это связано с тем, что в отличие от электронно-фотонного излучения пучки тяжелых заряженных частиц гораздо слабее рассеиваются в ткани по мере проникновения в глубь тела. Они имеют хорошо определенный пробег, линейные передачи энергии (ЛПЭ) таких частиц возрастают с глубиной проникновения, образуя в конце пробега пик Брэгга.

В настоящий момент лучевая терапия с использованием тяжелых ядерных частиц, является бурно развивающейся отраслью. Если посмотреть статистику, то с 1990 по 2003 в мире была начата эксплуатация девятнадцати центров для адронной терапии: 7 в Европе, 6 в Японии, 5 в Северной Америке и 1 в Южной Африке. На пятнадцать из них облучение опухолей проводится при помощи протонов, на трех ^{12}C и на одном – протонов и ^{12}C .

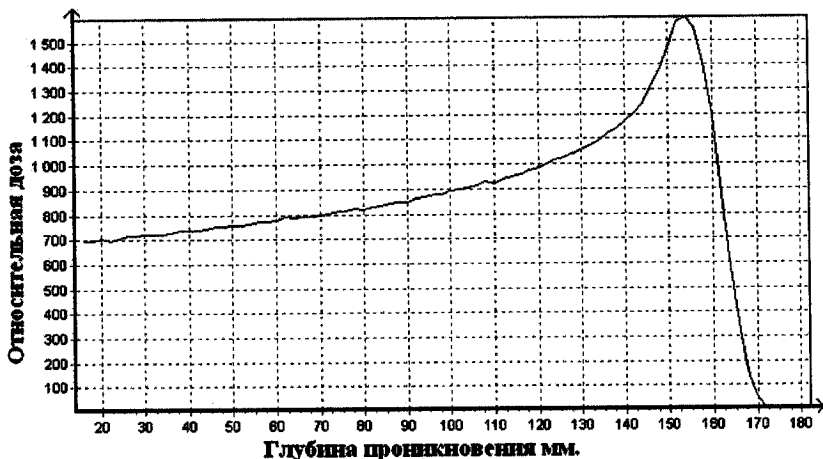


Рис. 2. Глубинно - дозное распределение протонного пучка с энергией 155МэВ.

Медико-технический комплекс ЛЯП ОИЯИ включает в себя несколько процедурных кабин, которые оснащены специализированным оборудованием для проведения медико-биологических и клинических исследований. Четыре кабины (№ 1,2,3,7) предназначены для протонной терапии. Базовая из них, кабина №1 предназначенная для проведения сеансов протонной терапии в области головы, шеи и грудной клетки.

В кабину номер 4 выведен пучок отрицательных π - мезонов с перестраиваемой энергией, в пределах 30-80 МэВ. В этой кабине проведены только предварительные физико-технические эксперименты.

В процедурную кабину номер 5 выведен терапевтический нейтронный пучок, который может быть использован для лучевой терапии больших, гипоксичных опухолей, как самостоятельно, так и в комбинации с протонами. В эту же кабину выведен широкий протонный пучок с энергией 250МэВ.

Применение нейтронов в лучевой терапии обусловлено тем, что пучки нейтронов характеризуются высоким значением ЛПЭ. Это дает основание, в некоторых случаях, на повышение эффективности лечения злокачественных опухолей с низкой радиочувствительностью. Гипоксические клетки и некоторые клетки, находящиеся в особых стадиях клеточного цикла, относительно резистентны к традиционному (электронно-фотонному) облучению и эту резистентность можно преодолеть или уменьшить, если применять частицы с высокой ЛПЭ, такие как нейтроны. И хотя нейтроны не имеют преимуществ в глубинно-дозном распределении, но благодаря высокому значению ЛПЭ могут давать лучшие клинические результаты.

Глубинно дозное распределение нейтронного пучка в пятой кабине, получаемого при соударении протонов с энергией 660 МэВ с бериллиевой мишенью толщиной 36 см, показано на рисунке 3.

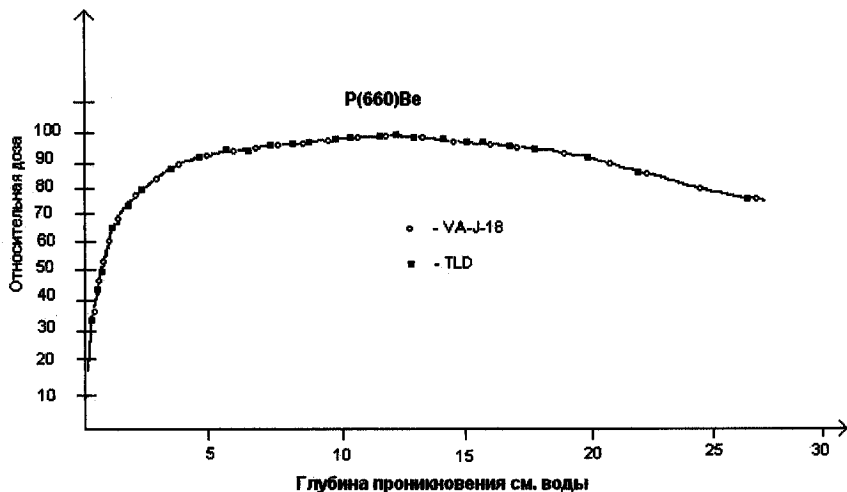


Рис. 3. Глубинно-дозное распределение нейтронного пучка со средней энергией 350 МэВ.

Стратегия Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ по развитию имеющегося Медико–технического комплекса направлена на разработку и совершенствование новых методик и аппаратуры для лучевого лечения и диагностики онкологических больных. Постепенное, поэтапное расширение круга локализаций, доступных для облучения на медицинских пучках фазотрона ЛЯП ОИЯИ, а также увеличение пропускной способности Медико – технического комплекса и радиологического отделения МСЧ №9, созданного в Дубне в декабре 1999 года.

Вторая глава диссертации посвящена процедурной кабине №5 и техническому оснащению, специально разработанному для применения в радиотерапии.

Подробно описана конструкция многоленесткового коллиматора и замедлителя, а также разработанные и созданные непосредственно диссертантом электронные блоки и программное обеспечение для управления устройством и измерения глубинно - дозного распределения в процедурной кабине. Представлены результаты фантомных измерений и апробации работы всего комплекса аппаратуры для проведения симультанного сканирования.

В процедурную кабину №5 выведен терапевтический нейтронный пучок, который может быть использован для лучевой терапии больших, гипоксичных опухолей, - как самостоятельно, так и в комбинации с протонами.

В эту же кабину выведен широкий протонный пучок с энергией 250 МэВ, на котором можно проводить симультанное многопольно–сканирующее облучение больших глубоко залегающих опухолей сложной формы.

Для каждого из пучков, протонного и нейтронного, используется свой стенд для облучения пациентов в положении сидя (рис. 4).

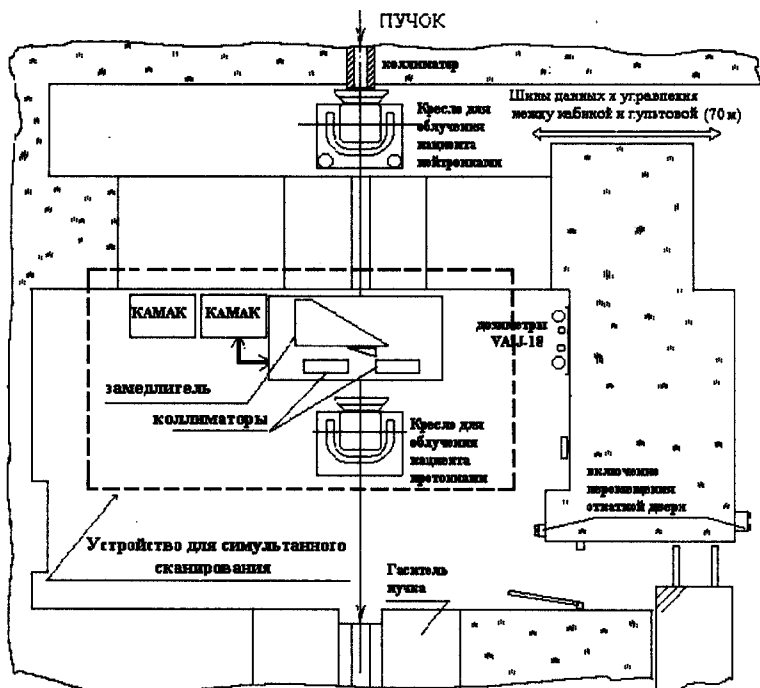


Рис. 4. Расположение оборудования, в частности устройства для симульного сканирования в процедурной кабине №5.

Планируемое облучение протонами будет проводиться с помощью методики симульного сканирования, когда широкий протонный пучок разделен по вертикали на 14 отдельных слоев, каждый из которых формируется своими независимыми коллиматором и замедлителем переменной толщины. Горизонтальные слои стыкуются по вертикали так, что полная максимальная высота облучения мишени составляет 21 см. Для реализации данной методики было создано устройство для симульного сканирования и разработан целый комплекс электронных блоков, а также специализированное программное обеспечение, благодаря которому производится управление всей системой.

В состав системы входят: а) многосекционный замедлитель, б) многосекционный коллиматор, в) система электронных блоков, предназначенных для управления многосекционным замедлителем и коллиматором, расположенных в процедурной кабине, г) система электронных блоков расположенных в пультавой, д) программное обеспечение, посредством которого ведется управление, контроль положения и верификация текущего состояния системы с заданным планом проведения сеанса облучения.

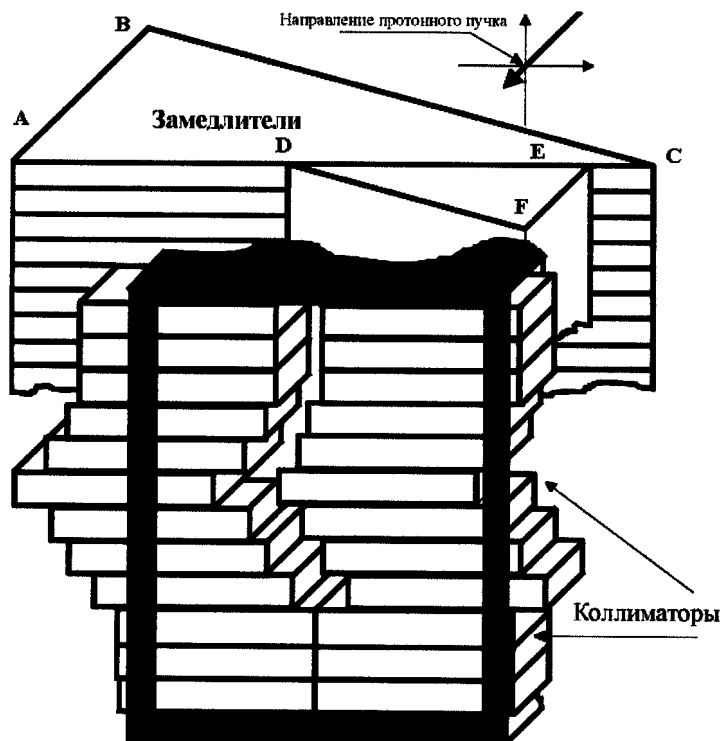


Рис. 5. Многосекционный замедлитель и коллиматор.

Многосекционный замедлитель, (рис. 5) предназначен для управляемого с помощью ЭВМ независимого изменения энергетических характеристик протонного пучка, путем изменения толщины тормозящего материала в каждом горизонтальном уровне на пути протонного пучка. Принцип действия многосекционного замедлителя основан на способности протонов изменять свои энергетические характеристики в зависимости от толщины тормозящего материала, расположенного на пути пучка. В качестве тормозящего материала используется органическое стекло.

Многосекционный коллиматор, (рис. 5) представляет собой набор стальных шторок, высотой 15 мм и толщиной 80 мм. Каждая секция коллиматора состоит из двух шторок, расположенных по обе стороны от вертикальной оси симметрии исходного протонного пучка и имеющих независимый привод. Число пар шторок соответствует числу секций коллиматора и равняется 14.

Схема управления устройством предназначена для приема, передачи и обработки кодовых посылок, поступающих от персонального компьютера, и дальнейшего преобразования их в соответствующие пространственные положения элементов секционного замедлителя и секционного коллиматора с помощью индивидуальных для каждой секции автоматизированных следящих электроприводов. Система управления содержит 12 блоков в стандарте Камак, шесть из которых специально разработаны для устройства симультанного сканирования. Элементы коллиматора и замедлителя приводятся в движение с помощью двигателей

постоянного тока. Общее их количество - 28 для коллиматоров, и 14 двигателей для замедлителей переменной толщины. В качестве датчиков положения используются прецизионные линейные потенциометры СП5-21-А-1-10 - 0.5%, механически жестко соединенные с соответствующими секциями через редуктор.

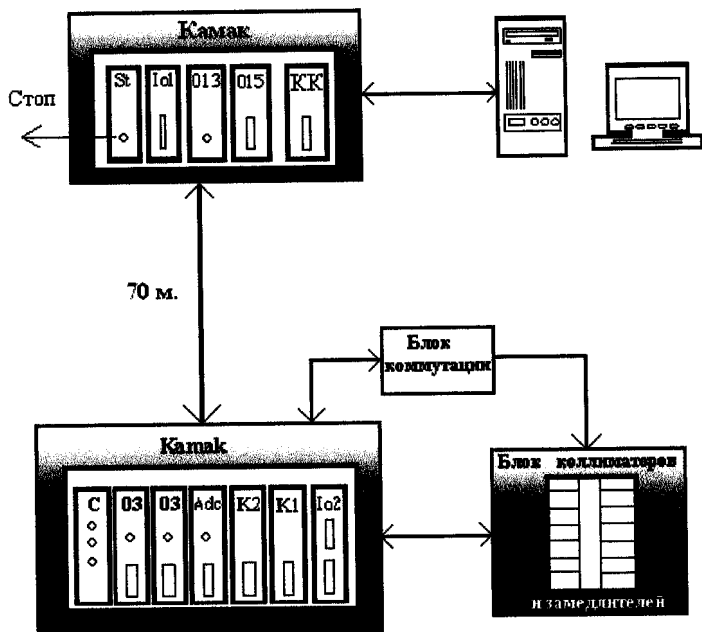


Рис. 6. Блок – схема системы управления.

На рисунке 6 показана блок схема электроники управления устройством симультанного сканирования, где:

- K1 - контроллер прямого перемещения для коллиматоров;
- K2 – контроллер прямого перемещения для замедлителей;
- C – блок коммутации и преобразования сигналов;
- Io1 – блок приемо-передатчиков пультной кабины;
- Io2 - блок приемо-передатчиков процедурной кабины;
- St – блок отключения ускорителя;
- KK- контроллер крейта для персонального компьютера КК012;
- 03 – коммутатор аналоговых сигналов КА003;
- Adc – преобразователь амплитуда – код КА007;
- 013 – счетчик с установкой экспозиции КС013;
- 015 – регистр ввода-вывода КИ015;

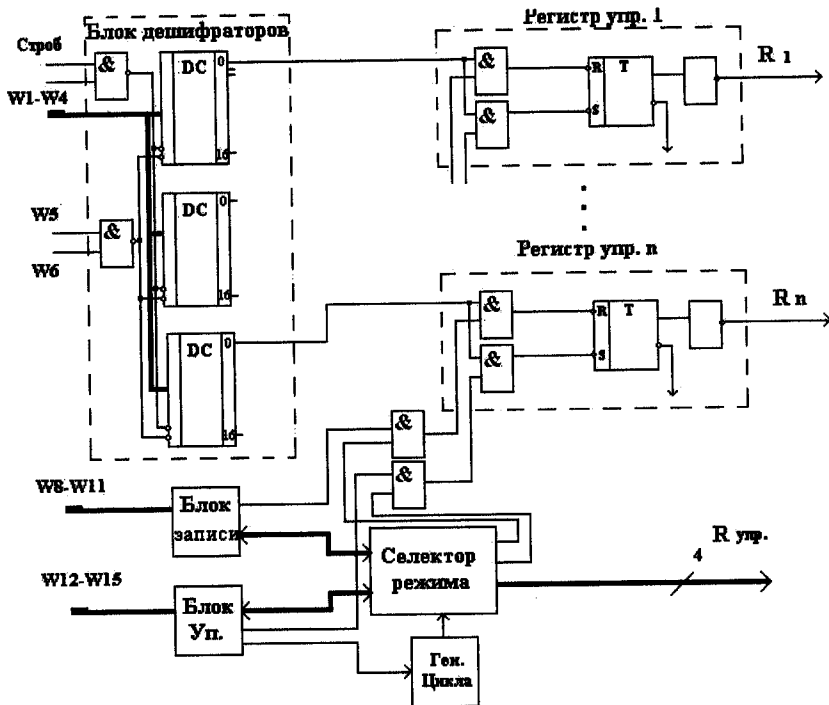


Рис. 7. Блок схема контроллера прямого перемещения.

Для преобразования цифрового кода с персонального компьютера во временные и пространственные интервалы перемещения механической системы были разработаны контроллеры прямого перемещения (K1 и K2), которые установлены непосредственно в кабине №5.

Контроллер представляет собой двойной блок в стандарте Камак, выполненный на базе микросхем TTL серии K155, K555, K531 и KP1533. Он предназначен для координации работы всех электронных блоков, задействованных в системе, и преобразования входных данных в управляющие импульсы, которые дают сигналы на включение и выключение блока коммутации двигателей. Блок схема контроллера показана на рисунке 7.

Блок коммутации и преобразования сигналов (рис. 8) позволяет направлять синхрипульсы на электронные схемы, которые задействованы в процессе счета информации с датчиков положения. Кроме того, блок формирует управляющие сигналы, позволяющие корректно проводить чтение либо запись информации с электронных блоков, расположенных в процедурной кабине.

Разработанная система управления, используя всего один блок АЦП, позволяет контролировать положение всех 28 шторок коллиматора и 14 пластин замедлителя.

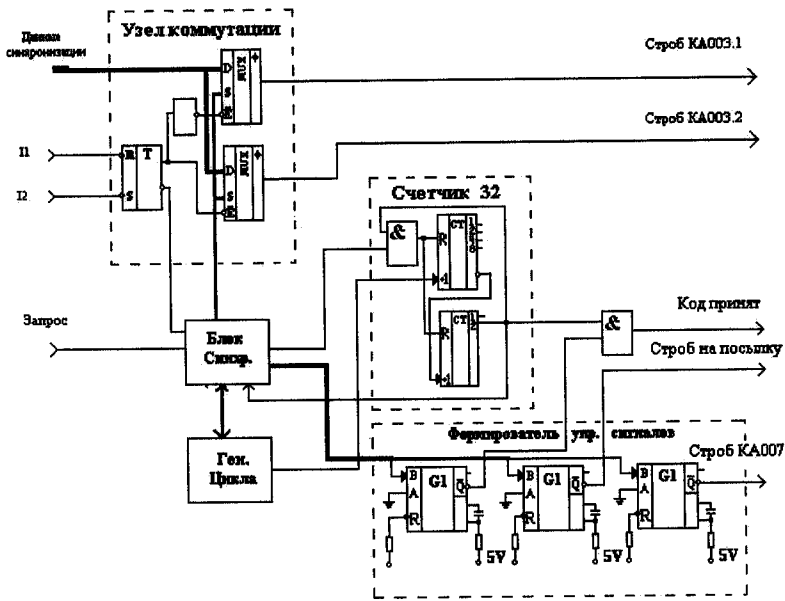


Рис. 8. Блок схема преобразователя синхро - импульсов "С".

Полный контроль положения всех подвижных элементов возможен благодаря тому, что на программно-аппаратном уровне осуществляется сканирование датчиков положения, оценка координат и коррекция согласно заданной программе. Разработанные электронные блоки позволяют осуществлять процесс управления устройством для симультанного сканирования. Данные с персонального компьютера, посредством контроллера крейта КК012 через регистр ввода-вывода КИ015 и блок приемо-передатчиков в пультовой Io1, передаются управляющим блокам, расположенным в процедурной кабине. После приема кодовых посылок блоком приемо-передатчиков Io2, формируются схемой коммутации "С" все стробирующие сигналы, которые под управлением контроллера прямого перемещения K1 и K2 направляются в коммутатор аналоговых сигналов КА003 и в блок преобразователя амплитуда-код КА007. Запускается цикл сканирования данных с датчиков положения. Вся информация о состоянии подвижных элементов системы обрабатывается контроллером K1 и K2 и посылается с помощью блоков Io2, Io1, КИ015 в персональный компьютер, который согласно плану формирования дозного распределения вычисляет коррекцию положения и дает команды на установку новых значений всех элементов. Электронные блоки комплекса работают таким образом, что постоянно опрашивают датчики устройства для симультанного сканирования и на базе полученных данных производят коррекцию и установку нового положения согласно плана облучения. Используя разработанные электронные блоки, система позволяет формировать глубину – дозное распределение с заданной плоской вершиной, а также формировать, благодаря много лепестковому коллиматору, сложный профиль протонного пучка.

Программное обеспечение, созданное для устройства симультанного сканирования, позволяет контролировать положение всех коллиматоров и замедлителей переменной толщины, подавать управляющие коды на перемещение подвижных частей системы, контролировать отпуск дозы с помощью мониторинговой ионизационной камеры, делать графическую интерпретацию и предварительный математический анализ распределения дозы. Программное обеспечение можно разбить на два класса. Одно работает непосредственно в режиме on-line: производит управление, контроль всей системы и запись данных в файл.

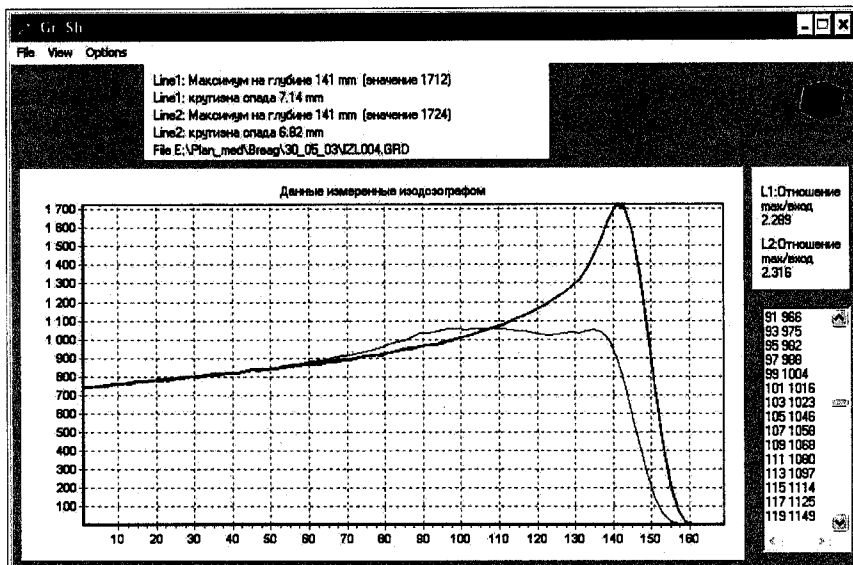


Рис. 9. Рабочее окно программы.

Второй класс программного обеспечения предназначен для получения более детальной информации об измеренных данных. Программа позволяет проводить первичный математический анализ, такой как расчет крутизны спада за пиком Брэгга, боковых градиентов протонного пучка, соотношения максимальной дозы к входной дозе. Программа делает графическую интерпретацию и масштабирование данных, наложение целого ряда распределений в одном масштабе, что позволяет проводить сравнительный анализ распределения дозы. Программное обеспечение создано в среде программирования Delphi и называется Breg_Gl.exe. Рабочее окно программы показано на рисунке 9.

Измерения глубинно-дозного распределения протонного пучка, прошедшего сквозь устройство для симультанного сканирования, были проведены с помощью изодозографа.

Пучок с энергией 250 МэВ формировался в процедурной кабине №5. Был измерен набор кривых Брэгга для отдельных составляющих пучка протонов, пропускаемых через систему замедлителей и коллиматорную систему устройства, управляемого от персонального компьютера. Из полученного набора кривых Брэгга, (рис.10), было сформировано глубинно-дозное распределение с модифицированной

формой кривой и плоской вершиной протяженностью 40 мм. Данные измерялись с помощью миниатюрного детектора из кремния.

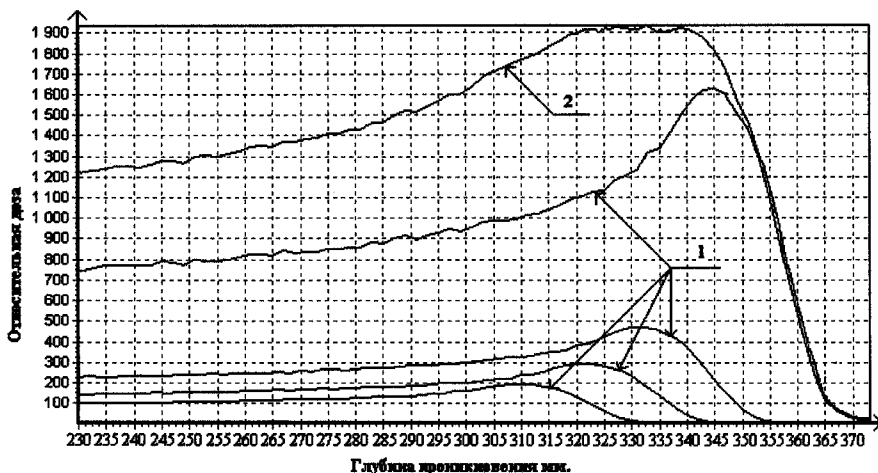


Рис. 10. Под номером 1 показано семейство кривых Брэгга протонного пучка, которые сформированы устройством simultанного сканирования, номер 2 - модифицированная кривая Брэгга.

Третья глава посвящена описанию разработанной методики подготовки и проведения сеансов конформной протонной терапии. Подробно рассмотрены разработанные программно – аппаратные средства, позволяющие рассчитывать и создавать формирующие устройства для сеансов лучевой терапии. Рассмотрено оборудование и разработанный к нему пакет программ для измерения и контроля глубинно-дозного распределения протонного пучка, а также интерпретации и внедрения в трехмерную систему планирования томографических плотностных срезов. Представлена методика и результаты дозиметрических измерений в процедурной кабине №1. Дается статистика количества больных прошедших курс радиотерапии и некоторые медицинские результаты, показывающие уменьшение очага поражения после курса лечения.

Для определения количественной оценки радиационной обстановки в процедурной кабине №1 был проведен эксперимент, целью которого ставилось непосредственное измерение мощности ambientной эквивалентной дозы при облучении фантома протонами с энергией 200 МэВ.

В качестве детектора при измерении ambientной дозы использовалась рекомбинационная камера REM-2 фирмы POLOND, а в качестве измерительного прибора - разработанный диссертантом электрометр на базе операционных усилителей Philbrick – 1702.

К поляризующим электродам рекомбинационной камеры прикладывалось поочередно напряжение $U_S=1200В$, практически обеспечивающее режим насыщения, и напряжение $U_R=41В$, обеспечивающее режим локальной рекомбинации ионов, при котором эффективность собирания ионов в камере, облучаемой гамма – излучением, составляла 95.5%. В этом режиме коэффициент

качества излучения является однозначной функцией эффективности собирания ионов.

Мощность поглощенной дозы в фантоме в пике Брэгга, измерялась с помощью стандартной аппаратуры - дозиметра VA-J-18 и камеры VA-K-253, используемых при радиотерапии.

Мощность ambientной поглощенной дозы определялась как

$$D^*(10) = ki(U_S),$$

Где $i(U_S) = C(\Delta U / \Delta t) S$ – ток рекомбинационной камеры в режиме насыщения, $k = 360$ мкКл/Гр – чувствительность камеры, определенная посредством градуировки в поле стандартного источника гамма-излучения ^{137}Cs .

Мощность ambientной эквивалентной дозы определяется как произведение мощности ambientной поглощенной дозы и рекомбинационного параметра качества.

Рекомбинационный параметр качества определяется по формуле:

$$Q_R = \left(\frac{1}{1 - f_\gamma(U_R)} \right) \left[1 - \frac{(\Delta U / M)_R}{(\Delta U / M)_S} \right],$$

где $f_\gamma = 0.955$, $(\Delta U / \Delta M)_R$, $(\Delta U / \Delta M)_S$ – отношение показаний электрометра к показаниям монитора, соответственно в режиме рекомбинации и в режиме насыщения.

Полученные результаты представлены в таблице №1. Во время измерений мощность поглощенной дозы в пике Брэгга изменялась в пределах $1.25 \div 1.44$ Гр/мин.

Погрешность измерений ambientной поглощенной дозы оценивается в $\pm 15\%$, ambientной эквивалентной дозы – в пределах $\pm 30\%$.

Таблица 1.

Точка	D*(10) мГр/ч	Q _R	H*(10) мЗв/ч	Положение точки	
				Расстояние от центра фантома, см	Угол от оси пучка градус.
A1	0.83	3.5	2.9	50	0
A2	0.36	3.5	1.26	100	0
A3	0.15	4.0	0.6	230	0
A4	0.97	2.9	2.8	100	90
A5	0.87	3.9	3.4	100	135

Трехмерная конформная лучевая терапия невозможна без компьютерного моделирования облучения. В результате сотрудничества с первым в мире

госпитальным центром протонной терапии в г. Лома - Линда, Калифорния, США, разработанная в этом центре трехмерная компьютерная система планирования протонного облучения "TPN" была адаптирована для использования в сеансах терапии, проводимых в ЛЯП ОИЯИ. После серии дозиметрических экспериментов, верифицирующих алгоритм расчета дозы, система используется в клинической практике в Медико-техническом комплексе. Для успешного применения системы "TPN" было создано специализированное автономное программное обеспечение, позволяющее корректно и правильно работать с оборудованием которое используется в сеансах лучевой терапии.

Очень важный этап предлучевой подготовки - создание индивидуальных формирующих устройств, таких как коллиматоры, которые определяют форму пучка в поперечном сечении. Коллиматор изготавливается из легкоплавкого материала – сплава Вуда, который состоит из Bi (50%), Pb (25%), Sn (12,5%) и Cd (12,5%).

При прохождении пучка протонов через ткани пациента на его пути встречаются различные неоднородности: сосуды, полости, кости и другие. При этом искажается фронт пучка, а также равномерность распределения дозы. Способ борьбы с этим эффектом является использование боллуса – специального компенсатора неоднородностей, устанавливаемого непосредственно перед пациентом. На рисунке 11 показана объемная модель замедлителя переменной толщины.

Благодаря разработанному программному обеспечению, стало возможным рассчитать и изготовить замедлитель сложной формы, используя данные из системы планирования "TPN".

Профиль боллуса, угол 0 мишень № 2

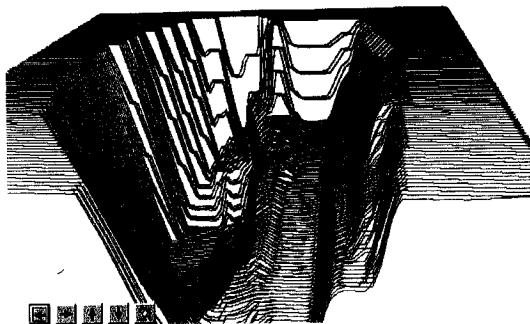


Рис. 11. Объемная модель замедлителя сложной формы – боллуса.

В Медико – техническом комплексе разработана оригинальная методика расчета и изготовления боллусов. Ключевым звеном в этой методике является разработанная программа Sbol_usa.exe, позволяющая делать следующие процедуры:

- Конвертировать выходные данные с программного пакета "TPN" в матричную форму для дальнейшего использования.
- Интерпретировать преобразованные значения и рассчитывать толщину замедлителя сложной формы.

- Разбивать в зависимости от типа болуса на заданное количество плоскостных двумерных срезов.
- Строить в реальном масштабе двумерный план каждого плоскостного среза для дальнейшего вывода информации на печатающее устройство.
- Строить трехмерное изображение рассчитанного болуса.
- Сохранять рассчитанную матрицу толщин замедлителя как в текстовом виде, так и в графических форматах jpg, bmp.

Программное обеспечение для расчета и производства болусов написано в среде программирования Delphi.

Неотъемлемой процедурой при подготовке к сеансам протонной терапии является измерение томографических срезов их реконструкция, интерпретация и внедрение в систему планирования для дальнейшего расчета плана облучения. Для этих процедур разработано специальное программное обеспечение, стартовый файл medd.exe, выполняющее разнообразные функции преобразования.

Программа medd.exe также написана в среде программирования Delphi, она позволяет визуализировать матрицу плотностных распределений разных форматов. Программное обеспечение разрешает задавать любые границы окна плотности томографического изображения, тем самым, позволяя более детально исследовать те или иные области измеренного плотностного распределения. Кроме общепринятых процедур увеличения, ротации и сохранения в стандартных графических форматах bmp, jpeg, программа выполняет ряд математических функций, благодаря которым можно получить дополнительную информацию об исследуемом объекте.

Для построения гладкой поверхности по набору заданных точек, то есть по информации с рентгеновского компьютерного томографа, применяется метод “В – сплайн”. Математические соотношения, используемые для реализации “В – сплайн” кривых или плоскостей представляют из себя полиномы третьей степени в параметрической форме:

$$X = A_3t^3 + A_2t^2 + A_1t + A_0 \quad Y = B_3t^3 + B_2t^2 + B_1t + B_0$$

В каждом сегменте кривой между точками i и $i+1$ переменная t изменяется от 0 до 1. Коэффициенты A и B вычисляются по следующим формулам:

$$A_3 = (-x_{i-1} + 3x_i - x_{i+1} + x_{i+2})/6 \quad A_2 = (x_{i-1} - 2x_i + x_{i+1})/2$$

$$A_1 = (-x_{i-1} + x_{i+1})/2 \quad A_0 = (x_{i-1} + 4x_i + x_{i+1})/6$$

$$B_3 = (-y_{i-1} + 3y_i - y_{i+1} + y_{i+2})/6 \quad B_2 = (y_{i-1} - 2y_i + y_{i+1})/2$$

$$B_1 = (-y_{i-1} + y_{i+1})/2 \quad B_0 = (y_{i-1} + 4y_i + y_{i+1})/6$$

Обязательная процедура, измерение томографических распределений в области предполагаемой локализации опухоли имеет еще одну особенность, связанную с конкретным оборудованием, применяемым в процедурной кабине №1. Установленный в кабине рентгеновский компьютерный томограф для топографии, совмещенный с терапевтическим креслом, не обладает высокой разрешающей способностью – 3 мм пространственное разрешение и 3 % разрешение по плотности. Поэтому для сложных локализаций, особенно в области головы, как правило, применяется промышленный томограф, который имеется во многих медицинских центрах Москвы и других крупных городах. Однако при определенных заболеваниях, в частности, если очаг поражения расположен в области грудной клетки, имеющийся рентгеновский компьютерный томограф просто не заменим, так

как томография проводится в том же положении, сидя, что и облучение пациента, а все стандартные томографы производят измерение в положении лежа.

После реконструкции изображений с различных компьютерных рентгеновских томографов стоит задача преобразования и внедрения полученных томограм в трехмерную систему планирования "ТРН". Для этих целей разработано специализированное программное обеспечение, которое позволяет выполнять следующие задачи:

- Преобразовывать матрицу данных томограм из размера 256x256 в формат 512x512.
- Создавать промежуточные слои изображения используя разные математические алгоритмы.
- Формировать структуру заголовка каждого томографического среза, учитывая его объемное расположение, входные и выходные параметры: ширину пикселя, шаг аппроксимации и т.д.
- Визуализировать сформированное томографическое распределение.
- Сохранять матрицу изображения в стандартных графических форматах.

Рабочее окно разработанного программного обеспечения для реализации плана конформного протонного облучения показано на рисунке 12.

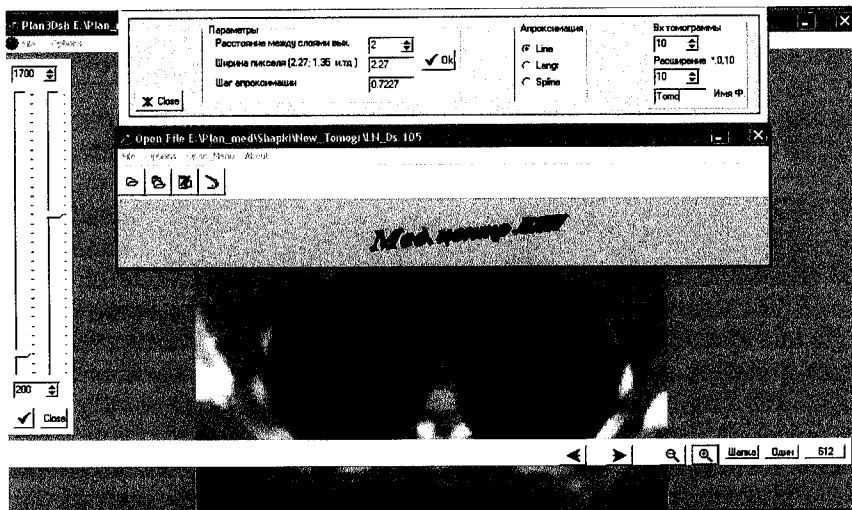


Рис. 12. Рабочее окно программного пакета Pre_sh.

Протонная терапия немыслима без хорошо отлаженной системы измерений параметров сформированного пучка. Требования, предъявляемые к медицинским протонным пучкам, хорошо известны и регламентированы. В процедурной кабине положение пучка должно быть постоянно с точностью ± 1 мм. Энергия протонов достаточная для формирования нужного глубинно - дозного распределения для большинства локализаций лежит в диапазоне 70 – 250 МэВ, что соответствует глубине пробега 3–40 см в воде.

Для ускорения этапа прелучевой подготовки, а именно, измерения глубинно – дозного распределения было разработано и создано устройство для регулирования энергии протонного пучка при радиотерапии.

Конструкция замедлителя переменной толщины, представленного на рисунке 13, представляет собой два клина, выполненные из оргстекла: большой и малый, имеющие в сечении прямоугольный треугольник. Малый клин и большой клин обращены друг к другу гранями, которые соответствуют большим катетам треугольников, с зазором не превышающим 2 мм.

Для устройства регулировки энергии протонного пучка было специально разработано программное обеспечение, которое в режиме on-line производит управление, контроль всей системы и измерение данных.

После проведения всей предлучевой подготовки, создания и установки формирующих устройств и проверки всей геометрии процесса можно гарантировать правильность физико-технических параметров лучевой терапии. Это подтверждают и результаты измерений, которые проводились с использованием фантома.

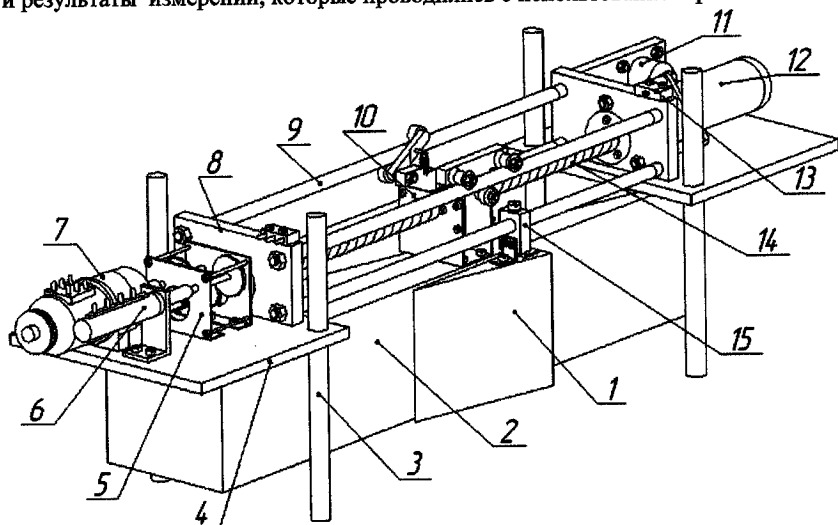


Рис. 13. Конструкция замедлителя переменной толщины где: 1-малый клин; 2-большой клин; 3- стойка; 4- несущая платформа; 5- редуктор; 6- гелипот; 7- фазовращатель; 8- боковина; 9- направляющие; 10- каретка; 11- разъемы; 12- шаговый двигатель; 13- микровыключатель; 14- червяк; 15- фиксатор малого клина.

Дозиметрические измерения проводились в том же терапевтическом стенде, в котором происходит реальное облучение. В качестве детектора применялась радиохромная пленка, обработка которой велась с использованием оптического сканера VXR-16. Облучение фантома проводилось с шести полей, предполагаемая локализация аденомы гипофиза, совокупная доза на изоцентр мишени составляла 60 грэй. Рассчитанное системой планирования изодозное распределение, практически полностью повторяет измеренное, что подтверждает правильность используемой методики планирования и корректность всех формирующих устройств и установочных данных, применяемых в сеансах конформной протонной лучевой терапии.

На сегодняшний момент в процедурной кабине №1, согласно графика работы ускорителя, регулярно проходят сеансы конформной протонной терапии. Для успешного проведения лучевой терапии создано все сопутствующее оборудование и

программное обеспечение, разработана методика облучения внутричерепных мишеней сложной формы. Для достижения заданной точности пространственного положения пучка относительно мишени внутри тела пациента ± 1 мм, разработаны и реализованы технологические стадии предлучевой подготовки.

Результаты работы по протонной терапии больных в Медико-техническом комплексе ЛЯП ОИЯИ представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Этап	Годы	Количество пациентов
1	1967-1974	84
2	1987-1996	40
3	1999-2004	252

После открытия в 1999 году на территории медсанчасти №9 города Дубны специализированного радиологического отделения, разработки методики конформного протонного облучения, создания программно-аппаратного комплекса, позволяющего реализовать эту методику, виден скачек в количестве пациентов, проходящих курс лучевой протонной терапии в Медико-техническом комплексе ЛЯП ОИЯИ.

В заключении сформулированы основные результаты работы:

1. Разработаны и изготовлены электронные блоки управления, контроля, измерения данных для многосекционной системы коллиматоров и замедлителей, расположенной в процедурной кабине № 5.
2. Разработано и создано программное обеспечение, позволяющее полностью вести дистанционное управление системой симультанного сканирования.
3. Проведены фантомные измерения глубинно-дозного распределения, сформированного системой симультанного сканирования в процедурной кабине № 5, которые подтверждают правильность работы всех электронных и программных блоков комплекса.
4. Осуществлена методика измерений количественной оценки радиационной обстановки в процедурной кабине № 1. Для этой цели был разработан и создан, специализированный электронный блок, позволяющий измерять малые токи, порядка 10^{-12} А.
5. Разработаны и созданы пакеты программ, позволяющие осуществлять методику конформного протонного облучения в процедурной кабине № 1. Точность совмещения дозного максимума с локализацией опухоли составляет ± 1 мм.
6. Проведены дозиметрические измерения, подтверждающие правильность методики облучения и всех формирующих устройств в процедурной кабине.
7. Разработано и создано устройство для регулирования энергии протонного пучка и соответствующее программное обеспечение, позволяющие ускорить этап предлучевой подготовки.

Результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. С.В. Швидкий, Н. Гольник, М. Зельчинский. Программно - аппаратное обеспечение регистрации вольт амперных характеристик ионизационных

- камер при непрерывном изменении напряжения. // Сообщение ОИЯИ, P10-93-410, Дубна, 1993.
2. S.V. Shvidkij, M.Zielczynski, N.Golnik. Continuous registration of saturation curves of ionization chambers. // 25th International Symposium Radiation Protection Physics. Dresden. 1994.
 3. S.V. Shvidkij, M. Zielczynski, N. Golnik. Recombination chamber and measuring system with sensitivity sufficient for in flight and low-level dosimetry. // Nucleonica vol. 41 N 2p. 1995.
 4. S.V. Shvidkij, N. Golnik, E.P. Cherevatenko, A.Y. Serov, B.S. Sychev, M. Zielczynski. Recombination Index of Radiation Quality of Medical High Energy Neutron Beams. // Radiation Protection Dosimetry. Vol.70, Nos. p.217, 1997.
 5. С.В. Швидкий, М. Зельчинский, Н. Гольник, В.Н. Гаевский, В.П. Зорин, А.Г. Молоканов, Е.П. Череватенко. Амбиентная эквивалентная доза в кабине для лучевой терапии протонами с энергией 200 Мэв. // Сообщение ОИЯИ P16-98-346, Дубна, 1998.
 6. Luchin Ye.I., Yu.G. Budjashov, E.P. Cherevatenko, V.N. Gaevsky, A.V. Iglin, A.G. Molokanov, G.V. Mytsin, S.V. Shvidkij, Yu.V. Traschenko, V.P. Zorin, D.W. Miller, S.M. Vatnitsky Proton 3D-conformal radiation therapy of intracranial tumors: new clinical program at the dubna proton therapy facility. // PTCOG(Particle Therapy Cooperation Group) Thukuba 14-16 November 2001
 7. Ю.Г. Будяшов, В.Н. Гаевский, С.А. Густов, В.П. Желепов В.П. Зорин, А.В. Иглин, И.И. Клочков, Ю.С. Мардынский, И.В. Мирохин, Г.В. Мицын, А.Г. Молоканов, О.В. Савченко, Е.П.Череватенко, С.В. Швидкий. Дубненский центр адронной терапии. Статус и перспективы. // Медицинская физика №11 с.69 2001.
 8. С.В. Швидкий, В.Н. Гаевский, А.В. Иглин, Е.И. Лучин, Г.В. Мицын, А.Г. Молоканов. Протонная конформная лучевая терапия на пучках фазотрона Лаборатории ядерных проблем. // Интеллектуальный мост Россия - Запад проблемы, перспективы. Сборник трудов международной конференции. 235-240, Дубна. 2002.
 9. Luchin Ye.I., Yu.G. Budjashov, E.P. Cherevatenko, V.N. Gaevsky, A.V. Iglin, A.G. Molokanov, G.V. Mytsin, S.V. Shvidkij, Yu.V. Traschenko, V.P. Zorin. Proton Three - Dimensional Radiotherapy and Radiosurgery of Intracranial Targets : New Clinical Program at The Dubna Proton Therapy Facility. // 21 Annual ESTRO Meeting 17-21 p.296 September 2002
 10. С.В. Швидкий, А.В. Агапов, Г.В. Мицын, А.Г. Молоканов. Устройство для регулировки энергии протонного пучка при радиотерапии. // Сообщение ОИЯИ P13-2004-88, Дубна, 2004.
 11. 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 Методика трехмерной конформной протонной лучевой терапии. // Письма в ЭЧАЯ 2004.
 12. Лучин Е.И., Будяшов Ю.Г., Васильев С.А., Гаевский В.Н., Гулидов И.А., Иглин А.В. Крылов В.В., Мицын Г.В., Молоканов А.Г., Цейтлина М.А., Череватенко Е.П., Швидкий С.В. Протонная Трехмерно-Конформная "Радиохирургия" Артериовенозных Мальформаций Головного Мозга. // VII Международный симпозиум "Новые технологии в нейрохирургии", 27-29 Мая 2004г. Санкт Петербург.

Макет Н. А. Киселевой

Подписано в печать 28.09.2004.

Формат 60 × 90/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 1,31. Уч.-изд. л. 1,93. Тираж 100 экз. Заказ № 54614.

Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований
141980, г. Дубна, Московская обл., ул. Жолио-Кюри, 6.

E-mail: publish@pds.jinr.ru

www.jinr.ru/publish/