

МЕТОД МОДИФИКАЦИИ ПИКА БРЭГГА ПРОТОННОГО ПУЧКА ДЛЯ РАДИОТЕРАПИИ

*А. А. Абдувалиев^а, А. В. Агапов^б,
В. М. Бреев^б, Г. В. Мицын^б, Ж. Х. Хушвактов^б,
С. С. Углова^б, К. Н. Шипулин^б*

^а Институт ядерной физики АН РУз, Ташкент

^б Объединенный институт ядерных исследований, Дубна

В настоящее время ОИЯИ совместно с НИИЭФА им. Д. В. Ефремова (Санкт-Петербург) приступили к реализации проекта создания сверхпроводящего изохронного циклотрона MSC230, на котором планируется проведение научных исследований в области радиобиологии, а также работ по развитию методик протонной флэш-терапии. В связи с этим прорабатываются вопросы формирования на новом ускорителе высокоинтенсивного протонного пучка с выбором энергии в диапазоне 120–230 МэВ, мощностью дозы 50–100 Гр/с и однородного в сечении диаметром 13–15 см. Приводятся результаты моделирования методом Монте-Карло и измерений глубинно-дозовых распределений протонного пучка, энергетический спектр которого модифицирован для получения протяженного однородного плато в конце пробега. Это достигается применением так называемых гребенчатых фильтров. Описывается методика расчета и изготовления на 3D-принтере гребенчатых фильтров, способных менять протяженность плато в достаточно широком диапазоне значений методом его поворота относительно оси пучка. Результаты работы позволяют надеяться, что двумя наборами, каждый из которых состоит из 5–6 таких фильтров, удастся перекрыть весь необходимый диапазон протяженности плато пика Брэгга, причем для всех значений перестраиваемой энергии.

Currently, JINR, together with the D. V. Efremov Institute of Electrophysical Apparatus (St. Petersburg), has begun the implementation of a project to create a superconducting isochronous cyclotron MSC230, which is planned to conduct scientific research in the field of radiobiology, as well as work on the development of proton flash radiotherapy techniques. In this regard, the issues of forming a high-intensity proton beam with a choice of energy in the range of 120–230 MeV, a dose rate of 50–100 Gy/s, and homogeneous in cross section with a diameter of 13–15 cm with the new accelerator are being studied. This paper presents the results of modeling by the MC method and measurements of the depth-dose distributions of a proton beam, the energy spectrum of which is modified to obtain an extended homogeneous plateau at the end of the range (spread-out Bragg peak). This is achieved by using so-called ridge filters. A method for design and manufacturing ridge filters on a 3D printer capable of changing the length of the plateau in a fairly wide range of values by rotating it relative to the beam axis is presented. The results of the work allow us to hope that two sets, each consisting of 5–6 such filters, will be able to cover the entire required range of the Bragg peak plateau, and for all values of the selected energy.

PACS: 29.27.Eg; 87.53.Jw; 29.20.dg

ВВЕДЕНИЕ

С практической точки зрения для повышения эффективности радиотерапии ионизирующими излучениями разного типа особый интерес представляет изучение так называемого флэш-эффекта, возникающего при облучении биологических тканей излучением с очень высокой мощностью дозы. Первые сообщения об этом явлении начали появляться в научной литературе еще с 1970-х гг. [1–3], однако по-настоящему массово эти исследования стали проводиться в различных центрах после опубликования в 2014 г. статьи В. Фаводона с соавторами из Института Кюри [4], которые предложили использовать этот эффект в дистанционной лучевой терапии, получившей название флэш-терапии.

Метод предполагает подведение терапевтической дозы облучения к опухолевому объему при сверхвысокой мощности дозы в пучке, на несколько порядков превышающей обычно используемую при стандартной радиотерапии. В таком режиме облучения уменьшается степень повреждения нормальных тканей, окружающих опухоль и попадающих под действие излучения, в то же время эффективность воздействия на раковые клетки сохраняется практически на прежнем уровне, что улучшает перспективу локального контроля опухоли при меньшей частоте возникновения побочных эффектов, тем самым расширяя терапевтический диапазон.

Несмотря на то, что на сегодня еще не существует однозначной теории механизма возникновения флэш-эффекта, тем не менее ведущие мировые фирмы, производящие оборудование для центров протонной терапии «под ключ», Varian и IBA, с недавнего времени приступили к модернизации выпускаемого ими оборудования для возможности проведения протонной флэш-терапии. Уже начаты первые клинические исследования по эффективности ее использования [5, 6].

Объединенный институт ядерных исследований (ОИЯИ, Дубна) является одним из пионеров в исследовании эффективности применения протонных пучков для радиотерапии [7]. Здесь накоплен достаточно богатый опыт проведения трехмерной конформной протонной терапии онкологических больных. С 2000 по 2019 г. на медицинских пучках ускорителя Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ (фазотрон) прошли курсы облучения около 1300 пациентов с различными заболеваниями.

Не так давно ОИЯИ совместно с НИИЭФА им. Д. В. Ефремова (Санкт-Петербург) приступили к реализации проекта создания сверхпроводящего изохронного циклотрона MSC230 для генерации пучка протонов с энергией 230 МэВ, на котором планируется проведение научных исследований в области радиобиологии, а также работ по развитию методик протонной флэш-терапии [8]. Для этого в конструкцию будущего ускорителя закладывается возможность работы в импульсном режиме со средней силой выходного тока пучка до 10 мкА и длительностью импульса до 100–200 мс. Это позволит формировать протонные пучки в диапазоне значений энергии 120–230 МэВ методом замедления, однородные по дозе в диаметре до 13–15 см и со средней за фракцию мощностью дозы в модифицированном пике Брэгга до 100 Гр/с в изоцентре облучения. Такие параметры пучка дадут возможность в будущем использовать этот ускоритель для проведения клинических исследований по применению методик протонной флэш-терапии для лечения широкого круга локализаций.

Следует сказать, что для реализации протонного облучения методом флэш-терапии наиболее адекватным является консервативный статический способ облучения широ-

ким однородным пучком с использованием индивидуальных фигурных коллиматоров и болюсов, который и применялся в ЛЯП ОИЯИ для облучения пациентов на протяжении почти двух десятилетий. Действительно, задача облучения достаточно большого объема опухоли динамическим методом сканирования узким пучком по всему объему мишени за время в несколько десятков миллисекунд на сегодня представляется практически невыполнимой.

Одной из важных задач для реализации метода трехмерного конформного облучения мишеней широким однородным стационарным протонным пучком является задача расширения пика Брэгга пучка до значения, необходимого для однородного облучения опухоли с конкретного направления. Модификация пика может быть выполнена также двумя способами: стационарным и динамическим. С учетом скоротечности процесса облучения в режиме флэш второй способ здесь также неприемлем, поэтому практически единственно возможным методом расширения пика Брэгга по глубине остается применение хорошо известных модификаторов энергетического спектра пучка протонов, получивших название гребенчатых фильтров (ГФ) [9].

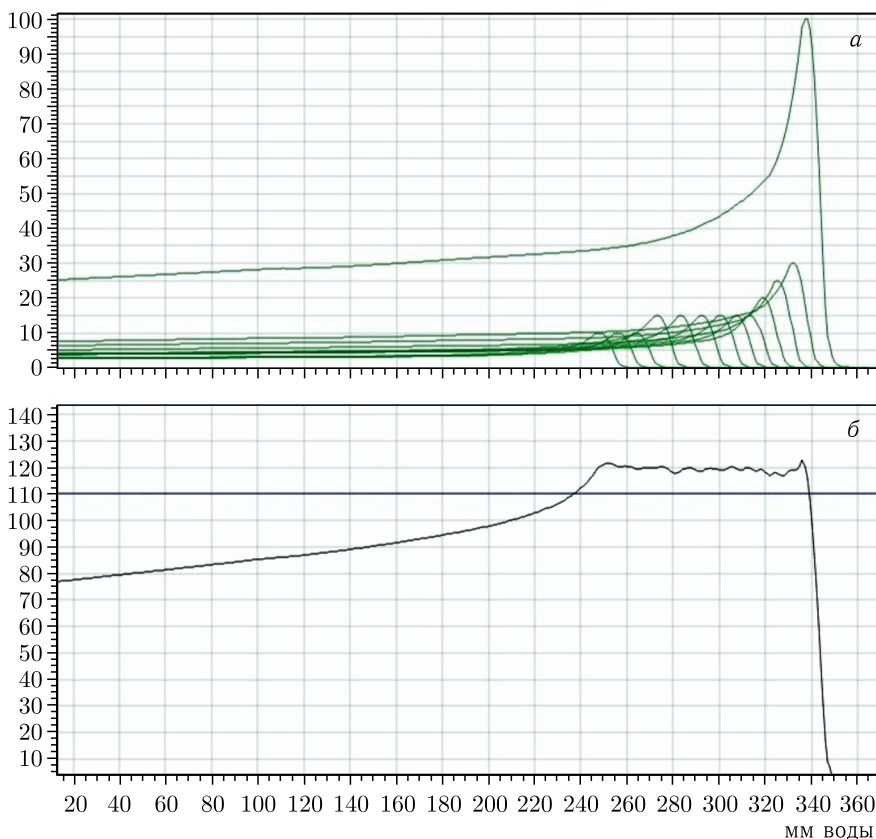


Рис. 1. а) Глубинно-дозовые кривые отдельных энергетических компонент протонного пучка с модифицированным пиком Брэгга циклотрона фирмы ИВА с энергией 235 МэВ. б) Результирующая кривая, получающаяся при смешивании всех компонент

Работа этого устройства основана на подтормаживании им части частиц в пучке на определенные значения энергии с тем, чтобы при смешивании всех компонент (подторможенных и исходных) в изоцентре облучения за счет их перемешивания на глубинно-дозовой кривой в конце пробега протонов образовался участок с плоским максимумом необходимой протяженности (рис. 1).

К недостаткам данного метода следует отнести строго фиксированную длину плато (длину модуляции) конкретно для каждого изготовленного ГФ. Учитывая, что процесс расчета и изготовления каждого фильтра и доведения его до окончательно готового изделия достаточно сложен, приходится мириться с тем, что для каждой выводимой в процедурное помещение энергии будет иметься строго ограниченный набор ГФ, состоящий из нескольких штук и перекрывающий весь диапазон необходимой модуляции пика Брэгга с достаточно большой дискретностью. Это, в свою очередь, снижает уровень конформности проводимого облучения, так как во многих случаях приходится выбирать конкретный ГФ с приличным запасом по модуляции, что приводит к некоторому излишнему облучению впереди расположенных здоровых тканей по сравнению со случаем с идеально сформированным для конкретной мишени по глубине пиком Брэгга.

В данной статье приведены конструкция разработанных и изготовленных авторами гребенчатых фильтров для будущего центра по исследованию методик протонной флэш-терапии, лишенных данного недостатка, а также результаты их испытания на протонном пучке. Кроме того, было проведено моделирование методом Монте-Карло с целью определения возможности использования одного и того же набора фильтров для разной энергии пучка, выведенного в процедурную кабину.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В общем виде любая конструкция ГФ представляет собой повторяющуюся структуру ячеек фигурных замедлителей, выполненных из какого-нибудь материала с относительно малым Z для минимизации бокового рассеяния пучка, и свободного пространства между ними для пролета части частиц пучка без взаимодействия и соответствующего ослабления своей энергии (пробега). Обычно фильтр располагается на расстоянии нескольких метров перед изоцентром облучения, чтобы замедленные и незамедленная компоненты пучка успели перемешаться в пространстве для формирования равномерного распределения дозы в поперечной плоскости.

Для расчета формы замедлителей ГФ необходимо достаточно подробно знать форму глубинно-дозовой кривой исходного немодифицированного пучка в изоцентре облучения. Для проведения самого расчета, а также визуального отображения формы получающейся в результате расчета суммарной глубинно-дозовой кривой на экране монитора компьютера было разработано специальное программное обеспечение под названием RF. В программе можно задавать различное количество ступеней замедлителей и их индивидуальный вес в процентах. При этом считается, что незамедленная часть пучка всегда имеет вес 100%.

После того как все параметры замедлителей ГФ определены оператором (количество, толщина в единицах водозквивалента и вес), программа рассчитывает суммарную глубинно-дозовую кривую и рисует ее график на мониторе. Если ее форма не

устраивает оператора, то проводится коррекция этих параметров и расчет повторяется. Обычно после нескольких итераций удается получить почти идеальный результат, а именно равномерность на плоской вершине в пределах 1–2% при заданной ее протяженности по 90%-му или 95%-му уровню от максимума.

Следующий этап — это реализация получившегося расчета в готовом изделии. Здесь надо заметить, что для того, чтобы все компоненты пучка (замедленные и незамедленная) максимально однородно перемешались в изоцентре, необходимо изготовить замедлители по возможности с наименьшими поперечными к пучку размерами, чтобы соответственно уменьшить геометрический шаг между ними. Наиболее удовлетворяют этому условию замедлители в виде квадратной в сечении пирамиды. На рис. 2 представлен пример такого ГФ, изготовленного из специального ювелирного воска для машинной обработки с помощью фрезерного станка с ЧПУ.

Однако с развитием технологий 3D-печати появились новые возможности для экспериментов в этой области. В частности, еще в прошлом веке была высказана идея [10] изготавливать фильтры в виде полос замедлителей различной толщины (рис. 3), но из-за технологических сложностей изготовления таких фильтров для

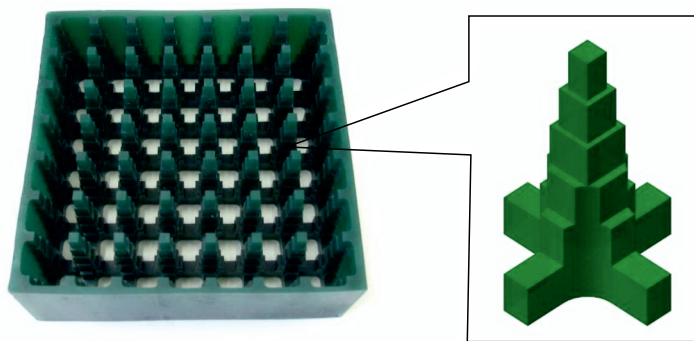


Рис. 2. Гребенчатый фильтр, изготовленный из ювелирного воска с помощью фрезерного станка с ЧПУ

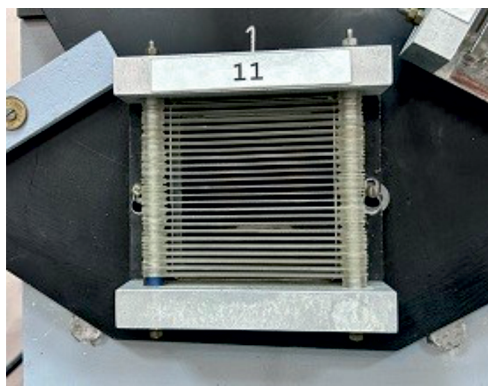


Рис. 3. Гребенчатый фильтр, собранный из полос замедлителей

получения достаточного протяженного максимума на глубинно-дозовой кривой широкого распространения они не получили.

Также в упомянутой работе была высказана не проверенная тогда идея о возможности поворота ГФ на некоторый угол относительно оси пучка в плоскости полосок замедлителей. За счет этого поворота толщина вещества, проходимая протонами, увеличится, и логично предположить, что протяженность плато на глубинно-дозовой кривой также будет возрастать. Таким образом, появится возможность подстраивать модуляцию пучка точно в соответствии с размером мишени с каждого угла облучения.

Для проверки этой идеи для терапевтического пучка фазотрона ЛЯП ОИЯИ был рассчитан и изготовлен на 3D-принтере из ABS-пластика ГФ в виде полосок замедлителей с протяженностью плоской вершины около 70 мм по 90%-му уровню (рис. 4), получивший условное название RF70.

Рассчитанная геометрия фильтра была также загружена в программный пакет FLUKA [11] для моделирования прохождения через него протонного пучка мето-

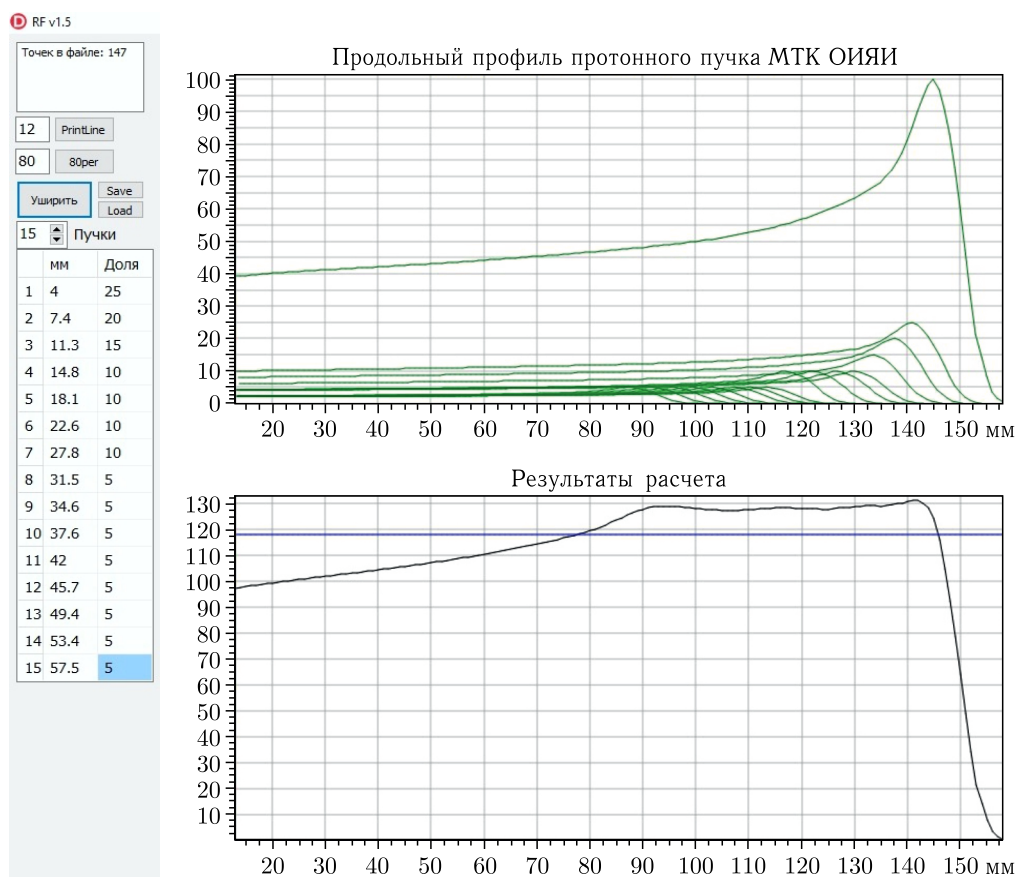


Рис. 4. Расчет глубинно-дозового распределения терапевтического протонного пучка 155 МэВ фазотрона ЛЯП с протяженностью плоской вершины 70 мм (по 90%-му уровню)

дом Монте-Карло. Был подобран энергетический спектр терапевтического протонного пучка 155 МэВ, выводимого в процедурную кабину Медико-технического комплекса (МТК) ЛЯП ОИЯИ. Ввиду особенностей формирования пучка этот спектр несимметричен и имеет более резкий спад в области высоких энергий [12]. Тем не менее его форму удалось достаточно хорошо описать, о чем свидетельствует почти полное совпадение рассчитанной и измеренной миниатюрным полупроводниковым детектором (ППД) глубинно-дозовых кривых немодифицированного пучка (рис. 5).

На рис. 6 приведено сравнение рассчитанных двумя программами (FLUKA и RF) глубинно-дозовых кривых для изготовленного ГФ, а также кривой, измеренной с помощью миниатюрного ППД, перемещающегося в водяном фантоме.

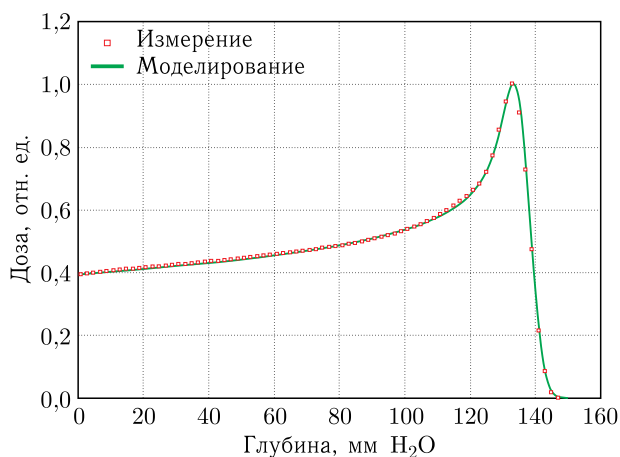


Рис. 5. Сравнение измеренной и смоделированной программой FLUKA глубинно-дозовых кривых немодифицированного терапевтического протонного пучка 155 МэВ фазотрона ЛЯП

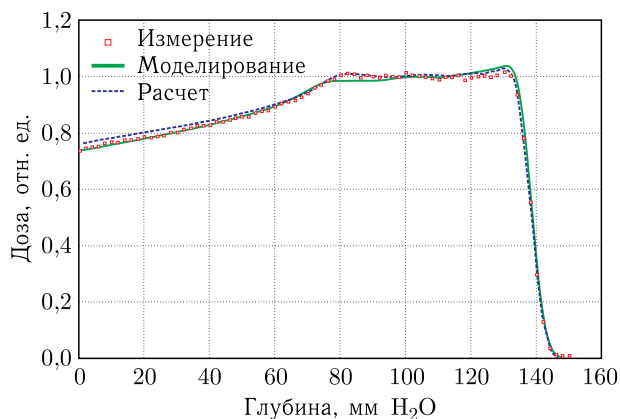


Рис. 6. Сравнение глубинно-дозовых распределений протонного пучка 155 МэВ с гребенчатым фильтром под углом 0° : смоделированного программой FLUKA, рассчитанного программой RF для расчета гребенчатых фильтров и измеренного миниатюрным ППД

Из рисунка видно, что расчетная кривая в области плато почти полностью совпала с измеренной, в то время как смоделированная с помощью FLUKA кривая имеет некоторый спад в сторону начала плато (около 5%). Такой результат, по-видимому, можно объяснить некоторой неидеальностью работы алгоритмов расчета, используемых в этом пакете.

Тем не менее после некоторой корректировки параметров ГФ смоделированная кривая стала также почти точно повторять измеренную кривую, и далее нами при моделировании пакетом FLUKA использовались именно эти значения. Допустимость такого подхода объясняется тем, что в данной работе не так важно получить полное совпадение расчетных кривых с измеренными, как увидеть характер изменения глубинно-дозовой кривой от угла поворота фильтра и изменения энергии пучка.

Результаты измерений глубинно-дозовых распределений от угла поворота ГФ, как и результаты соответствующего моделирования, приведены на рис. 7. Как и ожидалось, протяженность плато растет с увеличением угла поворота фильтра обратно пропорционально косинусу этого угла вплоть до значения, равного 45° . При этом однородность дозы на плато сохраняется на требуемом уровне ($\pm 2,5\%$). Большой угол поворота не исследовался, так как для этого придется неоправданно увеличивать линейный размер фильтра в поперечном к пучку направлении. Результаты моделирования и измерений совпадают в пределах погрешности измерений ($\pm 3\%$).

Второй вопрос, который возникает при использовании гребенчатых фильтров для модификации пика Брэгга, это вопрос о возможности использования одного и того же набора ГФ для разных значений энергии пучка, выводимого в процедурную кабину, в диапазоне 120–230 МэВ. Как правило, для формирования пучков с энергией ниже той, которую обеспечивает на выводе циклотрон, используется замедление про-

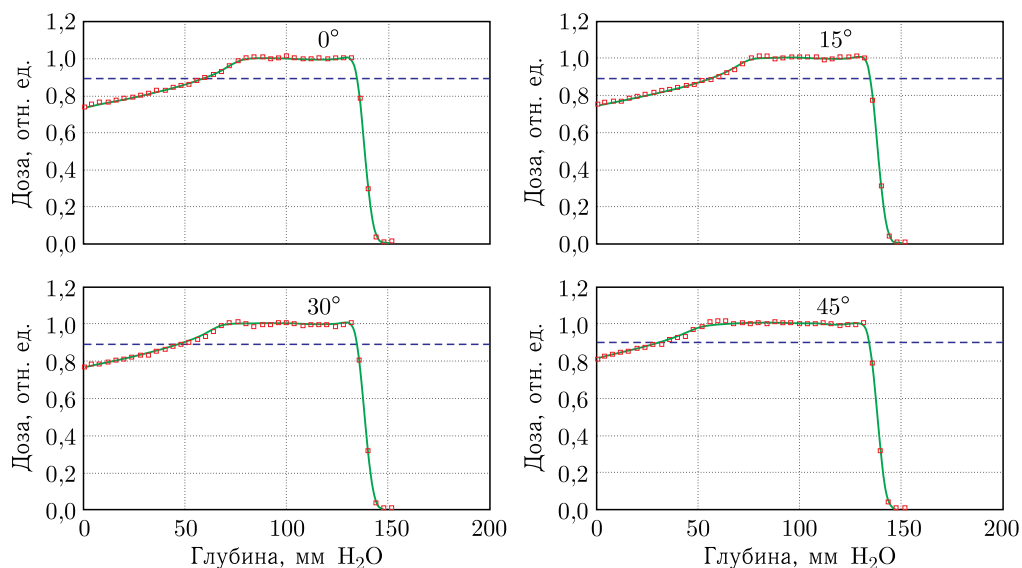


Рис. 7. Смоделированные программой FLUKA и измеренные глубинно-дозовые распределения протонного пучка с гребенчатым фильтром RF70 под углами 0, 15, 30 и 45°

тонов в веществе с малым Z с последующей коллимацией и магнитным анализом для улучшения дистального спада дозы за пиком. В такой схеме, как правило, приходится для каждого достаточно узкого диапазона значений энергии рассчитывать и изготавливать свой набор фильтров, что, конечно, крайне неудобно с точки зрения их использования.

Но в новом строящемся центре коллимация пучка и его магнитный анализ не предусматриваются, так как это привело бы к очень большим потерям числа протонов, достигающих облучаемый объект, и к полной невозможности проведения флеш-терапии. В нашем случае протоны будут тормозиться в зале ускорителя в бериллиевом замедлителе до необходимой энергии и с минимальными потерями транспортироваться в процедурную кабину. Поэтому справедливо полагать, что глубинно-дозовые кривые пучка с разными значениями энергии будут очень мало отличаться друг от друга в области пика Брэгга и вследствие этого будет возможно использовать один и тот же набор фильтров для всего диапазона значений энергии.

Для проверки этого предположения было проведено моделирование с помощью того же программного пакета FLUKA. Поскольку спектр пучка на выходе из будущего ускорителя пока точно неизвестен, для расчетов был взят плоскопараллельный пучок со средней энергией 230 МэВ и стандартным отклонением 0,3%, что примерно соответствует серийному ускорителю фирмы ИВА. Для этого пучка был смоделирован ГФ с протяженностью плоской вершины около 70 мм водозэквивалента (по 90%-му уровню). На рис. 8 для этого фильтра представлены расчетные глубинно-дозовые распределения незамедленного пучка протонов 230 МэВ в водной среде, а также замедленных с помощью бериллиевого замедлителя до средних энергий пучков 170 и 120 МэВ. Замедленные пучки так же, как и незамедленный, задавались в программе как плоскопараллельные того же размера, но со своими средними значениями энергии и энергетическими распределениями.

Как видно из рисунка, форма распределения в области плато достаточно сильно искажается с уменьшением энергии. По-видимому, это можно объяснить увеличением эффекта многократного кулоновского рассеяния с падением средней энергии пучка.

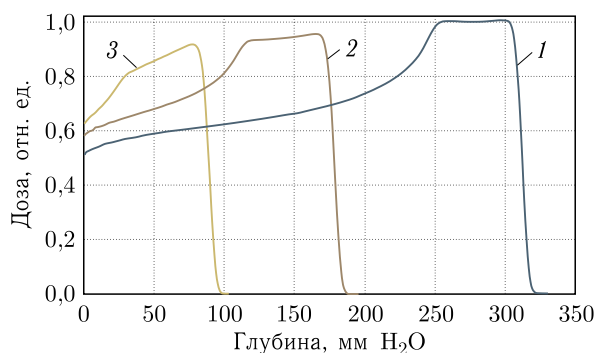


Рис. 8. Сравнение глубинно-дозовых распределений протонного пучка с гребенчатым фильтром, смоделированных программой FLUKA: 1 — без замедлителя; 2 — с бериллиевым замедлителем, соответствующим средней энергии пучка 170 МэВ; 3 — с бериллиевым замедлителем, соответствующим средней энергии пучка 120 МэВ

Это приводит к тому, что заметная доля частиц вылетает из материала ГФ и не замедляется до нужного значения. За это говорит и тот факт, что максимальное падение дозы на плато приходится на его начало, где основной вклад и должны вносить частицы, прошедшие максимальные толщины вещества фильтра.

Тем не менее при замедлении пучка до средней энергии 170 МэВ форма глубинно-дозовой кривой в районе плато остается еще на приемлемом уровне, обеспечивая необходимую равномерность дозы ($\pm 2,5\%$). Таким образом, результаты проведенного моделирования позволяют надеяться, что для перекрытия всего диапазона значений энергии выводимого в процедурную кабину пучка (120–230 МэВ) понадобится только два набора ГФ по 5–6 фильтров в каждом, один — для диапазона 170–230 МэВ, второй — для диапазона 120–160 МэВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе предложена и реализована методика расчета и изготовления из ABS-пластика на 3D-принтере модификаторов энергетического спектра протонного пучка — гребенчатых фильтров полоскового типа. Конструкция фильтров позволяет за счет их поворота относительно оси протонного пучка в плоскости полосок формировать глубинно-дозовые кривые с переменной протяженностью плоской вершины в конце пробега. Такое их свойство позволяет обойтись набором всего из 5–6 фильтров для перекрытия всего необходимого диапазона расширенного пика Брэгга. Более того, проведенное моделирование методом Монте-Карло позволяет надеяться, что можно будет обойтись только двумя такими наборами фильтров для всех значений выводимых в кабину энергий пучка (120–230 МэВ).

В заключение авторы выражают благодарность М. Ф. Ломанову за высказанную им идею поворота полосковых гребенчатых фильтров, а также за ряд полезных обсуждений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Berry R. J., Hall E. J., Forster D. W. et al.* Survival of Mammalian Cells Exposed to X Rays at Ultra-High Dose-Rates // *Br. J. Radiol.* 1969. V. 42, No. 494. P. 102; doi: 10.1259/0007-1285-42-494-102.
2. *Berry R. J., Stedeford J. B. H.* Reproductive Survival of Mammalian Cells after Irradiation at Ultra-High Dose-Rates: Further Observations and Their Importance for Radiotherapy // *Br. J. Radiol.* 1972. V. 45, No. 531. P. 171; doi: 10.1259/0007-1285-45-531-171.
3. *Weiss H., Epp E. R., Heslin J. M. et al.* Oxygen Depletion in Cells Irradiated at Ultra-High Dose-Rates and at Conventional Dose-Rates // *Intern. J. Radiat. Biol. Related Stud. Phys. Chem. Med.* 1974. V. 26, No. 1. P. 17–29; doi: 10.1080/09553007414550901.
4. *Favaudon V., Caplier L., Monceau V. et al.* Ultrahigh Dose-Rate FLASH Irradiation Increases the Differential Response between Normal and Tumor Tissue in Mice // *Sci. Transl. Med.* 2014. V. 6, No. 245. P. 245ra93; doi: 10.1126/scitranslmed.3008973.
5. *Bourhis J., Sozzi W. J., Jorge P. G. et al.* Treatment of a First Patient with FLASH-Radiotherapy // *Radiother. Oncol.* 2019. V. 139. P. 18–22; doi: 10.1016/j.radonc.2019.06.019.

6. Mascia A. E., Daugherty E. C., Zhang Y. et al. Proton FLASH Radiotherapy for the Treatment of Symptomatic Bone Metastases: The FAST-01 Nonrandomized Trial // JAMA Oncol. 2023. V. 9, No. 1. P. 62–69; doi: 10.1001/jamaoncol.2022.5843.
7. Агапов А. В., Гаевский В. Н., Лучин Е. И. и др. 50 лет со дня облучения первого пациента протонным пучком в Объединенном институте ядерных исследований (Дубна) // Мед. физика. 2017. Т. 4, № 76. С. 121–125.
8. Карамышев О. В., Бунятов К. С., Гибинский А. Л. и др. Исследования и разработка сверхпроводящего циклотрона SC230 для протонной терапии // Письма в ЭЧАЯ. 2021. Т. 18, № 1(233). С. 73–85.
9. Молоканов А. Г. Применение гребенчатых фильтров в немоноэнергетических протонных пучках // Краткие сообщ. ОИЯИ. 1989. № 9. С. 7.
10. Ломанов М. Ф. Преобразование кривой Брэгга в глубинное дозное распределение заданной формы // Мед. радиология. 1975. № 11. С. 64–69.
11. <http://www.fluka.org/>
12. Rajcan M., Molokanov A. G., Mumot M. Simulations of Proton Beam Depth-Dose Distributions. JINR, E18-2007-91. Dubna, 2007.

Получено 28 июня 2024 г.