

УДК 621.384.663

Н.А. Иванов, Ж.С. Лебедева

ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ПУЧКА ПРОТОНОВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

N.A. Ivanov¹, Zh.S. Lebedeva²

¹ St. Petersburg State Polytechnical University,
29 Politekhnicheskaya St., St. Petersburg, 195251, Russia.

² В.Р. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute,
Orlova Roscha, Gatchina, 188300, Russia

PROTON BEAM CHARACTERISTICS ESTIMATION FOR USING IN OPHTHALMOLOGY

В рамках разработки проекта изохронного циклотрона Ц-80 в ФГБУ «ПИЯФ» рассмотрена схема доставки пучка протонов с энергиями ~ 60 МэВ до пациента с целью лечения офтальмологических заболеваний. Анализируются критерии оценки характеристик пучка на выходе из циклотрона и на выходе системы формирования. Анализ системы доставки и качества пучков проводился на основе компьютерного моделирования методом Монте-Карло в программном комплексе Geant4. В работе подобраны максимально точные модели описания физических процессов, на их основе рассчитано несколько вариантов системы формирования.

ПРОТОННАЯ ТЕРАПИЯ. МЕТОД ПАССИВНОГО РАССЕЯНИЯ. МЕТОД МОНТЕ-КАРЛО. GEANT4.

The accelerator C-80 for proton therapy of eye is under construction in В.Р. Konstantinov PNPI. As a part of this project the protons beam delivery system with energies near 60 MeV was designed. The requirements to the beam characteristics were defined. We analyzed the beam delivery system and beam characteristics in Monte Carlo based system Geant4. The most accurate model of the description of physical processes was defined. Several variants of the system based on these models were calculated.

PROTON THERAPY. PASSIVE SCATTERING SYSTEM. MONTE CARLO METHOD. GEANT4.

Согласно данным ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) смертность от рака в мире непрерывно возрастает и в 2030 г. превысит 11 млн. человек [1]. В настоящее время для лечения онкологических заболеваний широко применяется радиационная терапия (облучение опухоли пучками различных типов частиц) и ее комбинация с другими методами. В ряде развитых стран радиационная терапия применяется в 70% случаев онкологических заболеваний.

Методы терапии, использующие облучение опухоли фотонами и электронами, имеют ряд серьезных ограничений, обусловленных тем, что в большом числе случаев с помощью этих частиц невозможно достаточно локально соз-

дать требуемую поглощенную дозу в очаге заболевания. Это связано с тем, что электроны и фотоны сильно рассеиваются в веществе, в результате чего максимум поглощенной дозы сосредоточен на малых глубинах в здоровых тканях пациента (рис. 1, а).

В отличие от случая облучения электронами и фотонами при облучении тяжелыми заряженными частицами (ТЗЧ) поглощенная доза возрастает вдоль пробега частицы и имеет резкий максимум в конце пробега (кривая Брэгга), что делает возможным облучение интересующих областей дозой, в несколько раз превышающей дозу на входе в ткань. Регулируя энергию протонов, можно подобрать ее так, чтобы пик

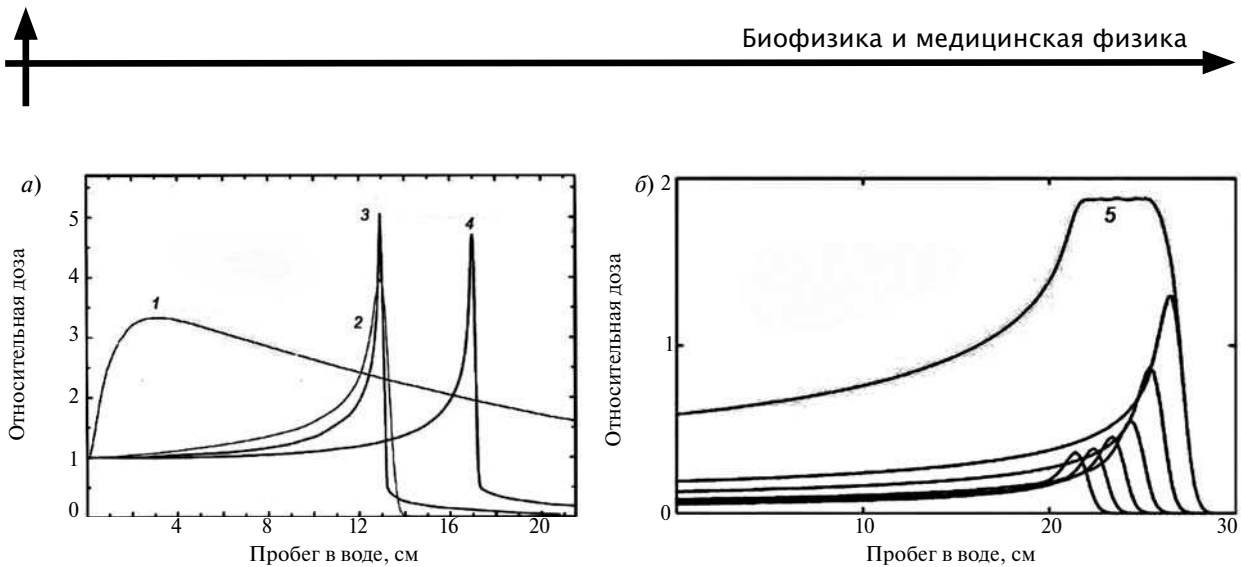


Рис. 1. Распределение поглощенной дозы по глубине для различных видов излучения в оригинальном (а) и модифицированном (б) видах.

Виды излучения: 1 – тормозное от линейного ускорителя электронов (энергия 18 МэВ); 2 – протоны (энергия 135 МэВ); 3, 4 – ионы углерода (энергия 250 и 300 МэВ/нуклон); 5 – протоны с максимальной энергией 250 МэВ (модифицированная кривая Брэгга)

Брэгга пришлось как раз на объем, который необходимо облучить (рис. 1, б).

В связи с этим на протяжении вот уже нескольких десятилетий в клинической практике все шире применяются пучки ТЗЧ – протонов и более тяжелых ионов. К настоящему времени курс протонной терапии прошли в мире около 80 тыс. пациентов [2].

Относительно необходимости применения протонной терапии для различных локализаций в медицинском мире ведется активная дискуссия. Однако в офтальмоонкологии данный вид излучения при лечении агрессивной опухоли глаза – меланомы – часто является единственной альтернативой энуклеации (удалению глаза). При этом в большом ряде случаев удается сохранить пациенту не только жизнь, но и зрение, обойдя чувствительный к облучению зрительный нерв. Исследования показывают, что после проведения лучевой терапии в течение первых пяти лет рост опухоли продолжается лишь у 3 % пациентов, случаи повторного роста опухоли после 10 и 15 лет составляют, соответственно, 4 и 5 % [3].

В настоящее время в ПИЯФ им. Б.П. Константинова планируется создание центра протонной офтальмологии (первого в России) на базе строящегося циклотрона Ц-80.

Цели данного исследования – разработка виртуальной модели системы для расчета прохождения пучка протонов с энергией 60 – 70 МэВ через водный фантом и выработка требований к параметрам пучка протонов (интенсив-

ности, поперечного сечения и угловой расходимости) на входе в зал облучения.

Методы протонной терапии

На практике пучок протонов должен быть сформирован таким образом, чтобы он максимально равномерно покрывал опухоль, имеющую линейные размеры порядка нескольких сантиметров. Для этого создается так называемая модифицированная кривая Брэгга (МКБ), которая является суммой пиков Брэгга от протонов различных энергий. Результат такого сложения качественно представлен на рис. 1, б.

Для формирования лечебного протонного пучка в офтальмологии известны два метода: пассивного рассеяния и активного сканирования. В настоящее время оба метода имеются в распоряжении ряда известных мировых центров протонной терапии: Paul Scherer Institute (PSI, Швейцария), MD Anderson Cancer Center (США), Rinecker Proton Therapy Center (RPTC, Мюнхен, Германия). В Гейдельберге, в центре Heidelberg Ion-Beam Therapy Center, применяются оба метода [2].

Метод активного сканирования предполагает применение так называемого «карандашного пучка» диаметром в несколько миллиметров. Отклоняющие магниты позволяют смещать пучок в двух направлениях, сканируя мишень. Для достижения различных глубин мишени применяется динамическое изменение энергии пучка.

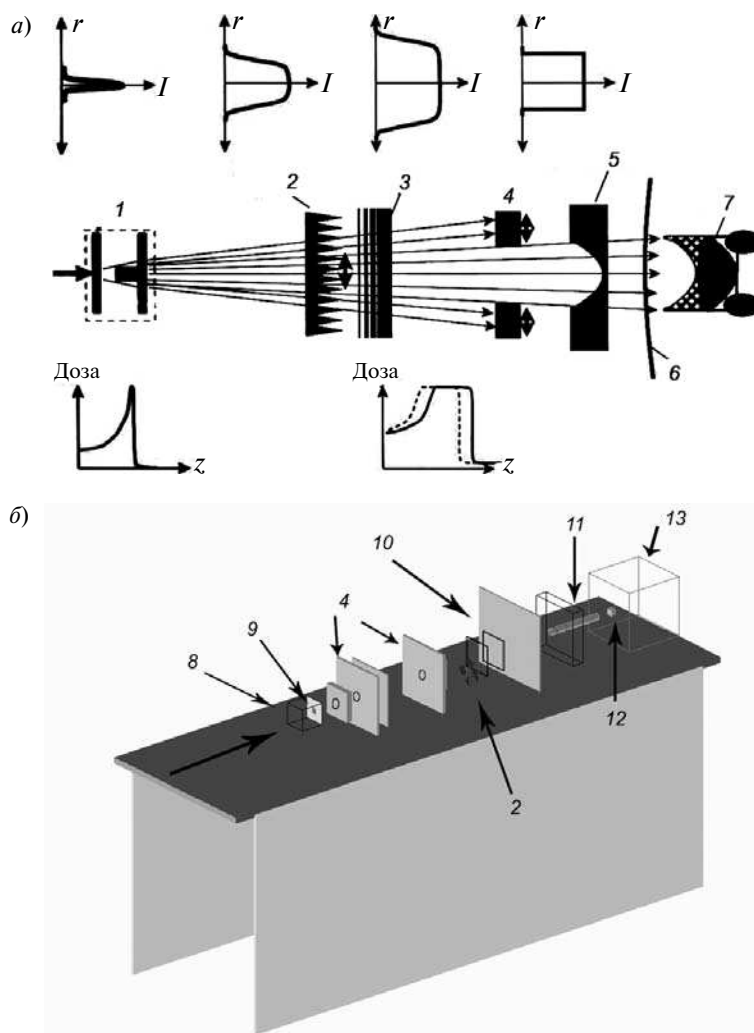


Рис. 2. Схематические представления системы рассеяния и коллимации: а – типичная схема [4]; б – виртуальная экспериментальная установка;

1 – рассеивающая система, 2 – гребенчатый фильтр, 3 – деградер, 4 – коллиматор, 5 – компенсатор, 6 – кожа, 7 – опухоль; 8 – вакуумированный объем, 9 – выходное окно и поглотитель, 10 – система детекторов, 11 – латунная трубка, 12 – чувствительный объем, 13 – фантом (толстой стрелкой указано направление облучения).

На верхней системе графиков представлены радиальные распределения интенсивностей облучения на разных стадиях прохождения облучения, на нижних – распределения поглощенной дозы по глубине

В методе пассивного рассеяния для обеспечения соответствия формы пучка форме облучаемого объекта применяется система рассеяния и коллимации, которая расширяет пучок до заданных размеров и создает профиль поглощенной дозы с равномерным плато (рис. 2, а). Для получения МКБ применяются различные приспособления, и наиболее распространенным из них является гребенчатый фильтр, представляющий собой набор пластин различной толщины; при прохождении через

эти пластины протоны теряют различную энергию, что влияет на их конечный пробег.

Быстрое включение и выключение пучка при активном сканировании технически трудно обеспечить, что приводит к сложностям при проведении процедур гарантии качества. В связи с этим метод пассивного рассеяния, обладая тем недостатком, что при его использовании на элементах системы формирования рождается поток вторичных частиц (нейтронов), является более простым и дешевым. Благодаря этому



он наиболее часто применяется в офтальмоонкологии. Данный метод принят за основу формирования пучка и для циклотрона ПИЯФ.

Описание виртуальной модели формирования протонного пучка

Основными критериями при выборе параметров входного пучка и оптимальной схемы формирования поля в фантоме является обеспечение следующих характеристик:

неравномерности поглощенной дозы в облучаемом фантоме не более 5 %;

больших значений градиентов поглощенной дозы в радиальном и продольном направлениях (это необходимо для минимизации облучения здоровых тканей);

максимальной доли числа протонов, попадающих в фантом, от числа протонов на входе в зал облучения; это обуславливает минимальную активацию оборудования зала облучения и минимальное число образующихся в зале нейтронов.

Моделирование проводится в программном комплексе Geant4 v. 9.5 [5], который позволяет рассчитывать методом Монте-Карло различные процессы, имеющие место при прохождении элементарных частиц через вещество. Geant4 является открытым ресурсом и содержит большую библиотеку примеров, помогающих решать широкий спектр физических задач, включая медицинское применение. Данная система библиотек написана на языке программирования C++. Комплекс позволяет достаточно гибко выбирать параметры геометрической конфигурации, генерации частиц и физических процессов.

Для выработки критериев к параметрам входного пучка рассматривается известный в мире [6, 7] метод формирования за счет рассеяния узкого пучка (2 – 5 мм) на двух фольгах. Основные компоненты системы формирования приведены на рис. 2,б. Система рассеяния представлена двумя танталовыми фольгами с толщинами от 20 до 40 мкм (в зависимости от необходимых выходных параметров) и латунным поглотителем центральной части пучка.

Для создания МКБ пучок, сформированный в плоскости, перпендикулярной направлению его движения, попадает в модуляторный

бокс, на входе и выходе которого расположены сменные коллиматоры из полиметилметакрилата (ПММА). Перед первым коллиматором при необходимости может быть установлен поглотитель 3 (деградер), предназначенный для снижения энергии пучка. В работе [8] показано, что при возможности необходимо избегать применения данного элемента и добиваться точной подстройки энергии на самом циклотроне. После модуляторного бокса и очередного коллиматора пучок протонов проходит через профилометры и мониторные камеры, предназначенные для контроля параметров пучка.

Внутри модуляторного бокса, выполненного из алюминия, расположен гребенчатый фильтр 2 из пластин ПММА различной толщины. Создание модулятора – одна из самых сложных задач при моделировании системы доставки пучка до пациента. Общий подход к описанию геометрии модулятора в Geant4 был выработан группой исследователей из CATANA (Centro di AdroTerapia ed Applicazioni Nucleari Avanzate, Catania, Italy) [7] и вошел в базу библиотечных примеров. Изменение размеров, взаимного расположения и количества пластин, а также положения самого модулятора в пространстве позволяет подобрать его параметры для соответствующих характеристик пучка и требующейся МКБ. В рамках данной работы создан вариант модулятора, оптимальный для конкретного набора параметров одного из пучков. Отдельной задачей стоит разработка метода, позволяющего задать геометрию модулятора не эмпирическим путем, а при помощи аналитических закономерностей. Более подробно данный вопрос описан в работе [9].

Непосредственно перед фантомом размещается финальная трубка 11 (коллиматор) из латуни, защитная ширма и персональный конечный коллиматор из латуни с поперечным сечением отверстия, соответствующим поперечному профилю опухоли.

В качестве фантома 13 выбран куб с размерами 40 × 40 × 40 см, заполненный водой, который служит стандартной дозиметрической средой. Внутри него вплотную к передней стенке размещается чувствительный объем 12 с размерами 4 × 4 × 4 см, который может быть разделен на слои или элементарные объемы малых размеров – воксели. Характерная толщина слоя

составляет 200 мкм. Линейный размер элементарного кубика (вокселя) — 500 мкм.

Применяемые модели физических взаимодействий и тестирование программы

Наиболее критической с точки зрения появления ошибок частью моделирования в Geant4 является задание физических процессов. В версии Geant4.9.5 эта проблема решается созданием наборов библиотек физических взаимодействий, подходящих для различных областей физики. В данной работе применялся QGSP_BIC (Quark-Gluon String Precompound Binary Cascade). Электромагнитные процессы описаны моделью LowEnergy, более детально рассчитывающей электроны низких энергий, которая, как было показано в работе [7], дает лучшее согласие с экспериментом. Данная модель более чувствительна к определению порога рождения вторичных электронов. Так, для порога 14,087 кэВ (пробег в воде 0,01 мм) вклад от первичных протонов и дельта-электронов — соответственно 88,545 и 9,495 % от общего энерговыделения, а для порога 84,66 кэВ (пробег в воде 0,1 мм) — 97,422 и 0,584 %. При дальнейшей сверке результатов расчета с экспериментальными данными стоит принимать во внимание возможности учета дельта-электронов в используемых детекторах.

Для тестирования разработанной программы прохождения протонов было произведено сравнение положения пика Брэгга от моноэнергетического пучка протонов с энергией 60 МэВ, рассчитанного в Geant4, с результатами по программе SRIM: отличие в положении пика составило 0,23 %. Положение пика Брэгга для протонов с энергией 60 МэВ с энергетическим разбросом 300 кэВ по программе MNCPIX отличается от полученного в Geant4 на 0,16 %.

Основной вклад в дозу при взаимодействии протонов с веществом дают процессы ионизации, однако роль неупругих ядерных процессов также существенна. Для проверки корректности подбора библиотек физических взаимодействий было проведено сравнение расчетных результатов, учитывающих и не учитывающих неупругие процессы, с данными расчетов других авторов. В работе [10] было рассчитано распределение поглощенной дозы в водном фантоме для «карандашного» моноэнергети-

ческого пучка протонов с энергией 60 МэВ и полушириной на полувысоте 2 мм. Сравнение результатов, полученных в нашей работе и в работе [10], приведено в табл. 1. Наблюдаемые различия могут быть связаны с использованием в [10] более старой версии Geant4.5.2, в то время как в настоящей работе применялась версия Geant4.9.5, основанная на более точной базе данных. С учетом вышеизложенного, полученные результаты неплохо согласуются друг с другом.

Помимо тестирования программы, данный расчет позволяет сделать практический вывод. Ряд применяемых в настоящее время планирующих систем, в особенности это касается планирования протонной терапии для офтальмологии, основаны на аналитическом расчете, не учитывающем вклада от рождающихся вторичных частиц. Между тем такой подход может вносить недопустимо большую погрешность в расчет поглощенной дозы. Таким образом, созданная программа может быть использована при тестировании планирующей системы в ходе ее приема в клиническую эксплуатацию.

Т а б л и ц а 1

Результаты расчетов энерговыделения протонов с энергией 60 МэВ в воде

Параметр	Значение	
	Данная работа	[10]
Позиция пика Брэгга, мм	30,50	30,45
E_{BP} / E_{pl} без учета неупругих процессов	6,39	7,017
То же с учетом неупругих процессов	6,03	6,654
Уменьшение E_{BP} / E_{pl} , % с учетом неупругих процессов	5,97	4,82

Обозначения: E_{BP} , E_{pl} — поглощенные энергии в пике Брэгга и на входе в фантом, соответственно

Особое внимание при создании программы было уделено описанию пучка. К стандартному классу, описывающему вылет частиц в Geant4, относится класс G4PrimaryGeneratorAction; в том числе его используют в библиотечных при-



мерах, посвященных медицинским применениям. Однако его возможности весьма ограничены. Более гибким и удобным в работе является класс G4GeneralParticleSorce; при его помощи можно описать точечный источник, источник в виде любой плоской или объемной фигуры, а также пучок ускорителя. Пучок описывается следующими параметрами: геометрической формой и размерами источника, коэффициентами, определяющими радиальное и угловое распределения вылета частиц, энергией частиц и их разбросом по энергии.

Конструкция строящегося ускорителя Ц-80 предполагает наличие конечного коллиматора на выходе из ускорительного тракта. В связи с этим наиболее приемлемой оказывается модель круглого пучка с угловым отклонением не более $0,5^\circ$.

Основные результаты

Для описания дозного распределения вдоль оси пучка в протонной лучевой терапии принято использовать следующие параметры [6]: максимальный пробег, определяемый как расстояние от поверхности фантома до точки, где доза на задней границе составляет 90 % от предписанной (d_{90}); длина МКБ, определяемая как расстояние между точками, где значение дозы составляет не менее 90 %; градиент дозы на задней границе, определяемый как расстояние между точками, в которых значение дозы составляет соответственно 80 и 20 %, и доза на входе. Значение дозы в 90 % (ранее в 80 %) для определения длины МКБ сложилось исторически. В настоящий момент ряд авторов предлагает переопределить данное понятие. В частности, в работе [6] для определения длины МКБ предлагается использовать значение дозы в 98 % (на рис. 3,а – Mod98). Разумным кажется также использование значения в 95 %, поскольку это позволяет делать результаты более удобными для сравнения с фотонной терапией.

Для определения профиля пучка применяется понятие ширины поля, определяемое, как и в фотонной терапии, расстоянием между точками, доза в которых составляет 50 %, и градиентом дозы на боковых поверхностях (полутень). Для определения полутени используются два подхода: со значениями дозы 20 – 80 % и 50 – 95% (рис. 3,б).

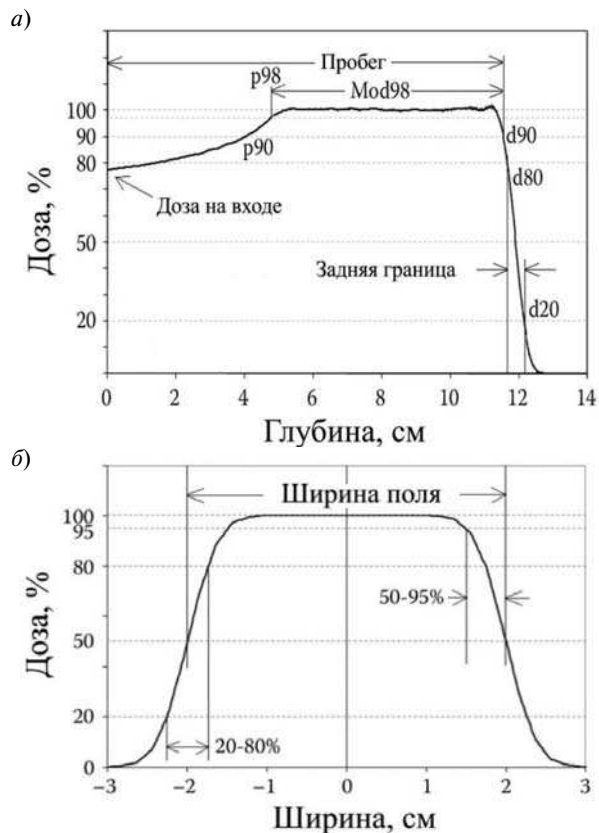


Рис. 3 [6]. Характеристики дозного распределения пучка: а – вдоль оси пучка; б – в плоскости, перпендикулярной направлению пучка

Нам представляется полезным дополнительно применить значение эффективности пучка, определяемое как отношение числа протонов, дошедших до фантома, к числу протонов, пришедших в зал облучения (в расчете это число протонов, выпущенных из источника), а также вклад нейтронов в общую дозу.

На рис. 4 и в табл. 2 представлены параметры дозного распределения от двух пучков, прошедших через одну и ту же систему рассеяния и модуляции. Пучок 1 радиусом 2 мм имел угловое отклонение $0,05^\circ$, пучок 2 – мононаправленный, радиусом 6,5 мм. Изменение параметров пучка влияет не только на профиль, но и на МКБ, что представлено на рис. 4. В частности, для второго пучка на МКБ появляется провал, который разбивает плато в области 95%-й дозы на две части. Данное обстоятельство усложняет процесс создания модулятора, так как необходимо либо создавать персональный модулятор на каждый конкретный случай, либо увели-

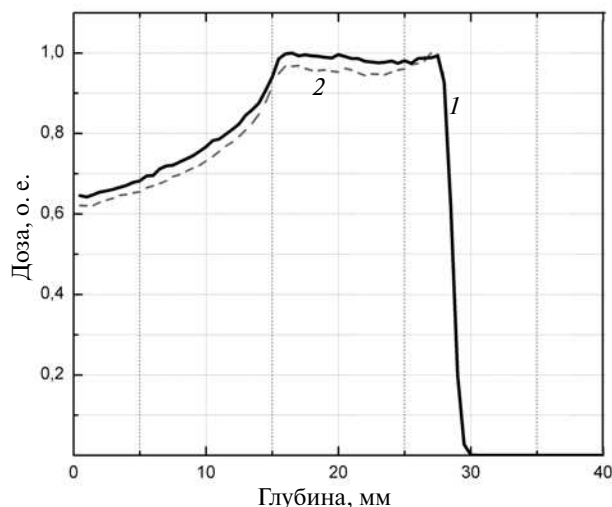


Рис. 4. Модифицированная кривая Брэгга для двух пучков:
1, 2 — пучки 1 и 2 соответственно

чивать библиотеку модуляторов, учитывая не только длину желаемого МКБ, но и параметры профиля пучка, либо варьировать интенсивность пучка. Каждый из этих вариантов обладает своими преимуществами и недостатками, и каждый из них требует детального расчета.

Т а б л и ц а 2

Параметры распределения поглощенной дозы в водном фантоме

Параметр	Значение	
	Пучок 1	Пучок 2
Максимальный пробег, мм	27	27
МКБ _{90%} , мм	13,7	13,3
МКБ _{95%} , мм	12,7	—
Ширина пучка, мм	17,1	16,9
Полутень 20 – 80%, мм	3,7	4,1
То же 50 – 95%, мм	5,3	5,9
Эффективность пучка, %	4,5	6,9
Вклад в дозу от нейтронов, %	1,0	1,1

Итак, на основе программного комплекса Geant4 разработана модель виртуальной экс-

периментальной установки для формирования пучка протонов при лучевой терапии онкологических заболеваний глаза и проведены расчеты энерговыделения при прохождении протонов с энергиями 60 МэВ через эту установку и водный фантом.

Программа протестирована на предмет корректности описания применяемых в Geant4 моделей физических взаимодействий и характеристик пучка. Проведенные расчеты показали, что вклад ядерных реакций в полное энерговыделение составляет примерно 5 % для протонов с энергией 60 МэВ.

Стоит отметить, что неупругие ядерные взаимодействия протонов с ядрами атомов облучаемых материалов увеличивают поглощенную дозу в области до пика Брэгга. Высокая относительная биологическая эффективность продуктов ядерных реакций (нейтронов, альфа-частиц, остаточных ядер) может приводить к существенному увеличению биологической дозы в области до пика, то есть в области здоровых тканей пациента.

В работе описаны основные методы оценки дозного распределения, которые позволяют выработать критерии качества пучка на входе в систему формирования. В предложенной конфигурации системы удалось подобрать характерные параметры элементов формирования, которые позволяют достичь равномерного плато МКБ при использовании общепринятой модели узкого пучка.

Однако для узкого пучка эффективность использования частиц невелика, что приводит к увеличению наведенной радиоактивности в зале облучения. В связи с этим представляет интерес рассмотрение варианта широкого пучка, диаметр которого соответствует диаметру опухоли. Следует отметить, что в этом варианте не требуется система рассеяния, вследствие чего тракт формирования офтальмологического пучка может быть существенно более простым, надежным и универсальным. Важной задачей также является создание алгоритма расчета оптимальных параметров модулятора для различных входных пучков.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **World Health Organization** [Электронный ресурс] / World Health Statistic 2012 – Электрон. Дан. – Ж.: Швейцария, 2012. – Режим доступа: www.who.int, свободный. – Загл. с экрана.
2. **Particle Therapy Cooperation Group (PTCOG)** [Электронный ресурс] / Particle therapy facilities in operation – Электрон. Дан. – Ж.: Швейцария, 2012. – Режим доступа: <http://ptcog.web.psi.ch/>, свободный. – Загл. с экрана.
3. **Gragoudas, E.S.** Long-term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma [Text] / E.S. Gragoudas // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. – 2002. – Vol. 100. – P. 43–50.
4. **Schardt, D.** Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits [Text] / D. Schardt, T. Elsässer, D. Schulz-Ertner // Rev. Mod. Phys. – 2010. – Vol. 82(1). – P. 383–425.
5. **Geant4** [Электронный ресурс] / Geant4 User's Guide for Application Developers, Version: geant 4.9.5 – Электрон. Дан. – Ж.: Швейцария, 2011. – Режим доступа: <http://geant4.cern.ch/>, свободный. – Загл. с экрана.
6. **Paganetti, H.** Proton therapy physics [Text] / H. Paganetti. – Boca Raton: CRC Press, 2012. – 651 p.
7. **Cirrone, G.A.P.** Monte Carlo based implementation of an energy modulation system for proton therapy [Text] / G.A.P. Cirrone, G. Cuttone, F. Di Rosa, [et al.] // IEEE. – 2004. – Vol. 4. – P. 2133–2137.
8. **Иванов, Н.А.** Моделирование системы доставки пучка протонов с энергиями 60–70 МэВ и его прохождения через тканеэквивалентные материалы методом Монте-Карло [Текст] / Н.А. Иванов, Ж.С. Лебедева, М.Г. Тверской. – Гатчина: ФГБУ «ПИЯФ», 2012. – 35 с.
9. **Лебедева, Ж.С.** Разработка равномерно вращающегося модулятора для получения плато модифицированной кривой Брэгга [Текст] / Ж.С. Лебедева // Сб. аннотаций работ X Курчатовской молодежной научной школы. – 2011. – С. 81.
10. **Wroe, A.J.** The role of nonelastic reactions in absorbed dose distributions from therapeutic proton beams in different medium [Text] / A.J. Wroe, I.M. Cornelius, A.V. Rosenfeld // Med. Phys. – 2005. – Vol. 32(1). – P. 37–41.

ИВАНОВ Николай Арсеньевич – доктор физико-математических наук, профессор кафедры экспериментальной ядерной физики Санкт-Петербургского государственного политехнического университета.

195251, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29
ivanovna46@yandex.ru

ЛЕБЕДЕВА Жанна Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории радиационной физики Петербургского института ядерной физики им. Б.П. Константинова.

188300, Ленинградская область, г. Гатчина, Орлова Роша
LebedevaZh@npfi.spb.ru