

РАЗРАБОТКА СРЕДСТВ ПАССИВНОЙ МОДИФИКАЦИИ ПУЧКА ИОНОВ УГЛЕРОДА УСКОРИТЕЛЬНОГО КОМПЛЕКСА У-70 ДЛЯ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.Н. Соловьев^{1,2}, А.Е. Чернуха¹, М.В. Трошина^{1,2}, А.А. Лычагин¹,
В.А. Пикалов², В.И. Харлов³, С.Е. Ульяненко¹

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба Минздрава России, Обнинск

² Институт физики высоких энергий, Протвино

³ Центр молодёжного инновационного творчества “МодельСпектр”. Москва

Представлен первый опыт по созданию средств пассивной модификации типа “гребенчатый фильтр” применительно к пучку моноэнергетических ионов углерода с энергией 430 МэВ/нуклон, получаемых на ускорительном комплексе У-70 в интересах радиобиологических исследований и разработки медицинских технологий. Приведены результаты математического моделирования на основе Geant4 для оценок глубинных и поперечных дозных распределений, а также дозиметрической верификации поля в водном фантоме, сформированного с помощью изготовленного на 3D-принтере фильтра расчётной конструкции.

Ключевые слова: *гребенчатый фильтр, ионная лучевая терапия, Монте-Карло-моделирование, Geant4, модифицированный пик Брэгга*

Введение

Дистанционная лучевая терапия с применением адронов и ионов в последние годы становится объектом пристального внимания врачей и исследователей по всему миру [1]. Появляются и отрабатываются новые методики облучения пациентов со злокачественными новообразованиями на протонных ускорителях (в мире насчитывается уже более 70 протонных терапевтических центров [2]). В России также ведутся разработки по этому направлению [3–5]. Так, на протонном ускорителе Объединённого центра ядерных исследований, г. Дубна, за последнее десятилетие пролечено уже более 4 тыс. больных [3]. Начались клинические испытания на протонном синхротроне

со сканирующим “карандашным” пучком разработки ЗАО “Протом” (г. Протвино) совместно со специалистами и врачами МРНЦ им. А.Ф. Цыба (г. Обнинск), на котором к настоящему времени проведено лечение 30 онкологических больных [5].

В то же время, терапия с применением более тяжелых частиц развивается гораздо медленнее. В мире насчитывается всего 7 работающих ускорителей [2], способных выводить пучок ионов углерода с энергиями и пробегами, соответствующими задачам лучевой терапии. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба совместно с ГНЦ РФ ИФВЭ (г. Протвино) уже более четырёх лет проводятся работы по радиобиологическому тестированию ионов углерода ^{12}C в опытах *in vitro*

и *in vivo*, а также по адаптации ускорителя У-70 для медицинского применения [6, 7]. В перспективе предусматривается создание полноценного медико-терапевтического комплекса с тремя кабинами для лучевой терапии онкологических больных ионами углерода [7].

Неотъемлемой частью разрабатываемой технологии является физико-дозиметрическая верификация медицинских пучков. На текущем этапе, в работе ускорителя У-70 одним из существующих ограничений является возможность вывода только моноэнергетического пучка ионов углерода с энергией 455 МэВ/нуклон. Отсюда при постановке серий радиобиологических экспериментов на “чистом” пучке возникают значительные трудности, связанные с точным позиционированием изучаемых объектов по глубине водного фантома в области расположения пика Брэгга.

Физической основой применения адронных и ионных пучков является повышение сечения реакций в конце пробега частиц (пик Брэгга) [1, 8]. В свою очередь, это означает неравномерное распределение дозы по длине пробега адрона – большая часть дозы поглощается в конце пробега. За счет этого в облучаемом объеме (опухоли, мишени) максимизируется выгружаемая физическая доза, и одновременно минимизируется доза по пути пролета заряженной частицы до объекта [1]. С точки зрения радиобиологических реакций, такие физические свойства излучения означают способность вызывать гибель клеток посредством повреждения молекул ДНК, с образованием одинарных, двойных и кластерных разрывов (в отличие от преимущественно одинарных разрывов, образующихся в результате воздействия γ - и электронного излучений), что приводит к невозможности репарации таких повреждений и последующей гибели клеток [1].

Однако протяженность пика Брэгга моноэнергетического пучка весьма мала и определяется, преимущественно, флуктуациями ионизационных потерь [1] в окрестности пика. Применение средств пассивной модификации пучка – так называемых гребенчатых фильтров – позволяет целенаправленно формировать локальное дозное распределение с известными характеристиками линейной передачи энергии (ЛПЭ) излучения в объеме облучения, а также числом ионизаций и плотностью потока энергии.

Необходимостью применения средств пассивной модификации пучка при проведении адронной лучевой терапии, удовлетворяющей

клиническим требованиям конформности излучения, была впервые описана и обоснована ещё в 1999 г. [9]. Частично применение таких средств было обусловлено как неточностями существовавших в то время методов оценки дозных полей от пучков заряженных частиц, так и несовершенством физических моделей воздействия ионизирующих излучений. В любом случае, интерес к данной тематике повторно возник в последние годы [10, 11] вместе с активным строительством новых медицинских протонных и ионных комплексов.

В статье представлены первый опыт разработки гребенчатого фильтра с применением средств Монте-Карло-моделирования и изготовленного по технологии трехмерной печати, проверка и верификация физико-дозиметрических свойств моноэнергетического пучка, преобразованного таким фильтром, обсуждение возможностей практического использования подобных средств на пучках различных энергий как при постановке радиобиологических экспериментов, так и в клинической практике.

Материал и методы

Математическое обоснование применения гребенчатых фильтров

Основным средством построения математических моделей для оценки физических взаимодействий ионизирующих излучений и вещества объекта облучения являлся программный пакет Geant4, созданный в CERN, Швейцария [12] совместно с разработанной авторами библиотекой NPLibrary [13, 14]. Анализ результатов проводили с использованием программных пакетов ROOT [15], а также собственных разработанных программных средств на языке Python с использованием библиотеки Scipy. Исходный код всех разработанных программных средств доступен в git-репозитории [16]. Проектирование задачи проводили с использованием Geant4.10.0 и Geant4.10.1-p02, скомпилированными в Microsoft Visual Studio 2012 под Windows 7 на Intel Xeon 5350, а непосредственные расчёты – на кластере ИФВЭ [17] под управлением CERN Scientific Linux 6 с применением мультипроцессорности.

С использованием разработанной модели оценивали глубинное дозное распределение в воде в окрестности пика Брэгга при наличии и отсутствии средства модификации пучка

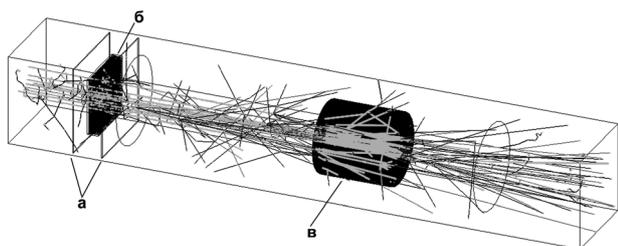


Рис. 1. Схема модельного эксперимента: а – виртуальные объемы для оценки спектра до и после фильтра, б – фильтр установленной конструкции, в – объем подробной детекции. Также показаны 10 треков частиц источника вместе со вторичными частицами. Серым – треки первичного углерода, черным – треки вторичных частиц, возникающих при взаимодействии пучка с водой. Рисунок выполнен с помощью Geant4

ионов. Для этого использовался большой водный цилиндр, внутри которого располагался второй, меньший по длине цилиндр (“объем подробной детекции”), состоящий из последовательно расположенных сечений толщиной 100 мкм. На рис. 1 показана принципиальная схема модельного эксперимента.

С использованием стандартных механизмов Geant4 для каждого слоя записывалась общая поглощённая доза, а также среднедозное ЛПЭ (LET_d), вычисляемое по формуле [18]:

$$LET_d = \frac{\sum_{i=1}^n \frac{\epsilon_i^2}{l_i}}{\sum_{i=1}^n \epsilon_i}$$

где ϵ_i – доза в одном событии виртуального детектора (в терминах Geant4 – `step->GetTotalEnergyDeposit()`); l_i – длина шага между взаимодействиями (в терминах Geant4 – `step->GetStepLength()`); n – число частиц, попавших в чувствительный объем детектора (в терминах Geant4 – число вызовов `DetectorSD::ProcessHits` для данного слоя).

Также проводили оценку равномерности поперечного дозного распределения для различных конструкций гребенчатых фильтров. Для этого использовались как упрощённая модель двумерных вокселей, так и модель радиохромной плёнки (РХП) Gafchromic® EBT3™, применённая авторами ранее в [19]. Кроме того, оценили возможное влияние различных материальных составов ABS-пластика (при одинаковой плотности) на характеристики глубинного дозного распределения.

В качестве базовых конструкций фильтра были выбраны три, описанные зарубежными авторами в работах [10, 11]. Схематическое изображение фильтров (несколько секций) и перечень параметризуемых характеристик представлены в табл. 1.

Оптимизация и подбор параметров фильтра (размеров блоков в секции и высот блоков) осуществляли в ручном режиме на основе визуального анализа полученных характеристик кривой Брэгга после каждого последующего запуска модели. В дальнейшем данную процедуру планируется автоматизировать.

Таблица 1

Описание конструкций фильтров в модели

Обозначение	Изображение	Краткое описание и перечень параметризуемых характеристик
Конусы		Фильтр с конусами и отдельным основанием. Диаметры нижнего и верхнего оснований конуса, высота конуса, высота подложки, диаметр подложки (может не совпадать с нижним диаметром конуса).
Плоские блоки		Блочный фильтр. Размер одной секции, размеры блоков, список высот блоков.
Выпуклые блоки		Фильтр, состоящий из полуэллипсоида и пирамиды. Полуоси и длина эллипсоида, основания эллипсоида, ширина и длина основания пирамиды, высота пирамиды

Измерения физико-дозиметрических характеристик разработанного фильтра

Фильтр расчётной конструкции был изготовлен на 3D-принтере DimensionElite из ABS-пластика в ЦМИТ “МодельСпектр”. STL-файл с заданием для печати был получен автоматически с помощью разработанного авторами программного обеспечения на языке Python на основе преобразования геометрии Geant4. Напечатанная заготовка после удаления подложки была наклеена на слой плексигласа толщиной 3 мм. Вид готового изделия представлен на рис. 2.

Облучение проводили моноэнергетическим пучком углерода, выводимом ускорительным комплексом У-70 на специально созданном временном радиобиологическом стенде (ВРБС) [6]. Энергия пучка на выходе ускорителя составляла 455 МэВ/нуклон. Энергия пучка на входе в водный фантом – около 430 МэВ/нуклон. Пучок модифицировался активной системой типа вобблер, после которой физический размер пучка на выходе из канала составлял 6 см в диаметре при 5 % зоне равномерности с краями формы нормального распределения.

Физическую дозиметрию пучка проводили на ВРБС с использованием цилиндрической ионизационной камеры (ИК) ТМ30011 с клиническим дозиметром Unidos, мониторинговой камеры ТМ30013 с универсальным дозиметром ДКС-АТ5350/1, пролётного детектора потока ионов разработки ИФВЭ, откалиброванного по распаду ^{11}C в графите, а также монитора нейтронов на базе сферического детектора LiF, откалиброванного по Pu, также разработки ИФВЭ. Для проверки зоны равномерности использовалась РХП Gafchromic® EBТ3 (лот № 09301304). Объекты устанавливались в воздушном коробе (условное название – “кессон”), размером 200×210×110 мм с полипропиленовыми стенками толщиной 5 мм. Кессон закрепляли внутри водного фантома размерами 300×320×510 мм. Для перемещения кессона использовалась трехкоординатная система с ЧПУ от фрезерного станка с шаговыми двигателями. Точность установки координаты – не хуже 20 мкм в любой оси. Центр оси пучка устанавливался по лазеру.

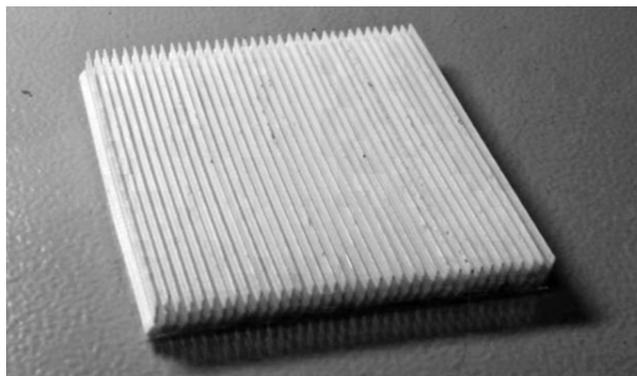


Рис. 2. Изготовленный на 3D-принтере гребенчатый фильтр. Толщина одной секции – 1,5 мм, толщина одного блока внутри секции – 318 мкм, высоты блоков в одной секции слева направо: 2; 2,6; 3; 5; 7 мм

Результаты

В процессе подбора интересующей формы модифицированной кривой Брэгга было рассмотрено более 300 различных конфигураций. Помимо этого, было изучено влияние материального состава ABS-пластика при одинаковой плотности на параметры модифицированной кривой (см. рис. 3 и пояснения). Данный результат является чрезвычайно важным,

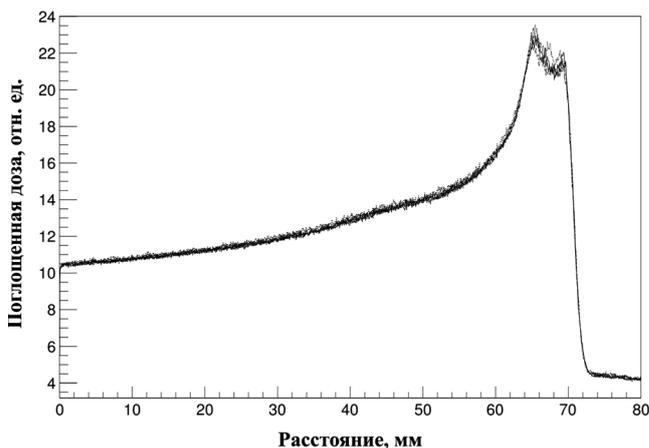


Рис. 3. Сравнение модифицированных кривых Брэгга при использовании одинаковых по конструкции и плотности фильтров при различном материальном составе. Сплошная линия – 50 % стирола, 25 % бутадиена и акрилонитрила, точки – 50 % стирола, 15 % бутадиена, 35 % акрилонитрила, пунктир – 60 % стирола, 15 % бутадиена, 25 % акрилонитрила, штрих-пунктир – 60 % стирола, 20 % бутадиена и акрилонитрила

поскольку производитель конкретного ABS-пластика редко раскрывает конкретный состав материала, а нормативы на ABS-пластик определены в очень широком диапазоне. Как можно видеть на рис. 3, подобные вариации в составе не оказывают сколь либо значительного влияния на глубинный профиль поглощённой дозы. В свою очередь, этот факт существенно снижает требования к практическому изготовлению пассивного фильтра-модификатора.

Выбор непосредственной конфигурации фильтра обусловлен стоящими перед экспериментом задачами. Как было отмечено выше, особый интерес представляет изучение связи ЛПЭ-ОБЭ при одинаковой дозе облучения. Выбранный для данного исследования фильтр позволял получить такую форму кривой, при которой некоторый объект или группа объектов, помещённых в зону модифицированного пика получала бы примерно одинаковую физическую дозу, но имела значимые различия ЛПЭ с сохранением равномерного дозного распределения в поперечном направлении.

На рис. 4 показаны измеренный глубинный дозный профиль и расчётные показатели среднедозного ЛПЭ, а на рис. 5 – поперечный профиль дозы по РХП Gafchromic® EBТ3 в окрестности пика. Колебания обусловлены преимущественно фоновыми шумами и разрешением сканирования. Из анализа полученных данных можно уверенно заключить, что расчётные параметры фильтра и создаваемая им модифицированная кривая Брэгга соответствует экспериментально измеренным показателям.

Обсуждение

При конструировании фильтра необходимо соблюдать баланс между шириной модифицированного пика и допустимыми отклонениями в поперечном сечении. Формирование модифицированного пика Брэгга в облучаемом объекте является неотъемлемой частью практического применения адронных и ионных пучков [1, 7]. Для тонких пучков и для ускорителей с возможностью вывода любой энергии в пределах диапазона, целесообразного для практического применения, такое формирование может происходить и “активным” методом. Тогда модификация достигается посредством наложения пиков от пучков с различными начальными энергиями и определёнными весовыми долями в общей выгрузке.

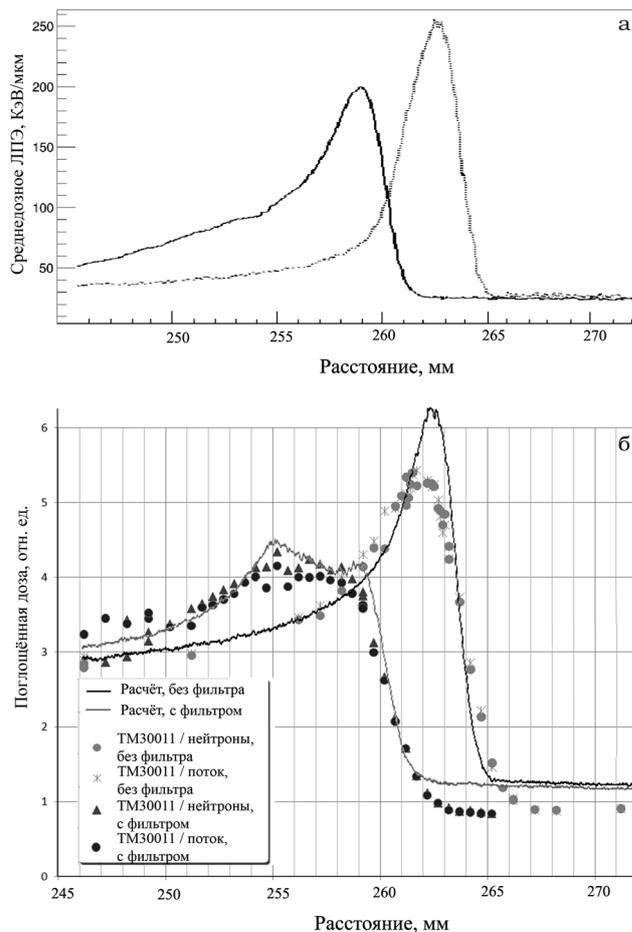


Рис. 4. Расчётный профиль среднедозного ЛПЭ (а) и сравнение расчётных и экспериментальных профилей глубинного распределения дозы в окрестности пика Брэгга (б) при использовании различных дозиметрических систем. Сплошные линии – расчёт Geant4, черным – без фильтра, светлым – с фильтром; светлым кругом и треугольником – показания ИК ТМ30011, нормированные на нейтронный монитор для облучения без фильтра и с фильтром соответственно; крестом и черным кругом – показания ИК ТМ30011, нормированные на показания пролётного детектора потока ионов без фильтра и с фильтром соответственно

Однако неоднократно отмечалось [8, 10], что использование пассивных средств может качественно улучшить итоговые характеристики дозного распределения и существенно уменьшить величину ошибки доставки дозы в облучаемый объект.

Следует отметить, что применённая физическая модель в Geant4 адекватно соответствует измеренным положениям как пика Брэгга, так и относительных расстояний между модифицированной и немодифицированной кри-

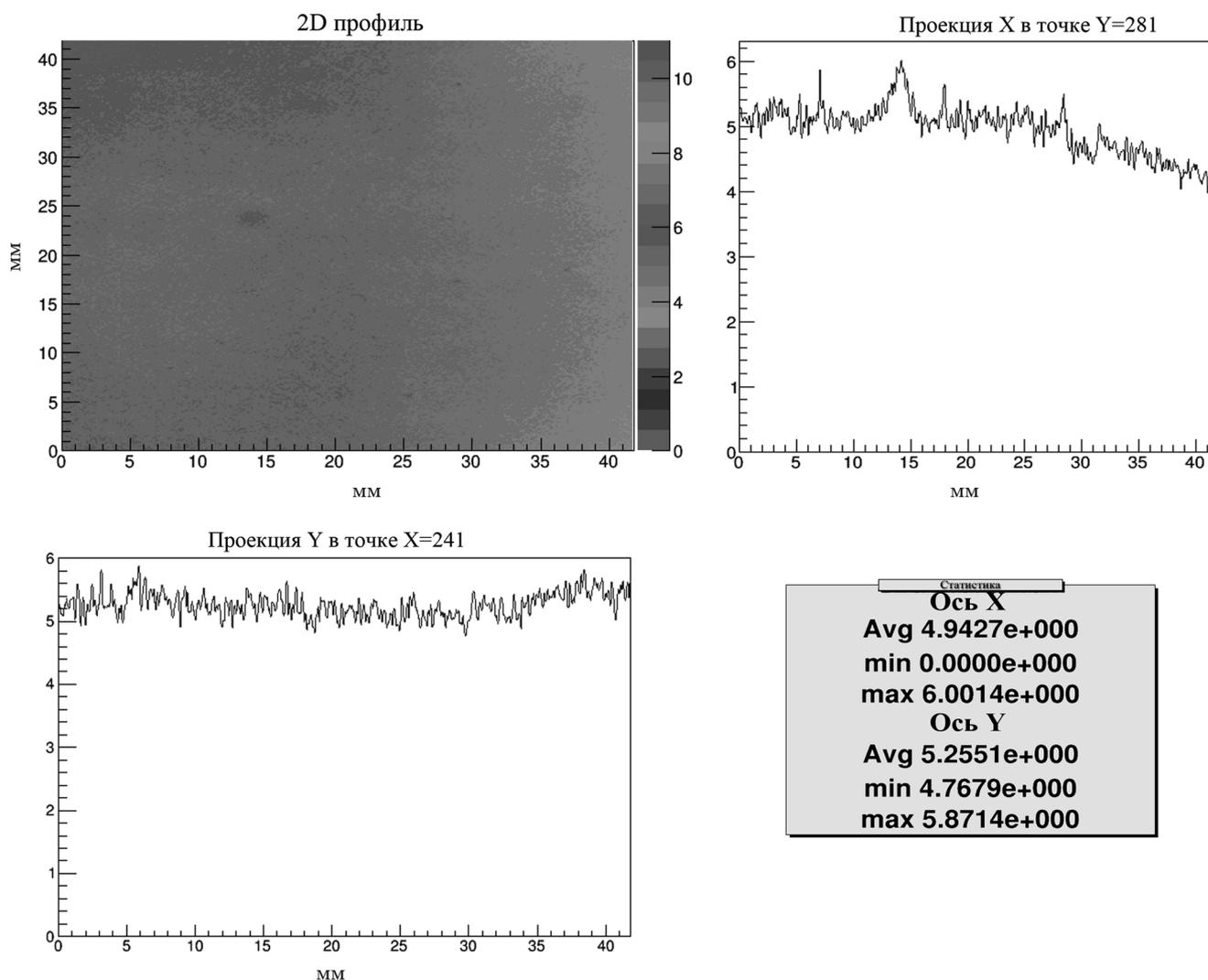


Рис. 5. Реконструкция поперечного дозного поля с помощью РХП *Gafchromic® EBТЗ* при облучении с фильтром разработанной конструкции. Двумерный реконструированный профиль (слева сверху), одномерные профили доз по оси X (справа сверху) и Y (слева снизу), числовые значения максимума, минимума и среднего значения дозы (справа снизу)

выми. Существует незначительное расхождение в определении величины абсолютной дозы, связанное, по-видимому, с тем, что при реальном выводе пучок проходит значительную часть по воздуху, что приводит к формированию дополнительного сигнала на пролетном детекторе и не может быть адекватно оценено в рамках модели. Работы по устранению этих недостатков, в частности, создание вакуумного канала формирования пучка с точки вывода до кабины пациента, предусмотрены в плане дальнейших работ [7]. В целом, можно сказать, что Geant4, разработанные средства NPLibrary

и созданная с их применением математическая модель успешно описывают полученные экспериментальные данные и могут применяться в дальнейшем не только в радиобиологических исследованиях, но и при планировании клинических испытаний.

Также нельзя не отметить, что подобные средства уже начинают внедряться в клиническую практику. Так, гребенчатый фильтр применяется в схеме облучения в составе блока формирователя углеродного пучка в госпитале Toshiba [8] (см. рис. 6).

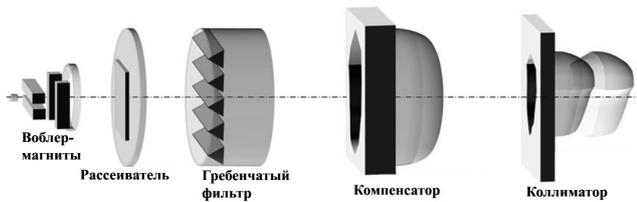


Рис. 6. Схема формирования пучка в госпитале Toshiba. Адаптировано из [8]

В предстоящих работах по адаптации углеродного пучка ускорителя У-70 для клинического использования предполагается совместное использование активной и пассивной схем формирования дозного поля в облучаемом объекте, когда пучок самого ускорителя выводится строго гарантированно на определённых дискретных диапазонах энергий, а формирование профиля дозного поля в окрестности пика Брэгга происходит с применением гребенчатых фильтров, при этом конструкции фильтров выбираются на основе ранее проведенных радиобиологических исследований.

Заключение

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба на протяжении многих лет исследуются фундаментальные закономерности и механизмы взаимодействия различных видов излучения и вещества. Этому способствует и широкий арсенал имеющихся в распоряжении или партнерской доступности физических установок, начиная от традиционных источников γ -излучения различного качества и заканчивая современными ускорителями и генераторами, являющимися источниками нейтронов, протонов и ионов углерода. Зачастую, допустимые погрешности в определении значений доз и характеристик применяемых пучков в радиобиологических исследованиях должны быть строже, чем требования, предъявляемые медиками при лечении онкологических больных, поскольку при этом формируются базовые данные по оценке ОБЭ для последующего клинического использования.

Естественно, что результаты самих радиобиологических исследований должны стать основой разработки медицинских технологий, предклинических и клинических испытаний и последующей их реализации в клинической практике. Именно целенаправленное формиро-

вание заданных характеристик дозных полей, подкреплённое математическим моделированием, поможет исключить стохастические эффекты, возникающие при постановке радиобиологических экспериментов и перейти в область определения детерминированных воздействий и, в конечном итоге, к целенаправленному подбору оптимальных режимов, фракций и доз для медицинского применения. Именно для подобных задач использование гребенчатых фильтров строго определённой конструкции, регламентируемой требованиями к заданному полю, представляется оптимальным. Они позволят формировать определенные характеристики дозы, сопоставимые с модельными значениями ЛПЭ-спектра непосредственно в облучаемом объекте, что, в свою очередь, даст возможность качественно улучшить существующие фундаментальные модели описания биологического действия излучений.

Список литературы

1. Linz U. Ion Beam Therapy: Fundamentals, Technology, Clinical Applications – Springer. 2012.
2. <http://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>.
3. Хмелевский Е.В. Лучевая терапия рака простаты: фотоны, протоны или тяжелые ионы? // Радиационная онкология и ядерная медицина. 2013. Т. 1. С. 28–33.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Александрова Л.М. и соавт. Развитие онкологической помощи в Российской Федерации в свете выполнения государственных программ // Российский журнал медицинской физики, 2015. Т. 21. № 2. С. 4–9.
5. Каприн А.Д., Ульяненко С.Е. Адронная терапия: точки развития // Медицина: целевые проекты. 2016. № 23. С. 56–59.
6. Антипов Ю.М., Бритвич Г.И., Иванов С.В. и соавт. Формирование поперечно-плоского дозового поля и первые радиобиологические эксперименты на углеродном пучке, выведенном из У-70 // Приборы и техника эксперимента. 2015. № 4. С. 107–116.
7. Ульяненко С.Е., Лычагин А.А., Корякин С.Н. и соавт. Результаты первого этапа дозиметрических и радиобиологических исследований пучка ионов углерода ускорительного комплекса У-70 // Медицинская физика, 2016. № 1(69). С. 29–32.

8. Tsujii H., Kamada T., Shirai T. et al. Carbon-Ion Radiotherapy: Principles, Practices, and Treatment Planning – Springer, 2014.
9. Weber U., Kraft G. Design and construction of a ripple filter for a smoothed depth dose distribution in conformal particle therapy // Phys. Med. Biol. 1999. Vol. 44. P. 2765–2775.
10. Ringbaek T.P., Weber U. et al. Monte Carlo simulations of new 2D ripple filters for particle therapy facilities // Acta Oncologica. 2014. Vol. 53. P. 40–49.
11. Ringbaek T.P., Brons S. et al. Fluence inhomogeneities due to a ripple filter induced Moire effect // Phys. Med. Biol. 2015. Vol. 60. P. 59–69.
12. Agostinelli S. et al. Geant4 – A Simulation Toolkit // Nuclear Instr. Meth. 2003. Vol. A506. P. 250–303.
13. Solovev A., Chernukha A. et al. Gent4-based hadron interaction optimization framework // Book of Abstracts / Third Intern. Conf. on Radiat. and Dosimetry in Various Fields of Res. 2015. P. 314.
14. Solovev A.N., Stepanova U.A., Uliyanenko S.E. et al. Geant4-based framework for hadronic radiotherapy simulations // Intern. J. of Computer Assisted Radiology and Surgery. 2015. Vol. 10. Suppl. 1. P. 201.
15. Brun R., Rademakera F., ROOT – An object oriented data analysis framework. Proc. AI-HENP'96 Workshop, Lausanne, Sep. 1996 // Nucl. Inst. & Meth. in Phys. Res. 1997. Vol. 389. P. 81–86.
16. <http://bitbucket.org/mrrc/npplan>.
17. Gusev V., Kotlyar V., Kukhtenkov V. et al. WLCG Tier-2 computing infrastructure at IHEP // In: “Distributed computing and grid-technologies in science and education”, Dubna, July 16–21. 2012. P. 150–157.
18. Guan F., Peeler C. et al. Analysis of the track- and dose-averaged LET and LET spectra in proton therapy using the Geant4 Monte Carlo code // Med. Phys. 2015. Vol. 42. P. 6234–6247.
19. Solovev A.N., Troshina M.V., Ulyanenko S.E. et al. Geant4-Based Correction Tool for Radiochromic Film Gafchromic EBT3 in Monoenergetic Carbon Ion Beams // Proc. 54th Ann. Meeting for the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) and the 2nd Ann. Meeting of PTCOG – North America 18–23 May 2015, P. 355.

DESIGN OF PASSIVE BEAM MODIFIERS IN CARBON ION BEAM AT U-70 SYNCHROTRON FACILITY FOR RADIOBIOLOGICAL STUDIES

A.N. Solovev^{1,2}, A.E. Chernukha¹, M.V. Troshina^{1,2}, A.A. Lychagin¹, V.A. Pikalov², V.I. Kharlov³, S.E. Ulyanenko¹

¹ A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia

² Institute for High Energy Physics, Protvino, Russia

³ Fablab “Modelspectr”, Moscow, Russia

This study represents the first experience with practical design of passive beam modifiers for monoenergetic (430 MeV/nucleon) carbon ion beam on U-70 particle synchrotron for radiobiology studies and radiation treatment techniques development. We implemented the mathematical model of ripple filters using Geant4 tools for depth and transverse dose profiles. The designed filter printed on 3D printer and the resulted dose profiles inside water phantom has been measured.

Key words: *ripple filter, ion beam therapy, Monte-Carlo method, Geant4, spread-out Bragg Peak*

E-mail: salonf@mrrc.obninsk.ru