

РАЗРАБОТКА И ПОСТРОЕНИЕ УСТАНОВКИ ДЛЯ ПРОТОННОЙ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА БАЗЕ СИНХРОЦИКЛОТРОНА СЦ-1000

Д.И. Гранин¹, И.В. Василевская², А.И. Халиков³, В.И. Максимов³

¹ АО “Равенство”, Санкт-Петербург

² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий,
Санкт-Петербург

³ Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова,
Санкт-Петербург

АО “Равенство” решает задачу по проектированию нового (пятого) поколения Комплекса протонной стереотаксической терапии (ПСТ) в г. Гатчине для возобновления протонной терапии в РНЦ РХТ им. А.М. Гранова при технической поддержке Петербургского института ядерной физики им. Б.П. Константинова. Комплекс ПСТ включает в себя: системы позиционирования, визуализации и безопасности, лечебный стол и автоматизированное рабочее место оператора. Статья освещает историографию возникновения протонной терапии “напролет” в РНЦ РХТ им. А.М. Гранова и её техническую реализацию в ПИЯФ им. Б.П. Константинова на базе пучка протонов синхроциклотрона СЦ-1000. При решении данной задачи учтен опыт как отечественных разработок, так и зарубежных аналогов, а также представлен дизайн-проект, разработанный АО “Равенство”.

Ключевые слова: протонная терапия, стереотаксическое облучение, аденомы гипофиза, артериовенозные мальформации, синхроциклотрон СЦ-1000

В знак уважения и глубочайшей признательности – основоположникам Гатчинской методики облучения:

Борису Александровичу Коннову,

Льву Алексеевичу Мельникову,

Джану Леонидовичу Карлину и другим сотрудникам ПИЯФ и врачам РНЦ РХТ, внесшим вклад в ее развитие

Введение

В Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. А.М. Гранова совместно с Петербургским институтом ядерной физики им. Б.П. Константинова в г. Гатчине была апробирована и успешно внед-

рена методика облучения внутричерепных мишеней “напролет” (“shoot through”) узким пучком протонов. Особенность протонной лучевой терапии (ПЛТ) в ПИЯФ состоит в том, что известный метод облучения был применен для уникального пучка протонов с энергией 1000 МэВ. Этот медицинский пучок протонов остается единственным в мире, где используется такая высокая энергия протонов для лечения больных. С 1975 по 2013 гг. проведено облучение 1394 пациентам с такими нозологиями, как аденомы гипофиза, артериовенозные мальформации, а также облучение здорового гипофиза у больных с гормоночувствительными опухолями при наличии костных метастазов и др. [1, 2].



Рис. 1. Стол для укладки пациентов

Лечение осуществляли на отечественной установке для стереотаксической терапии с использованием пучка протонов с энергией 1000 МэВ синхротрона СЦ-1000. При использовании протонов такой энергии получение пика Брэгга оказалось технически невыполнимым, поэтому взамен широко известного метода остановки частиц в теле пациента облучение проводили методом «напролет». Это потребовало создания специального стенда, позволяющего позиционировать объект облучения относительно оси неподвижного пучка протонов.

Разработка медицинского протонного комплекса на базе Ленинградского института ядерной физики (теперь ПИЯФ) велась в период с 1967 по 1972 г. В январе 1973 г. был введен в эксплуатацию медицинский протонный тракт. На нем сначала осуществляли фундаментальные физические исследования, но благодаря энтузиастам в лице докторов ЦНИРРИ удалось убедить руководителей обоих институтов применить протонный пучок для лечения больных, что повлекло за собой открытие в ЦНИРРИ (в настоящее время РНЦ РХТ им. А.М. Гранова) отделения протонной терапии. Это был третий в СССР, шестой в мире и единственный с подобной энергией частиц медицинский протонный комплекс [2].

Его основной компонент – это ускоритель протонов, синхротрон СЦ-1000, из которого выходит 3 тракта, один из них является

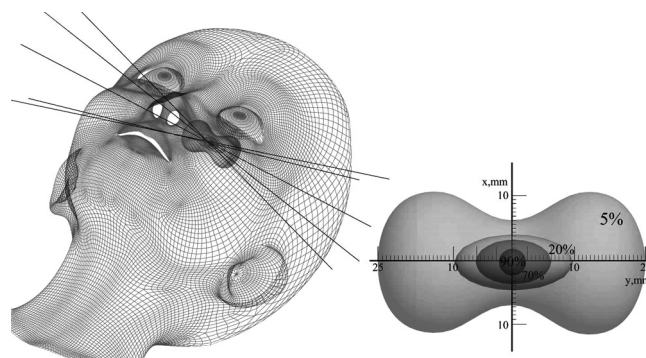


Рис. 2. Направления пучков протонов и распределение дозы при ротационно-конвергентном облучении

медицинским. Разогнавшись до энергии 1000 МэВ, пучок покидает ускорительную камеру, из главного зала по тракту проходит через экспериментальный зал и попадает в зал медицинского облучения. Общая длина протонного тракта около 70 м. Была разработана сложная система позиционирования с возможностью поворота лечебного стола, на котором лежит пациент, и его отдельной части в виде прибора-фиксатора, где в специальном подголовнике может располагаться под углом 40 и 36° закрепленная маской из термопластмассы его голова (рис. 1). Это позволяет создать в зоне отпуска дозы распределение дозы в виде эллипса с размерами 6×6×10 мм (рис. 2). При этом доза облучения на поверхности головы будет до 200 раз меньше, чем в центре. Этот факт, а также резкий градиент перепада доз от 90 до 10 %, являются основой безопасности облучения критических структур [3].

Перед началом клинического использования на медицинском тракте в 1971–1974 гг. были проведены полномасштабные экспериментальные исследования по изучению физических и радиобиологических характеристик протонов с энергией 1000 МэВ, которые позволили обосновать возможность применения методики ПЛТ при такой высокой энергии. В эксперименте были использованы клеточные перевиваемые опухоли, дрожжевые культуры и плодовые мухи-дрозофилы. После того как было определено влияния частиц высокой энергии на структуру клеток и их генетический аппарат, работа продолжилась облучением головного мозга у животных – мышей и собак. Экспериментальным собакам (32 особи) гипофиз был облучен в различных режимах. Часть живот-

ных наблюдали до 2 лет с оценкой ментальных нарушений, гормонального статуса и общей реакции организма, часть была подвергнута аутопсии для измерения зоны постлучевого некроза и степени повреждения нормальной ткани головного мозга [1]. Результаты экспериментов были доложены на Комиссии по аппаратам и техническому оснащению Комитета по новой медицинской технике Минздрава СССР, и это позволило принять решение о возможности проведения клинических испытаний.

Основными преимуществами методики ПЛТ, проводимой в Гатчине, по сравнению с классической нейрохирургией, являются ее неинвазивность (не требуется разрушение целостности черепа и структур головного мозга) и отсутствие риска осложнений со стороны жизненно важных органов. Методика имеет и экономическое обоснование, т.к. облучение проводится в основном однократно в большой дозе, что позволяет сократить время нахождения пациентов в клинике и увеличивает пропускную способность комплекса.

Необходимо отметить, что метод формирования пучка протонов 1000 МэВ путем последовательного использования магнитно-оптических элементов медицинского протонного тракта отличается технической простотой и не требует изготовления дополнительных коллимирующих устройств индивидуально для каждого пациента.

По клиническому эффекту данная методика облучения сравнима с технологией Гамма-Нож, которая признана “золотым стандартом” в радиохирургии интракраниальных новообразований. При прочих преимуществах ПЛТ методом “напролет” в несколько раз дешевле лечения на установке ГаммаНож. Таким образом, использование комплекса ПЛТ для лечения больных с внутричерепными опухолями обеспечивает высокий медицинский, социальный и экономический эффекты. В большинстве случаев исчезает необходимость в повторном облучении, что приводит к увеличению продолжительности и повышению качества жизни пациентов.

Постановка задачи

Сегодня, после более чем 40-летнего успешного опыта лечения пациентов, встал вопрос о модернизации как самой установки, так и подходов к выбору доз облучения и формиро-

ванию более сложных дозовых полей, что неизбежно влечет за собой необходимость биологических и клинических исследований на новом уровне знаний в сфере радиобиологии и с учетом современных требований и мировых стандартов в применении радиохирургии. Такие исследования должны позволить более точно и равномерно облучить мишень с оценкой риска всех изменений, возникающих у пациентов.

В 1983 г. в диссертационной работе [4] были исследованы распределения поглощённых доз от узких пучков протонов с энергией 1000 МэВ при прохождении через тканеэквивалентные поглотители ограниченных размеров и разработаны методы формирования дозных полей с высоким пространственным градиентом, предназначенных для облучения ограниченных мишеней малых размеров. По результатам исследований создана теория взаимодействия протонов с тканями “напролет” с допущением однократного рассеяния вторичных частиц, определены дозное распределение пучка и методы его регистрации. В рамках этой задачи влияние вторичных частиц на подводимую дозу также представляет большой интерес.

С развитием компьютерных технологий появилась возможность моделировать пучки протонов в средах методом Монте-Карло, что является признанным стандартом дозиметрических расчётов. Более того, благодаря обратному моделированию появилась возможность расчета требуемого распределения доз в запланированном объеме, что дает возможность подобрать идеальные углы поворота стола и прибора-фиксатора головы в каждом конкретном случае. Для решения этой задачи необходима разработка системы планирования, которая с учетом всех степеней свободы системы позиционирования смогла бы обеспечить покрытие объема PTV (Planning Target Volume) 95 %-изодозой и при этом минимизировать вероятность побочных эффектов в здоровых тканях.

Поскольку размеры облучаемых внутричерепных мишеней невелики, причем мишени зачастую прилегают к критическим структурам, не допускающим облучения даже в малых дозах, то необходимо формировать границы дозного поля с субмиллиметровой точностью и с высокими краевыми градиентами. Такие требования диктуют необходимость высокой точности позиционирования и перемещения исполнительных механизмов комплекса. Для

уменьшения риска ошибки позиционирования пациента необходима система нахождения мишени в изоцентре, что, в свою очередь, требует визуализации мягких тканей на основе современных методов диагностики. Данные компьютерной томографии в конусном пучке позволяют в трехмерном пространстве скорректировать положение пациента для более точного наведения пучка.

Некорректное совмещение мишени и дозного распределения может привести либо к недооблучению отдельных участков мишени, либо к незапланированному переоблучению близко расположенных к мишени здоровых тканей и структур. Состав, конструкции комплекса и его составных частей, а также методика подготовки и проведения сеанса ПЛТ должны минимизировать возможность некорректного совмещения мишени и дозного распределения в процессе позиционирования и облучения пациентов.

Для исполнения сложных 3D планов в комплексе должна быть предусмотрена возможность не только ротационно-конвергентного перемещения, но и продольного качания с возможностью динамического изменения скорости для изменения дозы во времени. Необходимость в таком уровне подвижности диктуется требованиями новых технологий облучения, например, лучевой терапии с модуляцией интенсивности. Но из-за отсутствия возможности значительно изменять мощность дозы пучка и его коллимации по доступным методикам остается точечное воздействие пучком “напролет” и через “динамические арки” (в том числе и некопланарные).

Одной из сложных задач формирования концепции комплекса является верификация трехмерных планов облучения, которая требует высокой разрешающей способности используемых средств клинической дозиметрии. Даже при тщательной дозиметрии крайне сложно реконструировать трехмерное распределение доз при прямых ручных измерениях, при этом виртуальная симуляция планов также не гарантирует точный результат. Решением такой задачи может стать опыт разработок детекторов для адронного коллайдера. Применение таких детекторов позволит неоднократно регистрировать пучки с энергией до 1000 МэВ, а при условии жесткой фиксации детектора к системе позиционирования пациента есть возможность реконструировать трехмерное распределение доз по измеренной дозе в детекторе с учетом движения мишени в реальном времени.

При проектировании нового комплекса следует рассмотреть и ряд других проблем, таких как иммобилизация пациентов при облучении, поверка дозиметров или детекторов для энергий до 1000 МэВ, точность позиционирования и изменения параметров системы позиционирования для обеспечения необходимого дозного покрытия, разработка программы гарантии качества и отработки аварийных ситуаций, создание автоматизированной системы управления комплексом и др.

Международный опыт

Для решения задачи по созданию нового (пятого) поколения комплекса протонной стереотаксической терапии в Гатчине, мы опирались как на собственный опыт, так и на опыт ближайших существующих аналогов, которых оказалось немного. Так, нами учтен положительный опыт университета МакГилла.

Динамическая стереотаксическая техника была разработана в университете МакГилла в Монреале (Канада, 1986 г.). Их работа показала, что стереотаксические рамки совместимы с современным оборудованием для обработки таких изображений, как КТ, МРТ и DSA (digital subtraction angiography – цифровая разностная ангиография) для обеспечения точного подведения дозы к мишени, и фиксации пациента во время процедуры ПЛТ [5].

При использовании рамки возможно её крепление к голове пациента тремя–пятью штифтами. Стандартные маркерные пластины будут использованы для определения координат мишени при проведении КТ или МРТ, тогда как для визуализации мишени при помощи DSA возможно использование специальных пластин для усиления изображения. Информация о расположении мишени, полученная с помощью этих диагностических методов, будет переноситься на специальные пластины, которые используются в сочетании с настенными и потолочными лазерами для размещения центра мишени в изоцентре.

Дизайн-проект комплекса

АО “Равенство” имеет опыт в области проектирования и производства радиационной техники для облучения опухолей различных локализаций. Предприятие более 50 лет выпускало гамма-терапевтические комплексы “Ро-

кус-М/АМ”, которые поставляли в 21 страну мира [6]. Выпускались также циклические ускорители “Микротрон”. Сегодня предприятие готовится к выпуску нового гамма-терапевтического комплекса “Рокус-Р” [7].

С формированием общего представления о новом Комплексе для протонной стереотаксической терапии на базе синхроциклотрона СЦ-1000 была создана рабочая группа, по результатам работы которой было разработано техническое задание [8] и концептуальное представление о проектируемом комплексе.

Комплекс планируется базировать на высокотехнологическом оборудовании с использованием уже отработанных технических решений, последних достижений в области медицинской радиологии и радиотерапевтической техники. Подведение дозы при облучении “напролет” происходит благодаря вращению и качанию изоцентрической системы позиционирования, которая имеет 8 (9) степеней свободы. Такое количество степеней свободы обусловлено необходимостью периодической юстировки изоцентра системы и протонного пучка, позиционирования мишени внутри изоцентрической системы и изоцентрических вращений для формирования необходимого дозного распределения.

При проектировании комплекса ставится задача выполнения четырех этапов ПЛТ:

- ✓ предлучевая подготовка пациентов (топометрия);
- ✓ трехмерное дозно-анатомическое планирование облучения;
- ✓ облучение при позиционировании пациента с помощью КТ-изображений;
- ✓ верификация планов и дозиметрический контроль облучения.

Первоначальная диагностика опухолевого процесса может проводиться в специализированных медицинских учреждениях, пациент направляется на ПЛТ с результатами проведенного диагностического обследования.

Для выполнения первого этапа в состав комплекса должны входить современные средства визуализации – компьютерный и магнитно-резонансный томографы для получения точных данных о размере, форме и локализации опухоли, а также ее расположении по отношению к близлежащим органам и структурам.

Выполнение второго этапа предполагает наличие системы дозно-анатомического планирования облучения, результатом работы которой является сформированный план реали-

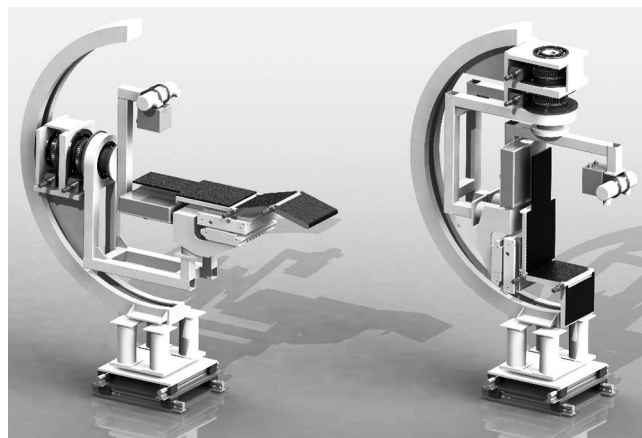


Рис. 3. Дизайн-проект роботизированного терапевтического стола для позиционирования пациента

зации серии движений механизмов комплекса для получения рассчитанного распределения дозы в опухоли.

Для выполнения третьего этапа облучения пациента комплекс должен быть оснащен:

- ✓ системой позиционирования пациента – роботизированным терапевтическим столом (рис. 3);
- ✓ системой визуализации – томография в конусном пучке;
- ✓ системами обеспечения безопасности пациента и персонала;
- ✓ автоматизированной системой управления;
- ✓ автоматизированным рабочим местом оператора;
- ✓ системой голосовой связи и видеонаблюдения;
- ✓ сопутствующим оборудованием.

Выполнение четвертого этапа требует фундаментального подхода к проектированию детектора для регистрации и реконструкции протонного пучка. Предполагается использовать камеру MicroMegas (Micro-MEsh Gaseous Structure) (рис. 4) – это газовый позиционно-чувствительный детектор элементарных частиц, являющийся развитием проволочной камеры. В общем случае, объем детектора разделен на две части металлической микросеткой, находящейся под высоким напряжением и расположенной на расстоянии 25–150 мкм от электродов считывания. В большей части объема происходит взаимодействие излучения с газом, ионизация и дрейф заряда.

В зазоре между сеткой и электродами считывания происходит газовое усиление сиг-

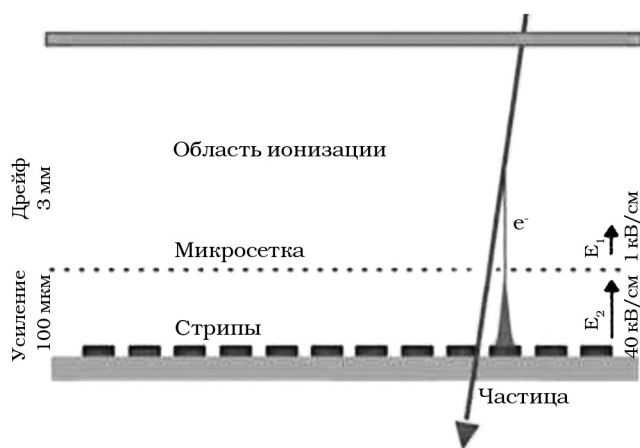


Рис. 4. Конструкция ионизационной позиционно-чувствительной камеры MicroMegas с газовым усилением

нала с коэффициентом $\sim 10^4$, благодаря тому, что напряженность электрического поля между сеткой и электродами считывания составляет ~ 400 В/см. В случае, если на сетку напряжение не подано, камера MicroMegas превращается в обычную ионизационную камеру [9–11].

Устройства проектируемого комплекса для иммобилизации пациентов при проведении ПЛТ содержит:

- а) набор подголовников (несколько вариантов по глубине), адаптированных к анатомическим особенностям больного (разный шейный лордоз и строение черепа);
- б) фиксирующую индивидуальную маску для головы из сетчатой термопластмассы с зоной крепления к верхней челюсти пациента за счет индивидуальной зубной капы (готовится непосредственно перед первой укладкой на КТ);
- в) систему иммобилизации тела для обеспечения удобного положения, не нарушающего процесс дыхания, при этом жесткость фиксации должна позволить наклонять стол по осям X (голова–ноги) и Y (по ходу пучка); наиболее целесообразным представляется сочетание вакуумного матраса и дополнительных фиксирующих ремней или рамы.

Особенностью подставки для подголовника является наличие системы рентгено- и МРТ-контрастных меток для создания единой системы навигации, обеспечивающей абсолютную точность выхода на мишень, визуализируемую при КТ или МРТ исследованиях, и, конечно, при осуществлении стереотаксической ПЛТ.

Комплекс оснащен автоматизированным рабочим местом (АРМ), куда поступает вся информация о процессе облучения, параметрах пучка и положении мишени в реальном времени. АРМ оператора управляет также расписанием поступления пациентов, позволяет импортировать файлы с планирующей системы в формате DICOM, обеспечивает исполнение программы гарантии качества (комплекс мероприятий и блокировок для обеспечения безопасной эксплуатации как для пациентов, так и для медицинского персонала, обеспечивающий учет вероятностного выхода из строя механических узлов, электрических компонент, логических ошибок или невнимательности оператора, а также нестандартного поведения пациентов). АРМ сопряжено с автоматизированной системой управления. На АРМ можно будет выставлять ограничения на исполняющие механизмы по планам лечения как автоматически в соответствии с планом, так и вручную (пределы углов поворота, пределы перемещения, скорость перемещения и скорость вращения).

Истинное положение мишени относительно изоцентра вычисляется по данным томографии в конусном пучке. Имея информацию о референсных снимках, комплекс сможет реализовать автоматическое совмещение истинных координат опухоли с референсными координатами, причем такое смещение отображается на АРМ на протяжении всего сеанса облучения.

Автоматизированная система управления позволяет точно позиционировать исполнительные механизмы, а также с субмиллиметровой точностью обрабатывает динамическое перемещение составных частей комплекса для исполнения сложных планов облучения.

Заключение

На данный момент для возобновления проведения ПЛТ в Гатчине и расширения возможностей проводимого лечения специалистами РНЦ РХТ при технической поддержке ПИЯФ необходимо создание современного комплекса для ПЛТ, включающего лечебный стол, системы позиционирования, визуализации, безопасности и АРМ оператора. Приведение комплекса ПЛТ с узким пучком протонов 1000 МэВ для облучения “напролет” к современным стандартам лучевой терапии позволит запустить работу отделения лучевой терапии на базе сте-

реотактической ПЛТ, принципиальной характеристикой которого станет ежегодное лечение сотен пациентов.

Список литературы

1. Коннов Б.А. Использование пучка протонов с энергией 1000 МэВ для лучевой терапии. Дисс. докт. мед. наук. – Л., 1982.
2. Гранов А.М., Тютин Л.А., Шалек Р.А. и соавт. Сорокалетний опыт клинического применения пучка протонов с энергией 1000 МэВ на базе синхроциклотрона Петербургского института ядерной физики им. Б.П. Константинова // Мед. физика. 2016. № 2(70). С. 10–17.
3. Абросимов Н.К., Воробьев А.А., Жербин Е.А., Коннов Б.А. Протонная терапия на синхроциклотроне в Гатчине // Первый международный семинар по использованию протонных пучков в лучевой терапии. – М.: ИТЭФ. 1977. Ч. 1. С. 89.
4. Низковолос В.Б. Исследование и формирование дозных полей с высоким пространственным градиентом от пучков протонов с энергией 1000 МэВ. Дисс. канд. физ.-мат. наук, 1983.
5. Schell M.C. et al. Dynamic Stereotactic Radio-surgery of McGill University. Report of Task Group 42. 1995.
6. Регистрационное удостоверение на медицинское изделие ФСР 2010/06919 “Комплекс аппаратуры автоматизированного управления “Рокус-АМ” по ТУ 9444-001-08843821-00”.
7. Гранин Д.И., Верзо С.Н., Пашков О.В. Новый гамма-терапевтический комплекс “Рокус-Р” // Мед. физика, 2018, № 2(78), С. 29–38.
8. Проект медико-технических требований “Комплекс протонной лучевой терапии на базе синхроциклотрона СЦ-1000”, 2018. 25 с.
9. Gongadze A. et al. MicroMegas production lines at DLNP JINR. Status and plans // Материалы конференции “25th anniversary of JINR in ATLAS”, 2017, Montenegro.
10. Hollebeek R., Newcomer M., Mayers G. et al. A new technology for fast two-dimensional detection of proton therapy beams. // Phys. Res. Intern, 2012, Article ID 714782.
11. Dolney D., Ainsley C., Hollebeek R., Maughan R. Monte Carlo simulations of a novel MicroMegas 2D array for proton dosimetry // Phys. Med. Biol. 2016. Vol. 61. P. 1563–1571.

DESIGN OF THE PROTON BEAM STEREOTACTIC THERAPY SYSTEM BASED ON THE SYNCHROCYCLOTRON SC-1000

D.I. Granin¹, I.V. Vasilevskaya², A.I. Khalikov³, V.I. Maksimov³

¹ *JSC Rawenstvo, St. Petersburg, Russia*

² *Russian Scientific Center of Radiology and Surgery Technology, St. Petersburg, Russia*

³ *B.P. Konstantinov Institute of Nuclear Physics, St. Petersburg, Russia*

JSC Rawenstvo solves the problem of designing the new (fifth) generation of Proton Stereotactic Therapy System (PSTS) in the Gatchina for the resumption of proton therapy produced by the A.M. Granov RSC RST with technical support from the St. Petersburg Institute of Nuclear Physics in the Gatchina. PSTS includes: positioning system, visualization system, security system, treatment table and computer workstation of the operator. The article presents the historiography of the emergence of proton therapy “shoot through” in the A.M Granov RSC RST and its technical implementation at the St. Petersburg Institute of Nuclear Physics on the basis of the proton beam of synchrocyclotron SC-1000. The experience of both domestic developments and foreign analogues is taken into account in solving this problem. Also a design project developed by JSC Rawenstvo is presented.

Key words: *proton therapy, stereotactic irradiation, pituitary adenomas, AVM, synchrocyclotron SC-1000*

E-mail: gdi@rawenstvo.ru