

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО УСКОРИТЕЛЯ ЭЛЕКТРОНОВ MOBETRON В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

*М.В. Черных, Д.И. Федосеенко, А.В. Петровский, Т.А. Крылова, О.А. Рыжикова,
Ю.А. Кудашкина, О.В. Козлов, С.С. Хромов*
*Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва*

Цель: Поделиться опытом внедрения интраоперационного ускорителя электронов Mobetron в клиническую практику, в том числе описать методики приемо-сдаточных испытаний, представить результаты измерений. Рассмотреть возможные варианты клинического применения.

Материал и методы: Приемо-сдаточные испытания и ввод в эксплуатацию проводились на интраоперационном ускорителе Mobetron, IntraOp (США) с использованием дозиметрического оборудования IVA Dosimetry (Бельгия).

Результаты: Описаны опыт ввода в эксплуатацию интраоперационного ускорителя электронов Mobetron и некоторые наиболее актуальные варианты его клинического применения.

Заключение: Ввод в эксплуатацию аппарата Mobetron – длительная и специфическая процедура. Важнейшим аспектом успешности подготовки и эксплуатации аппарата в клинике является общая заинтересованность и кооперация специалистов разных направлений – радиотерапевтов, хирургов, медицинских физиков.

Ключевые слова: *ускоритель электронов, лучевая терапия, интраоперационное облучение, приемо-сдаточные испытания*

DOI: 10.52775/1810-200X-2023-99-3-11-18

Введение

В настоящее время лучевая терапия является одним из основных методов лечения, применяемых в борьбе с онкологическими заболеваниями. Она, в свою очередь, подразделяется на дистанционные и контактные виды лечения. Отдельным видом лечения является – интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ), применяемая в хирургических операционных, когда высокая доза однократно подводится на ложе опухоли во время хирургической операции. Прямая визуализация мишени и возможность отделить нормальные ткани от ложа опухоли позволяют подвести предписанную дозу непосредственно на опухоль и минимизировать дозу на окружающие ткани.

ИОЛТ часто используется в сочетании с другими методами, такими как максимальная хирургическая резекция, дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) или химиотерапия, то есть как часть мультидисциплинарного подхода.

Среди различных методов ИОЛТ – электронное и низковольтное рентгеновское излучение, используемые в настоящее время в клинической практике. Каждый метод имеет свой уникальный набор преимуществ и недостатков, а также свой набор показаний. Для электронной ИОЛТ возможна большая глубина проникновения и однородность дозы по сравнению с ИОЛТ киловольтным рентгеновским излучением.

Клиническое применение ИОЛТ

Рак молочной железы

На диаграмме (рис. 1) показано распределение пациентов, пролеченных на аппарате Mobetron в мире по локализациям. Подавляющее большинство – это больные раком молочной железы. В рассмотренных исследованиях у большинства пациентов имелась одноочаговая инвазивная опухоль размером не более 3 см [1–6]. В большинстве из них оценивалось использование ИОЛТ с дозами 10–12 Гр как компонента комбинированного лечения с ДЛТ (37–54 Гр). Также оценивалось использование более высоких доз ИОЛТ (20–24 Гр) как самостоятельной ЛТ у пациентов с низким риском и размером опухоли менее 2,5 см [2, 5]. Было замечено, что исследования, не включающие проведение ДЛТ, демонстрируют более низкий локальный контроль опухоли через 4 года. Что касается размера опухоли и стадии TNM, то в различных исследованиях не наблюдалось совпадений.

В одном из исследований [7] из 590 пациентов 96 % получили однократную дозу в 21 Гр, а остальные пациенты – сочетанную терапию ИОЛТ (10–15 Гр) и ДЛТ (44–40 Гр). У 3 пациентов, получавших только ИОЛТ в дозе 21 Гр, развились местные рецидивы через 28–36 месяцев.

В работе Ivaldi et al. [8] рассматривались 204 женщины в пременопаузе с $T_{1-2}N_{0-1}$ с инвазивным раком молочной железы. Они получили однократную дозу ИОЛТ 12 Гр и дозу ДЛТ 37,05 Гр. Через 9 месяцев наблюдения частота отдаленных рецидивов составила 2,5 %, местных рецидивов не было.

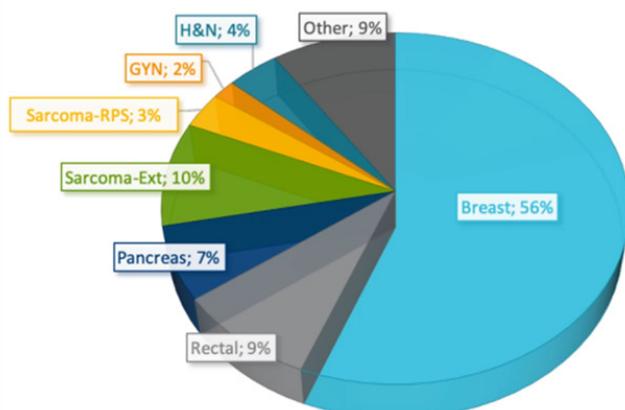


Рис. 1. ИОЛТ в лечении рака молочной железы

В целом, местный контроль над первичным заболеванием на ранней стадии составляет более 95 % в течение года [1, 3, 8] и двух лет [7], связанный с комбинацией однократной дозы ИОЛТ (10–20 Гр) и фракционированной ДЛТ (32–50 Гр).

В работе [9] 1305 пациентов были включены в рандомизированные исследования. Из них 654 получили ДЛТ и 651 – ИОЛТ. Пролечены женщины в возрасте 48–75 лет с ранним раком молочной железы и максимальным диаметром опухоли до 2,5 см. Пациенты в группе ИОЛТ получили однократную дозу в 21 Гр на ложе опухоли во время операции. Те, кто находился в группе ДЛТ, получили 50 Гр за 25 фракций по 2 Гр, после чего последовала доза в 10 Гр в виде буста за 5 фракций [10]. Пятилетняя частота рецидивов составила 4,4 % в группе ИОЛТ и 0,4 % в группе ДЛТ. Пятилетняя общая выживаемость составила 96,8 % в группе ИОЛТ и 96,9 % в группе ДЛТ [9].

Использование ИОЛТ для лечения рака молочной железы не уступает традиционному лечению по возможностям местного контроля. Более высокая однородность дозы, исключение незатронутых структур из области облучения и отсутствие интервала времени между операцией и лучевой терапией делают ИОЛТ перспективной альтернативой в лечении нераспространенного рака молочной железы.

Другие локализации

ИОЛТ у больных местнораспространенным колоректальным раком или его рецидивом осуществлялась в качестве альтернативы резекции крестца или экзэнтерации органов малого таза при высоком риске выполнения операции с положительными краями резекции.

При ИОЛТ в сочетании с ДЛТ и органосохраняющими операциями при саркомах мягких тканей конечностей показатели 5 и 10-летнего локального контроля по ряду исследований составили 86 % и 84 % соответственно. Регионарные и отдаленные метастазы через 5 и 10 лет не возникли в 68 % и 66 % случаях [10].

ИОЛТ при забрюшинных саркомах показала, что количество местных рецидивов было значительно меньше в группе с ИОЛТ (6 из 15) чем в контрольной группе (16 из 20). У пациентов, получавших ИОЛТ, также было меньше осложнений со стороны органов ЖКТ (лучевой энтерит у 2 из 15) в сравнении с контрольной группы (10 из 20).

Материал и методы

Интраоперационный ускоритель является компактным транспортируемым аппаратом. На специальной транспортной тележке с электроприводом он перемещается в операционную. Для облучения используются пучки электронов 4–12 МэВ и аппликаторы различных диаметров для коллимации пучка в соответствии с размером ложа опухоли.

На сегодняшний день в мире представлено три производителя ускорителей для ИОЛТ электронным пучком, имеющих наиболее широкое распространение – Mobetron (IntraOp, США), Liac (SITCorporate, Италия), Novac (SITCorporate, Италия).

Характеристики аппарата Mobetron

Аппарат Mobetron (рис. 2) представляет собой линейный ускоритель электронов с энергиями 6, 9 и 12 МэВ. Данная система состоит из двух блоков: терапевтического модуля и управляющей консоли [11].

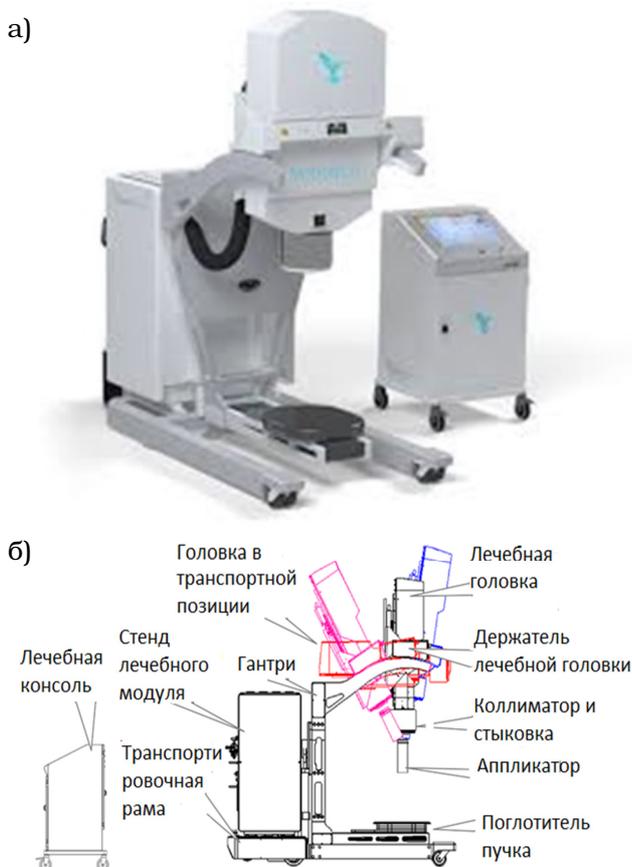


Рис. 2. Аппарат Mobetron а) и его схематичное представление б)



Рис. 3. Набор аппликаторов с разными диаметрами и углами наклона

Лечебная головка ускорителя и поглотитель пучка установлены на гантри с диапазоном вращения $\pm 45^\circ$. Головка ускорителя может отклоняться вперед и назад в пределах от $+10^\circ$ до -30° , перемещаться вертикально – в диапазоне 30 см, в поперечном и продольном направлениях – в пределах 10 см. В состав ускорителя также входит 45 цилиндрических аппликаторов длиной 32 см. Диаметр аппликаторов варьируется от 3 до 10 см. Края аппликаторов имеют разные углы среза поверхности (рис. 3) для установки на труднодоступные мишени.

Аппарат совмещается с аппликатором, но не соприкасается. Выравнивание осуществляется за счет лазеров в головке аппарата, которые отражаются зеркалами в манжете аппликатора, обеспечивая обратную связь при позиционировании. Аппликатор на манжете зажимается на хирургическом столе (рис. 4).

Для ежедневных измерений в рамках гарантии качества используется специальный аппликатор с фантомом. Он предназначен для измерений значений радиационного выхода на глубинах d_{max} и R_{50} для каждой энергии перед началом лечения. Номинальное расстояние от источника электронов до пациента (конца аппликатора) составляет 50 см.

Приемо-сдаточные тесты

Во время механических тестов проверяются линейные (продольное и поперечное) и вращательные движения гантри и головки аппарата во всем диапазоне движений. Положение поглотителя пучка при разных углах наклона головки аппарата проверяется с помощью лазеров.



Рис. 4. Примеры позиционирования аппликатора в держателе, закрепленном на столе

Дозиметрические тесты включают в себя проверки [12]:

- ✓ энергии электронного пучка для всех энергий. При этом измеряется глубина расположения дозовых уровней 80 % и 30 %;
- ✓ уровня загрязняющего фотонного излучения на расстоянии изодозы 10 см от 10 %;
- ✓ мощности дозы на глубине дозового максимума. Допуск этого параметра довольно большой по сравнению с конвенциональными ускорителями и составляет ± 20 %;
- ✓ флатности и симметрии пучка;
- ✓ воспроизводимости и линейности показаний системы мониторинга дозы (СМД);
- ✓ зависимости показаний СМД от углов поворота гантри и наклона головки аппарата;
- ✓ блокировок пучка в случае превышения количества монитрных единиц или мощности дозы, асимметрии пучка, недостаточной мощности дозы, а также расхождения двух независимых счетчиков монитрных единиц.

Также проверяется функционирование системы мягкой стыковки при позиционировании аппликатора, выравнивание его центральной оси относительно центральной оси пучка, которая реализуется с помощью встроенной лазерной системы.

Дозиметрические характеристики для ввода в эксплуатацию аппарата Mobetron

Все дозиметрические измерения проводились в специальном каньоне для обеспечения возможности съемки всего комплекса дозиметрических характеристик. После этого аппарат был транспортирован в операционную. Измерения проведены в водном фантоме BluePhantom с использованием программы OmniPro Accept (IBA Dosimetry GmbH, Шварценбрюк, Германия). В качестве полевого детектора использована ионизационная камера RAZOR (IBA Dosimetry GmbH, Шварценбрюк, Германия), референсного – ионизационная камера СС-13.

Факторы выхода

Коэффициенты факторов выхода измерялись для каждого диаметра, наклона аппликатора и энергии пучка. При измерениях использовались рекомендации AAPM Task Group 48 [13]. Аппликаторы размещались так, чтобы скошенный конец касался уровня воды. Одна камера размещалась на глубине дозового максимума d_{max} , другая камера – непосредственно под пучком аппарата. Так как ось скошенного аппликатора не перпендикулярна поверхности воды (рис. 5), перед позиционированием детектора сначала измерялся продольный профиль на глубине d_{max} для определения местоположения центральной точки. Для каждой энергии все значения дозы в точке нормируются на значение дозы, полученное для аппликатора с диаметром 10 см с углом наклона 0° .

Процентные глубинные дозы и профили пучка.

Процентные глубинные дозы (ПГД) были измерены для каждого диаметра, наклона аппликатора и энергии пучка, перпендикулярно к поверхности воды. Получены поперечные и продольные профили на трех глубинах – Z_{ref} (определенная согласно методическим рекомендациям МАГАТЭ TRS-398), $D_{90\%}$, $D_{80\%}$.



Рис. 5. Аппликатор 30°. Ось скошенного аппликатора не перпендикулярна поверхности воды, край соприкасается с поверхностью

Результаты

Факторы выхода

Измеренные факторы выхода имеют свойство возрастать при уменьшении размера аппликатора. Для каждой комбинации энергии/угол наклона аппликатора факторы выхода представлены на рис. 6. Полученную закономерность можно объяснить следующим образом. Аппликаторы имеют сплошные стенки без зазоров, и часть электронов, которая рассеивается в направлении вне поля, затем возвращается обратно. По мере уменьшения размера аппликатора больше электронов рассеивается обратно на меньшую площадь, увеличивается флюенс и, соответственно, фактор выхода. Начиная с некоторого размера поля, аппликатор становится достаточно узким, чтобы вклад в дозу от обратно рассеянных электронов компенсировался электронами, не попавшими в аппликатор из-за узости отверстия, и коэффициент выхода начинает уменьшаться.

Абсолютная доза

Калибровка по абсолютной дозе была выполнена по тому же принципу, как и для ускорителя

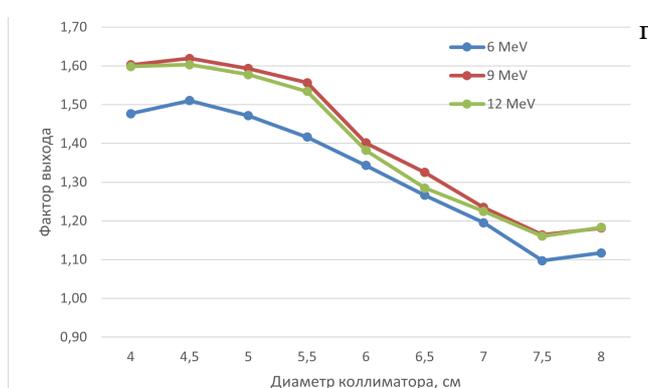
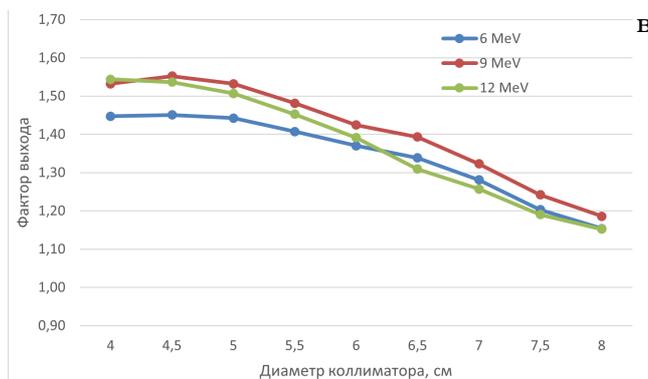
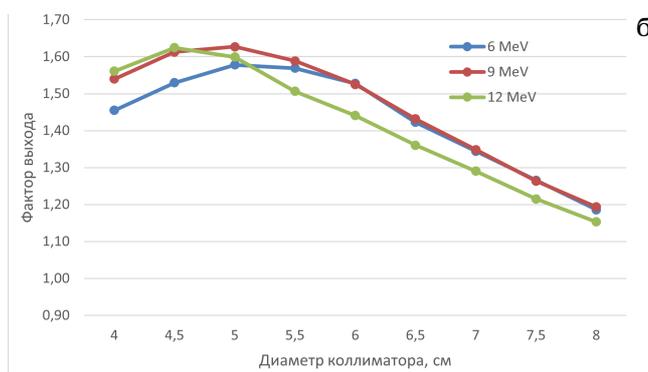
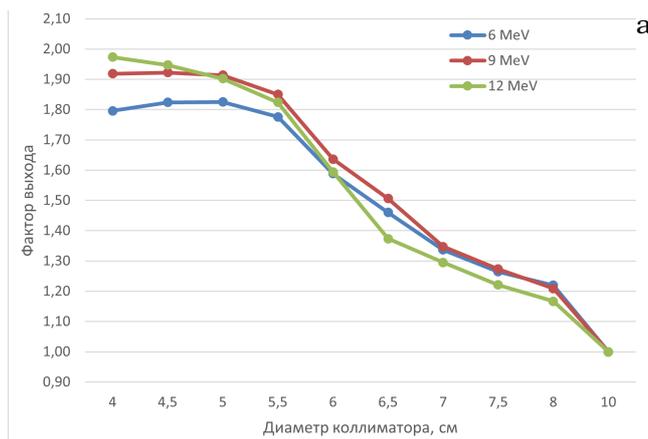


Рис. 6. Зависимость радиационного выхода от диаметра аппликатора для разных энергий и углов наклона аппликатора 0°, 15°, 30°, 45° – а, б, в, г

Таблица 1
Значения доз для аппликатора
с диаметром 10 см и углом наклона 0°

Энергия, МэВ	6	9	12
Доза на поверхности, %	92,93	96,22	97,98
R90, мм	1,67	2,59	3,39
R80, мм	1,93	2,92	3,97
R50, мм	2,46	3,59	4,8
Rp, мм	3,25	4,58	6,03

телей для дистанционной лучевой терапии, по протоколу TRS-398 с использованием поверенной ионизационной камеры и электрометра.

Процентная глубинная доза

Поверхностная доза, глубина d_{max} , R_{90} , R_{80} и R_p представлены для каждой энергии в табл. 1. Значения доз определены по ПГД для аппликатора с диаметром 10 см и углом наклона 0°.

Значения расположения глубин R_{90} и R_{80} сопоставимы с литературными данными и находятся в пределах 3 мм от реперных значений [14]. Использование аппликаторов меньшего диаметра не оказывает сильного влияния на параметры ПГД. С уменьшением диаметра конуса от 10 до 4 см поверхностная доза уменьшается в пределах от 2 до 6 % в зависимости от энергии. Для энергии 12 МэВ разброс поверхностных доз в зависимости от размера аппликатора меньше, чем для энергий 6 и 9 МэВ.

Изменение угла скоса аппликатора оказало более выраженное влияние на ПГД, как и ожидалось. Отметим, что при этом ось измерения не совпадала с осью аппликатора (рис. 7).

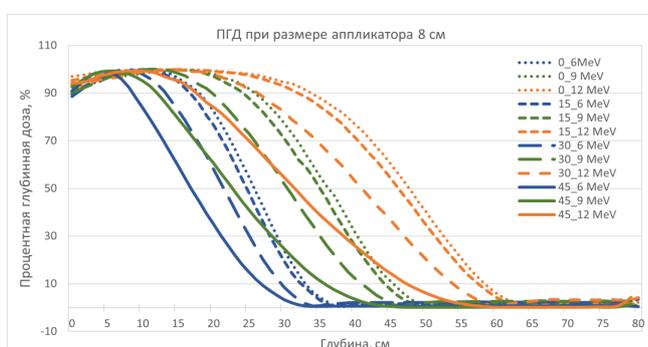


Рис. 7. Процентные глубинные дозы при размере аппликатора диаметром 8 см

Заключение

Одним из преимуществ аппаратов для ИОЛТ является возможность их размещения в существующих операционных. Однако если операционная не является каньоном и не имеет специальной защиты, соответствующей нормам радиационной безопасности при дистанционной лучевой терапии, то должны применяться ограничения по количеству леченных пациентов за установленный промежуток времени.

Особенностью аппарата Mobetron являются факторы выхода, которые увеличиваются с уменьшением размера поля. Mobetron имеет лишь одну рассеивающую фольгу для выравнивания профиля при всех энергиях и фиксированном первичном коллиматоре, в отличие от классических ускорителей для дистанционной лучевой терапии, которые снабжены набором фольг.

Особое внимание следует уделить выбору соответствующей энергии и аппликатора для лечения, так как дозиметрическое планирование осуществляется вручную в режиме реального времени.

Ввод в эксплуатацию аппарата Mobetron – длительная процедура с учетом большого количества аппликаторов, особенно в случае отсутствия специального помещения с должной радиационной защитой и необходимости последующего его перемещения в другое помещение, операционную. Важнейшим аспектом успешности подготовки и эксплуатации аппарата в клинике является общая заинтересованность и кооперация специалистов разных направлений – радиотерапевтов, хирургов, медицинских физиков.

Список литературы

- Petit J, Veronesi U, Rey P, Rotmensz N, Botteri E, Rietjens M, et al. Nipple-sparing mastectomy: risk of nipple-areolar recurrences in a series of 579 cases. *Breast Can Res Treat.* 2009; 114 (1): 97-101. DOI: 10.1007/s10549-008-9968-6
- Intra M, Leonardi C, Luini A, Veronesi P, Genari R, Gatti G, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast surgery: broadening the indications. *Arch Surg.* 2005; 140 (10): 936-9. DOI: 10.1001/archsurg.140.10.936.

3. Kraus-Tiefenbacher U, Scheda A, Steil V, Hermann B, Kehrer T, Bauer L, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer using the intrabeam system. *Tumori*. 2005; 91 (4): 339-45. <https://doi.org/10.1177/030089160509100411>.
4. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, Fleckenstein K, Keller A, Herskind C, et al. Long-term toxicity of an intraoperative radiotherapy boost using low energy X-rays during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 6 (2): 377-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.05.042>.
5. Mussari S, Sabino Della Sala W, Busana L, Vanoni V, Eccher C, Zani B, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast cancer. First report on late toxicity and cosmetic results from a single-institution experience. *Strahlenther Onkol*. 2006; 182 (10): 589-95. DOI: 10.1007/s00066-006-1559-z.
6. Wenz F, Welzel G, Keller A, Blank E, Vorodi F, Herskind C, et al. Early initiation of external beam radiotherapy (EBRT) may increase the risk of long-term toxicity in patients undergoing intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost for breast cancer. *Breast*. 2008;17 (6): 617-22. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2008.05.009>.
7. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Gatti G, Intra M, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery: experience with 590 cases. *Ann Surg*. 2005; 242 (1): 101-6. DOI: 10.1097/01.sla.0000167927.82353.bc.
8. Ivaldi G, Leonardi M, Orecchia R, Zerini D, Morra A, Galimberti V, et al. Preliminary results of electron intraoperative therapy boost and hypofractionated external beam radiotherapy after breast-conserving surgery in premenopausal women. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72 (2): 485-93. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.12.038>.
9. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. 2013; V. 14: 13: 1269-77. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70497-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70497-2).
10. Roeder F, Krempien R. Intraoperative radiation therapy (IORT) in soft-tissue sarcoma. *Radiation Oncology*. 2017; 12: 20. DOI: 10.1186/s13014-016-0751-2.
11. Product Datasheet Mobetron, IntraOp.2008.
12. Customer Acceptance Test Mobetron, IntraOp. 2008.
13. Sam Beddar A, Biggs P, Sha Chang, Ezzell G, Faddegon B, Hensley F, Mills D. Intraoperative radiation therapy using mobile electron linear accelerators: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 72. 2006. DOI: 10.1118/1.2194447.
14. Wootton L, Meyer J, Kim E, Phillips M. Commissioning, clinical implementation, and performance of the Mobetron 2000 for intraoperative radiation therapy. 2016. DOI: 10.1002/acm2.12027.

EXPERIENCE OF INTRODUCING INTRAOPERATIVE ELECTRON ACCELERATOR MOBETRON INTO CLINICAL PRACTICE

*M.V. Chernykh, D.I. Fedoseenko, A.V. Petrovsky, T.A. Krylova, O.A. Ryzhikova,
Yu.A. Kudashkina, O.V. Kozlov, S.S. Khromov*

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Purpose: To share the experience of introducing the Mobetron intraoperative electron accelerator into clinical practice, including describing the methods of acceptance testing and measuring dose distributions, as well as possible clinical applications.

Material and methods: Acceptance tests and commissioning were carried out on the intraoperative accelerator Mobetron (IntraOp, USA), dosimetry IBA (Belgium).

Results: Experience of commissioning the Mobetron intraoperative electron accelerator and some of the most relevant clinical applications are described.

Conclusion: Commissioning the Mobetron is a lengthy and specific procedure. The most important aspect of the successful preparation and operation of the device in the clinic is the common interest and cooperation of specialists in various fields - radiotherapists, surgeons, medical physicists.

Key words: *electron accelerator, radiotherapy, intraoperative exposure, acceptance testing*

E-mail: tanya_mifi@list.ru