

НАНОБИОМЕДИЦИНА И НАНОФАРМАЦЕВТИКА

УДК 616-006.04:53.047

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ПАССИВНОГО И АКТИВНОГО ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛЯ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ИОНАМИ УГЛЕРОДА

© 2023 г. А. Н. Соловьев^{1,2,*}, И. А. Гулидов¹, А. П. Солдатов³, П. В. Шегай⁴,
С. А. Иванов^{1,5}, К. А. Сергунова⁶, А. Д. Каприн^{4,5}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Министерства здравоохранения РФ, Обнинск, Россия

²Обнинский институт атомной энергетики – филиал Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, Обнинск, Россия

³Институт физики высоких энергий им. А.А. Логонова Национального исследовательского центра “Курчатовский институт”, Протвино, Россия

⁴Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения РФ, Обнинск, Россия

⁵Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия

⁶Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

*E-mail: salonf@mrrc.obninsk.ru

Поступила в редакцию 17.01.2023 г.

После доработки 17.01.2023 г.

Принята к публикации 23.01.2023 г.

Представлены сравнительные данные по облучению пациентов с онкологическими заболеваниями пучками ионов углерода с использованием пассивных средств модификации поля и активного метода формирования дозы на основе литературных и собственных данных. Приводятся оценки по физическим и радиобиологическим особенностям формирования активных и пассивных полей, непосредственные результаты лечения, а также рассмотрены дозы вне поля облучения при обоих методах.

DOI: 10.56304/S1992722323040167

ВВЕДЕНИЕ

Целью лучевой терапии является подведение оптимальной достоверной дозы излучения в опухолевый объем с минимизацией повреждения здоровых тканей, что обеспечивает уничтожение опухоли, улучшение качества и продление продолжительности жизни пациентов. Лучевая терапия ионами углерода, в свою очередь, является одним из эффективных методов дистанционной лучевой терапии, при котором успешно сочетаются физические преимущества в пространственном распределении дозы, так называемый пик Брэгга, и сравнительно более высокая относительная биологическая эффективность (ОБЭ) в мишени, нежели на входе пучка. В настоящее время в мире функционируют 13 медицинских центров с 38 кабинетами, включая три системы гэнтри. Опыт использования ионов в медицинской практике был обобщен в публикации Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям (МКРЕ) ICRU 93 [1], которая является основополагающим документом, описывающим процедуры подведения ле-

чебного воздействия углеродными пучками различных характеристик.

МЕТОДЫ

Основной документ для анализа проблематики ионной терапии – [1]. Для дальнейшего поиска литературы использовали базу данных публикаций Scopus (ScienceDirect) с доступом к полнотекстовым версиям статей [2–21]. Собственные данные представлены в публикациях [15, 22–26].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В системах доставки широкого пучка модуляция поглощенной дозы по глубине достигается пассивными элементами канала формирования (гребенчатым фильтром или модулирующим кольцом). Такие элементы не меняются в процессе подведения конкретного поля и означают подведение фиксированной поглощенной дозы относительно глубины модуляции по всему полю. Затем подобное поле модифицируется компенса-

тором переменной толщины по всему сечению поля для того, чтобы “очертить” дальнюю границу планируемого объема мишени. Это в свою очередь является важным аспектом в моделировании терапии, так как спектр фрагментов может рассматриваться зависимым только от глубины расположения мишени в поле. Следовательно, и линейная передача энергии (ЛПЭ), и ОБЭ могут рассматриваться только как функции от глубины. Более того, поскольку схема модуляции остается неизменной, это же можно сказать про всю фиксированную конфигурацию облучения с одного поля: поглощенную дозу, тип ткани, конечную точку эффективности лечения и т.п. Изменение этих параметров требует модификации самой системы пассивного подведения дозы. Таким образом, практическое применение систем доставки широкого пучка в клинике состоит в следующем:

- параметры ткани, конечные точки и режим фракционирования должны оставаться неизменными;

- вся концепция подведения дозы обеспечивается только в режиме доставки одного поля в день (т.е. если план облучения состоит из двух полей, облучение с этих полей должно происходить в разные дни). Подведение нескольких полей за один день будет означать разницу в поглощенной дозе и ЛПЭ и не обеспечит равномерный биологический эффект. При доставке дозы в разные дни процесс восстановления тканей может считаться завершенным, а сами поля независимыми.

Такой режим клинического использования широких пучков применяется на всех подобных установках [1]. Только в случае экстремального гипофракционирования (как подведение четырех полей в терапии рака легкого) возможно одновременное облучение в рамках одного дня. Действительно, более высокая поглощенная доза означает меньшее значение ОБЭ согласно классическим подходам линейно-квадратичной модели, что, в свою очередь, означает менее выраженную модуляцию ОБЭ-взвешенной дозы по глубине, которая должна быть примерно постоянной по всему объему опухоли.

Использование сканирующих пучков позволяет достичь лучшей вариативности ОБЭ и обеспечивает большую степень свободы выбора режима модуляции поглощенной дозы. Основным преимуществом сканирующих пучков является возможность эффективно покрыть не только дальний край мишени, но и ближнюю границу опухолевого объема, обеспечив таким образом существенное снижение объема облучения здоровых тканей высокой дозой. Это достигается путем подбора пробегов ионов в каждой позиции лечебного поля, что обеспечивают более сильную модуляцию пика Брэгга в центральной части опу-

холи и меньшую модуляцию кривой в латеральных краях, где требуется меньшая глубина покрытия объема мишени. Для достижения этой задачи требуется модуляция флюенса в каждом индивидуальном пучке, чтобы получить равномерную ОБЭ-взвешенную дозу, но это означает и необходимость применения более сложных моделей описания биологического действия.

В задачах лучевой терапии ионами углерода для составления биологически-взвешенного плана облучения в Японии и на европейских установках используются различные модели. При этом надо понимать, что все европейские установки оснащались и продолжают оснащаться только сканирующей системой формирования поля, в то время как большинство Японских медицинских центров имеют пассивную систему вывода. Пересмотр радиобиологических моделей действия и уход от концепции нейтронной эффективной дозы в HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba, Медицинский ускоритель тяжелых ионов в городе Чiba [2]) также сопровождался внедрением двух новых лечебных комнат уже со сканирующим пучком. В целом можно было бы предположить, что ОБЭ применяемых лечебных полей может различаться между активным и пассивным методами формирования по причине различий во фрагментации пучков и разного количества тканей на пути пучка. Однако сравнительные исследования, проведенные в наиболее сопоставимых условиях на пучках NIRS (National Institute of Radiological Sciences, Национальный институт радиологических наук, Чiba, Япония) и GSI (Gesellschaft für Schwerionenforschung, Дармштадт, Германия) по критерию выживаемости клеток HSG *in vitro* [3] и по критерию регенерации кишечных крипт *in vivo* [4], показали практически одинаковые результаты. Был сделан вывод о том, что, несмотря на больший вклад фрагментов при пассивном облучении, он не приводит к существенной разнице в ОБЭ и о том, что значение ОБЭ преимущественно определяется эффектами первичного углеродного пучка.

Таким образом, в контексте моделей биологического действия в мире активно используются три модели: LEM I (англ. Local Effect Model, модель локального эффекта) в Европе [5], обновленный подход LBL (Lawrence-Berkley Lab, США), изначально для пучка HIMAC, который продолжает использоваться на всех пассивных Японских пучках [6], и обновленная модифицированная модель МКМ (англ. Microdosimetric Kinetic Model, микродозиметрическая кинетическая модель) для сканирующих Японских пучков [7]. Отдельно стоит выделить подход к постоянному заданию ОБЭ по глубине на уровне 2.5 или 3, который используется в Китае на пучке в Ланжоу, однако только для опухолей, расположенных близко к поверхности [8]. Отметим, что нет

прямого подхода, который позволил бы сравнивать клинические результаты, получаемые в этих различных институтах с использованием разных биологических моделей, как это возможно в традиционной фотонной терапии. Существуют подходы, например, описанные в [9], где используются эмпирические значения переходных множителей дозы, предписанных одной моделью, к дозе другой модели, оптимизации множественных полей [10], или пересчет эффективности действия органо-специфичных ОБЭ-взвешенных ограничений дозы [11].

Описание клинических результатов сравнения эффективности и безопасности пассивных и активных схем в литературе весьма скудно. Существуют лишь две специфичные публикации, посвященные непосредственному сравнению методов для двух конкретных локализаций — рака поджелудочной железы [12] и рака молочной железы [13]. В первом исследовании ретроспективно было отобрано 13 пациентов с неоперабельным раком поджелудочной железы (средний возраст 63 года), прошедших курс четырехпольного облучения пассивным методом в госпитале НІМАС с планом облучения, построенным на основе четырехмерной компьютерной томографии. Для этих пациентов были построены еще три варианта планов, а именно четырехпольное облучение сканирующим методом и трехпольные облучения с углов 150, 180, 210 обоими методами. Пассивный план трехпольного облучения не позволил получить допустимую максимальную дозу на спинной мозг и сразу был отброшен из рассмотрения. Из остальных планов именно четырехпольное сканирующее облучение позволило достоверно добиться снижения дозы на желудок и двенадцатиперстную кишку. В то же время трехпольное сканирующее облучение в целом позволяет снизить нагрузку на желудочно-кишечный тракт и влияние перистальтики кишечника на распределение дозы. Значимых различий в покрытии опухоли между активным и пассивным методами найдено не было, поэтому для поиска такой разницы облучение поджелудочной пассивным методом стало предметом проспективного клинического исследования в университетском центре в Гунме, Япония. Опубликованные [14] результаты по восьми пациентам (средний возраст 75 лет) в рамках конкретного метода посвящены сравнению точности ежедневного подведения дозы в зависимости от выбора базового метода совмещения — по костям или по опухоли — определяемого на ежедневных КТ-снимках. Метод совмещения по контуру опухоли был признан превосходящим методом совмещения по костям по показателям однородности покрытия целевого объема мишени в случаях, когда велики неопределенности положения опухоли.

В исследовании [13], в которое ретроспективно было включено 11 пациенток (средний возраст 66 лет), получивших терапию рака молочной железы пучком ионов углерода с пассивным методом формирования, сделан вывод о том, что в ряде случаев пассивное формирование может оказаться предпочтительным и по показателю итогового распределения дозы. По критерию D95 (доза по гистограмме доза—объем на уровне 95% объема мишени) примерно в 27% случаев пассивное облучение достоверно лучше, хотя для рассматриваемых 11 случаев опухоль даже не всегда покрывалась 95%-ной изодозой. Впрочем, ответ опухоли был достигнут у всех пациенток. Отметим, что планы для активного сканирующего пучка подготавливались другой системой планирования, и такие планы показывают достоверную разницу в снижении дозы на кожу, что, несомненно, может считаться фактором снижения риска лучевых повреждений.

Важным аспектом обеспечения качества жизни пациентов является оценка величины рисков возникновения вторичных радиационно-индуцированных раков, обусловленных ненулевой дозой в органах вне поля облучения, которая возникает вследствие наличия нейтронного фона. Нейтроны образуются как в самом теле пациента, так и дополнительно могут возникать в устройствах пассивного формирования. В [15] была проведена оценка доз в различных органах тела пациента в случае облучения рака предстательной железы одним активным сканирующим полем с использованием воксельного фантома VisHum [16] и средства моделирования Fluka [17]. В [18] с использованием кода PHITS [19] и референсного фантома МКРЗ [20] проведена оценка доз в органах вне поля облучения для реалистичных случаев облучения предстательной железы с трех полей в режиме 57.6 Гр биологической дозы на пассивном пучке НІМАС [21]. На рис. 1 показано отношение величины превышения дозы при пассивном методе формирования поля над активным способом облучения с учетом усреднения показателей отдельных полей в [18] и средней величины ОБЭ 2.5 в качестве множителя для [15]. Видно, что по мере отдаления от целевого объема превышение все более и более существенное: например, для мозга, который находится в наибольшем отдалении от предстательной железы, доза при пассивном методе формирования в 32 раза выше, чем при сканирующем. Однако отметим, что даже с учетом взвешивающих факторов и большого ЛПЭ нейтронного излучения в этой зоне эквивалентная доза в мозге в типовом случае облучения предстательной железы пассивным пучком составляет 7.07 мЗв за весь курс [18].

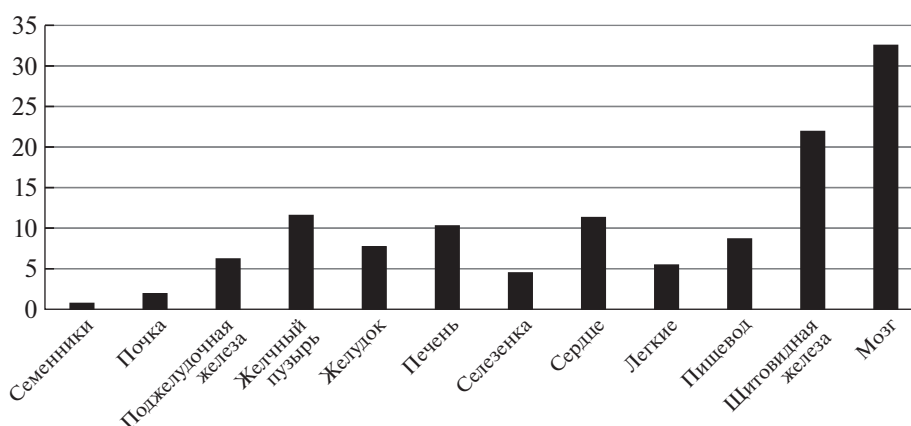


Рис. 1. Уровень превышения дозы в органах вне поля облучения при пассивном методе формирования [15] над активным [12] в случае облучения рака предстательной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В России в рамках соглашения между НИЦ “Курчатовский институт” и ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России реализуются собственные проекты углеродной лучевой терапии. В настоящее время проводятся [22] доклинические исследования на действующем пучке ускорительного комплекса У-70, в том числе работы по математическому моделированию действующих спектров компонент поля излучения [23] и прямые *in vitro*-эксперименты для подтверждения предсказательной силы моделей [24], а также исследования в области безопасности воздействия ионного пучка в области хвоста кривой Брэгга [25, 26]. В целом развитие направления ионной терапии в России представляется весьма перспективным, а большой научно-технический задел, полученный на данном этапе, позволит эффективно и качественно внедрить методику для рутинного клинического применения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- ICRU Report 93: Prescribing, Recording, and Reporting Light Ion Beam Therapy // *J. ICRU*. 2016. V. 16 (1–2).
- Eiichi Takada* // *Nucl. Phys. A*. 2010. V. 834 (1–4). P. 730c.
<https://doi.org/10.1016/j.nuclphysa.2010.01.132>
- Uzawa A., Ando K., Koike S. et al.* // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. V. 73. P. 1545.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.12.021>
- Uzawa A., Ando K., Furusawa Y. et al.* // *J. Radiat. Res.* 2007. V. 48. P. A75.
<https://doi.org/10.1269/jrr.48.A75>
- Scholz M., Kellerer A.M., Kraft-Weyrather W., Kraft G.* // *Radiat. Environ. Biophys.* 1997. V. 36. P. 59.
<https://doi.org/10.1007/s004110050055>
- Kanai T., Furusawa Y., Fukutsu K. et al.* // *Radiat. Res.* 1997. V. 147. P. 78.
<https://doi.org/10.2307/3579446>
- Inaniwa T., Furukawa T., Kase Y. et al.* // *Phys. Med. Biol.* 2010. V. 55. P. 6721.
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/22/008>
- Li Q., Sihvel L.* // *Nucl. Instrum. Methods. B*. 2011. V. 269 (7). P. 664.
<https://doi.org/10.1016/j.nimb.2011.01.125>
- Steinsträter O., Grun R., Scholz U. et al.* // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. V. 84. P. 854.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.01.038>
- Fossati P., Molinelli S., Matsufuji N. et al.* // *Phys. Med. Biol.* 2012. V. 57. P. 7543.
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/22/7543>
- Molinelli S., Magro G., Mairani A. et al.* // *Radiother. Oncol.* 2016. V. 120. P. 307.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.05.031>
- Shiomi M., Mori S., Shinoto M. et al.* // *Radiother. Oncol.* 2016. V. 119. P. 326.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.04.026>
- Matsubara H., Karawasa K., Furuichi W. et al.* // *J. Radiat. Res.* 2018. V. 59 (5). P. 1.
<https://doi.org/10.1093/jrr/rry052>
- Kubota Y., Okamoto M., Shiba S. et al.* // *Radiother. Oncol.* 2021. V. 157. P. 85.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.01.011>
- Fedorov V.V., Potetnya V.I., Moiseev A.S. et al.* // *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2020. V. 2. P. 57.
<https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-2-57-61>
- Zankl M., Fill U., Petoussi-Hens N., Regulla D.* // *Phys. Med. Biol.* 2002. V. 47. P. 2367.
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/47/14/301>
- Ballarini F., Battistoni G., Campanella M. et al.* // *J. Phys: Conf. Ser.* 2006. V. 41. P. 151.
<https://doi.org/10.1088/1742-6596/41/1/014>
- Yonai S., Matsufuji N., Akahane K.* // *Physica Medica: Eur. J. Med. Phys.* 2018. V. 51. P. 48.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.04.391>

19. *Sato T., Niita K., Matsuda N. et al. // J. Nucl. Sci. Technol.* 2013. V. 50. № 9. P. 913.
<https://doi.org/10.1080/00223131.2013.814553>
20. ICRP, 2009. Adult Reference Computational Phantoms. ICRP Publication 110. Ann. ICRP 39 (2).
21. *Hirao Y., Ogawa H., Yamada S. et al. // Nucl. Phys. A.* 1992. V. 538. P. 541.
[https://doi.org/10.1016/0375-9474\(92\)90803-R](https://doi.org/10.1016/0375-9474(92)90803-R)
22. *Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P. et al. // Radiation and Risk.* 2017. V. 26 (2). P. 26.
<https://doi.org/10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40>
23. *Gordon K.B., Saburov V.O., Koryakin S.N. et al. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2022. V. 173. P. 281.
<https://doi.org/10.1007/s10517-022-05534-y>
24. *Solovev A., Troshina M., Pikalov V. et al. // Biomedical Physics Engineering Express.* 2022. V. 8 (3). P. 035030.
<https://doi.org/10.1088/2057-1976/ac414f>
25. *Troshina M.V., Koryakina E.V., Potetnya V.I. et al. // J. Phys.: Conf. Ser.* 2020. V. 1701. P. 012029.
<https://doi.org/10.1088/1742-6596/1701/1/012029>
26. *Koryakina E., Potetnya V.I., Troshina M. et al. // Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23 (12). P. 6765.
<https://doi.org/10.3390/ijms23126765>