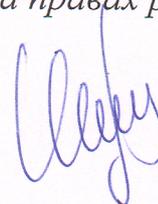


ОБЪЕДИНЕННЫЙ ИНСТИТУТ ЯДЕРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
ЛАБОРАТОРИЯ ЯДЕРНЫХ ПРОБЛЕМ ИМ. В.П. ДЖЕЛЕПОВА

На правах рукописи



Шипулин Константин Николаевич

**Разработка программно-аппаратных средств для
планирования и обеспечения гарантии качества конформной
протонной лучевой терапии**

01.04.01 – Приборы и методы экспериментальной физики

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Дубна – 2020

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем имени В.П. Джелепова
Объединенного института ядерных исследований

- Научный руководитель** – *Мицын Геннадий Валентинович, кандидат технических наук, начальник НХП ОФ*
- Официальные оппоненты**
- *Костромин Сергей Александрович, доктор физико-математических наук, профессор, Объединенный институт ядерных исследований, начальник Научно-экспериментального отдела сверхпроводящих магнитов и технологий, ЛФВЭ.*
 - *Дегтярев Игорь Иванович, кандидат физико-математических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт физики высоких энергий» имени А.А. Логунова национального исследовательского центра «Курчатовский институт», начальник Лаборатории физики пучков и ускорителей, старший научный сотрудник.*

С электронной версией диссертацией можно ознакомиться на официальном сайте Объединенного института ядерных исследований в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» по адресу: <https://dissertations.jinr.ru/ru/Councils/NuclearPhysicsCouncil/dissertations>. С печатной версией диссертации можно ознакомиться в Научно-технической библиотеке ОИЯИ (г. Дубна, Московская область, ул. Жолио-Кюри, д. 6).

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор физико-математических наук

Г.А. Карамышева

Общая характеристика работы

Актуальность темы

Онкологические заболевания являются основной причиной смертности во всем мире после сердечно-сосудистых. По данным из отчетности Всемирной Организации Здравоохранения в мире ежегодно заболевает раком до 10 мл. человек, а в течении следующих 20 лет эта цифра может увеличиться в 2 раза, что поставит онкологию на первое место по смертности. Такой прогноз заставляет многие развитые страны привлекать значительное финансирования для развития новых методов диагностики и лечения онкологических заболеваний. В настоящий момент используются несколько основных способов лечения, это хирургия, химиотерапия и лучевая терапия. Данные виды лечения используются как в отдельности, так и в сочетании друг с другом. Лучевая терапия тяжелыми заряженными частицами является одним из перспективных направлений в данной области.

В настоящее время в мире происходит бурное развитие адронной лучевой терапии, так как применение пучков тяжелых заряженных частиц, в частности протонов, в радиотерапии позволяет качественно улучшить пространственные дозные распределения по сравнению с широко используемой на сегодняшний день конвенциональной лучевой терапией.

Особенности дозного распределения пучков протонов с ярко выраженным выделением энергии в конце пробега, так называемым пиком Брэгга, позволяют снизить лучевую нагрузку на здоровые ткани организма и подвести высокую дозу к облучаемому объему, тем самым повысив качество лечения. В особенности данное преимущество оказывается существенным при облучении глубоко залегающих локализаций вблизи жизненно важных анатомических структур в теле пациента.

Однако, для практической реализации этих преимуществ необходимо корректное планирование терапевтического облучения применительно к существующему оборудованию центра адронной терапии, а также важно обеспечить точное пространственное совмещение сформированного максимума дозного распределения с облучаемым объемом, тем самым реализуя необходимую гарантию качества лучевой терапии, т.е. повышение степени конформности облучения новообразования.

Данные цели могут быть достигнуты созданием комплекса систем, позволяющего с достаточной точностью проводить расчеты, гарантировать и контролировать конформность облучения, и состоящего из следующих основных элементов:

1. Программа планирования лучевой терапии;
2. Применение устройств, формирующих дозное поле латерально и по дистальной границе облучаемого объема
3. Программно-аппаратный комплекс для контроля точности изготовления формирующих устройств;
4. Программно-аппаратный комплекс для верификации положения пациента при проведении протонной лучевой терапии.

Существующие на сегодняшний день зарубежные коммерческие подобные системы являются системами «закрытого типа» и внесение в них каких-либо изменений пользователем не представляется возможным, к тому же стоимость таких устройств доходит до нескольких миллионов долларов США.

В тоже время методики лечения постоянно совершенствуются, что требует соответствующей корректировки в различных алгоритмах систем, в частности в программах планирования терапевтического облучения. В значительной мере разрешить эту проблему позволило бы создание отечественного собственной разработки комплекса, включающего в себя вышеперечисленные системы.

Цель данной работы состоит в разработке, создании и исследовании комплекса систем для повышения гарантии качества протонной лучевой терапии, осуществляемой на базе Медико-технического комплекса Лаборатории ядерных проблем Объединенного института ядерных исследований (МТК ЛЯП ОИЯИ) и реализация их в машинных кодах, а именно:

1. Системы симулирования терапевтического облучения, предназначенной для планирования протонной радиотерапии;
2. Методики расчета и изготовления индивидуальных устройств для формирования границ дозного поля;
3. Программно-аппаратного комплекса для контроля качества изготавливаемых формирующих устройств;
4. Программно-аппаратного комплекса для проведения верификации положения пациента при проведении протонной лучевой терапии.

Объектом исследования диссертационной работы является дозиметрическое планирование для корректного расчета дозных распределений в гетерогенных средах и обеспечение гарантии качества в протонной лучевой терапии.

Предметом исследования является программа планирования терапевтического облучения протонным пучком, а также ряд верификационных процедур по обеспечению гарантии качества в протонной лучевой терапии.

Диссертационное исследование основано на методах изучения взаимодействия элементарных частиц с веществом и методах математического анализа и моделирования, а также реализации физико-математических особенностей в программный код машинного языка программирования.

Научная новизна и основные положения, выносимые на защиту:

1. Впервые в России разработаны и реализованы в машинных кодах основные алгоритмы расчета дозных распределений в гетерогенных средах для нового программного обеспечения RayTreat, позволяющего с приемлемой точностью проводить планирование 3-х мерной конформной протонной радиотерапии широким однородным пучком;
2. Предложен, разработан и экспериментально проверен метод расчета и изготовления на сверлильно-фрезерном станке с ЧПУ специальных индивидуальных устройств формирования дозного распределения

- (компенсаторов пробега) протонного пучка на дистальной границе облучаемого объема;
3. Разработан и реализован программно-аппаратный комплекс для проведения контроля изготавливаемых индивидуальных компенсаторов пробега пучка;
 4. Предложен, разработан и создан программно-аппаратный комплекс VerifyTreat для верификации положения пациента относительно протонного пучка при проведении лучевой терапии;
 5. Проведено фантомное испытание созданных систем, которое включало в себя полный цикл всех предлучевых этапов подготовки, реальное облучение симулированной мишени в гетерогенном фантоме Алдерсона на терапевтическом протонном пучке МТК ЛЯП ОИЯИ, а также качественный и количественный анализы полученных результатов.

Практическая значимость работы:

1. Разработанная трехмерная программа планирования успешно прошла клинические испытания в сеансах протонной лучевой терапии на пучках фазотрона ОИЯИ новообразований различных локализаций (таких, как внутричерепные, челюстные и т.д.);
2. Разработанная методика расчета и изготовления компенсаторов позволяет точно сформировать дозное поле по дистальной границе мишени, тем самым повышая конформность протонной лучевой терапии;
3. Созданный программно-аппаратный комплекс для проверки изготовленных на сверлильно-фрезерном станке ЧПУ компенсаторов позволяет оперативно и с хорошей точностью проводить контроль изготовленных устройств.
4. Созданный программно-аппаратный комплекс для проведения верификации положения пациента относительно протонного пучка позволяет с адекватной точностью в автоматическом режиме определять необходимую коррекцию смещения терапевтического кресла с пациентом до совмещения изоцентра мишени с осью протонного пучка, что обеспечивает высокую степень гарантии качества проводимой протонной лучевой терапии.

Результаты диссертационной работы уже используются в сеансах протонной лучевой терапии, проводимой в Медико-техническом комплексе ЛЯП ОИЯИ. Кроме того, созданные системы с некоторыми модификациями могут быть применены и в других центрах протонной и ионной терапии, как в уже работающих, так и во вновь разрабатываемых.

Достоверность научных результатов:

Полученные в диссертации результаты основной части работы подтверждены экспериментально с применением таких коммерческих продуктов, как: гетерогенный фантом Алдерсона, США [18]; радиохромная пленка ЕВТ2 фирмы Ashland, США [17]. Дозиметрический контроль проводился

с использованием ионизационной камеры PTW Freiburg и дозиметра PTW Unidose E, Германия [20].

Апробация работы. Основные результаты, представленные в диссертации, докладывались и обсуждались на следующих совещаниях и конференциях:

1. Научно-технических семинарах ЛЯП ОИЯИ;
2. Международной школе медицинских физиков «Nuclear Physics Methods and Accelerators in Biology and Medicine», Prague, Czech Republic, 2007 г.;
3. Международной конференции «Conference on Application of Accelerators in Research and Industry» (CAARI), Fort Worth, USA, 2010;
4. Ежегодных международных научных конференциях 50th, 53rd, 55th, 56th «Particle Therapy Co-Operative Group Meeting» (PTCOG).

Публикации:

Основные теоретические и практические результаты по теме диссертационной работы опубликованы в 4-х основных статьях – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ [1-4].

Личный вклад соискателя:

Основные представленные в работе результаты получены лично автором, либо при его определяющем участии.

Структура и объем диссертации:

Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения и списка литературы. Объем диссертации составляет 108 страниц, в том числе 59 рисунков и 6 таблиц. Список цитируемой литературы включает 48 наименований.

Содержание работы

Во **Введении** обоснована актуальность темы исследования, сформулированы задачи и цели работы, описывается структура диссертации, научная новизна и практическая ценность работы, а также указываются данные об апробации работы.

В **первой главе** представлен краткий обзор истории развития адронной лучевой терапии. Представлено физическое и биологическое обоснование протонной лучевой терапии. Приведено сравнение фотонного и протонного дозного распределения (ДР) в биологической среде. Рассмотрены основные схемы формирования ДР, а также показана тенденция развития протонной лучевой терапии на сегодняшний момент. В обзоре литературы рассмотрены примеры программ планирования облучения, оборудования для обеспечения гарантии качества при пассивном методе формирования протонного ДР и проведения верификации положения пациента в протонной лучевой терапии.

Во **второй главе** описываются основные элементы разработанной в Медико-техническом комплексе (МТК) программы планирования протонного облучения глубоко залегающих новообразований.

Ключевым этапом в подготовке пациента к лучевой терапии является предварительное симулирование облучения выбранным видом ионизирующего излучения в гетерогенной среде. Для проведения данной процедуры используется специализированное программное обеспечение, обычно называемое программой планирования (ПП) позволяющая в той или иной мере проводить расчет ДР, что позволяет заранее оценить возможности подведения высокой дозы к мишени тем самым снизив лучевые нагрузки на здоровые ткани.

Для этой цели автором диссертации была создана программа трехмерного планирования протонного облучения, получившей название «RayTreat», наиболее полно отвечающей разрабатываемым методикам проведения облучения.

Исходными данными для программы является набор поперечных томографических срезов (двумерных матриц), полученных при проведении рентгеновской компьютерной томографии. Каждый срез представлен в виде двумерной матрицы данных, значения которой представляет собой целое число, так называемые КТ числа.

Главное окно программы с визуализированными томографическими срезами показано на рис. 1.

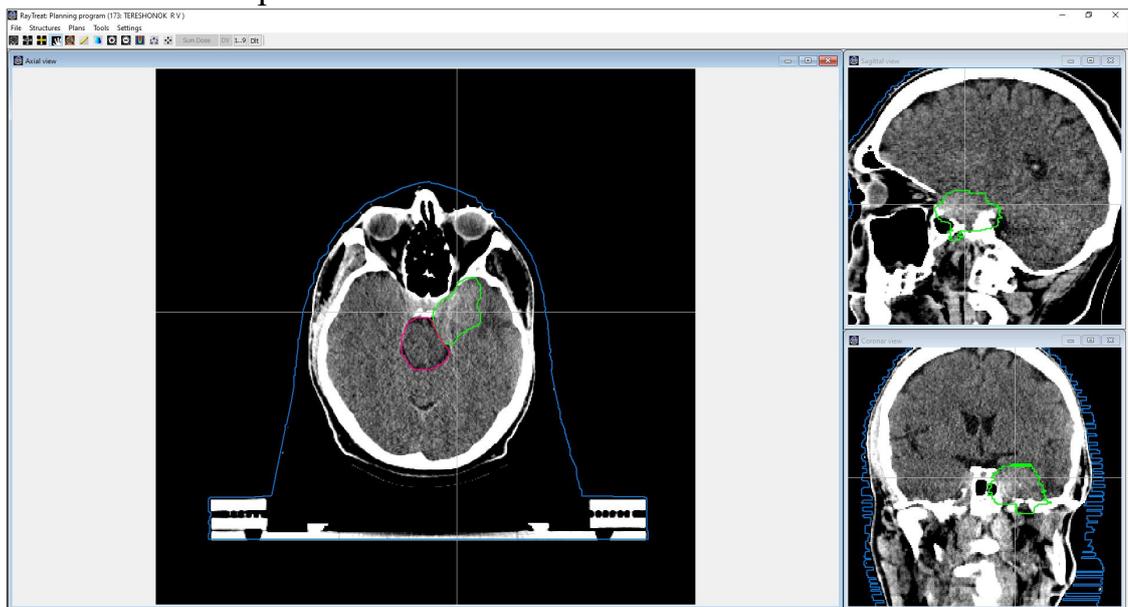


Рис. 1. Главное окно программы планирования RayTreat

В программе реализован удобный графический редактор, который позволяет проводить обрисовку анатомических структур на аксиальных срезах, их редактирование и построение сечений обрисованных структур в сагиттальной и коронарной проекциях.

На основе проведенных КТ исследований часто бывает затруднительно дифференцировать границы опухолевых мягких тканей от здоровых. В данном случае приходят на помощь другие виды диагностических исследований (магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и т.д.), при которых более точно выявляются пораженные мягкие ткани.

Для того, чтобы можно было использовать эту информацию для отрисовки контуров мишени в программе предусмотрена функция наложения изображений с двух и более диагностических исследований.

Для придания конформности ДР в латеральной плоскости рассчитывается апертура фигурного коллиматора по проекции обрисованной мишени под заданным углом облучения (так называемой «Beam's eye view» проекции) с заданным заранее значением отступа от края мишени, так называемый «margin».

Рассчитанный контур в векторном виде может редактироваться вручную, а также задаваться новое значение отступа от края мишени. Пример расчета контура коллиматора изображен на рис. 2.

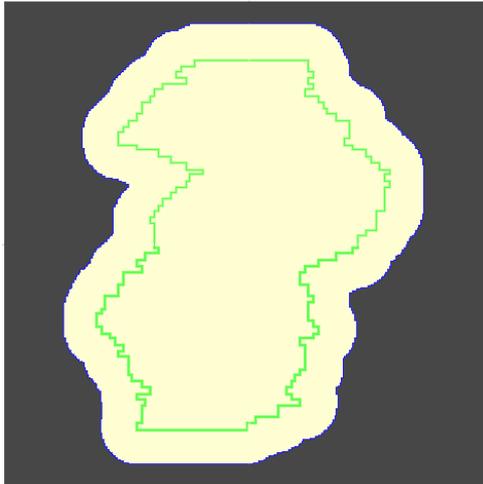


Рис. 2. Рассчитанная апертура индивидуального фигурного коллиматора (внешний контур) и вид мишени со стороны пучка (внутренний контур)

Что бы сформировать конформное ДР на дистальной границе мишени программой «RayTreat» рассчитывается болус – компенсатор сложной формы учитывающий гетерогенность тканей, лежащих на пути распространения протонного пучка и устанавливаемый непосредственно перед пациентом [1].

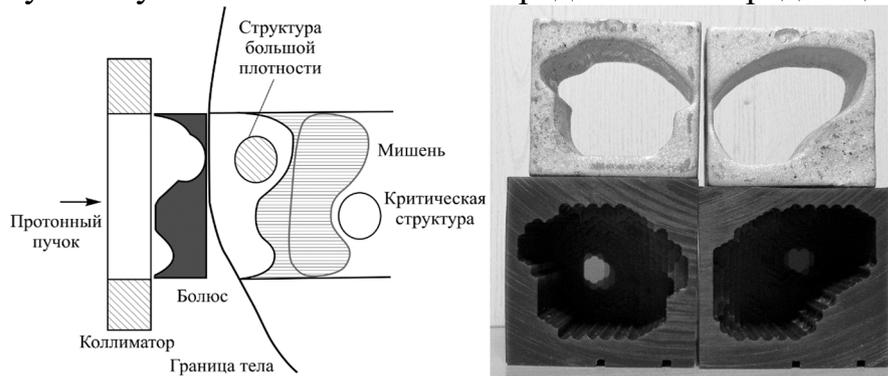


Рис. 3. Физические основы применения болуса и внешний вид болусов и коллиматоров

Использование этого устройства вместе с индивидуальным фигурным коллиматором (рис. 3) позволяет сформировать пространственное ДР так, чтобы оно наилучшим образом соответствовало форме мишени и создавало минимальную лучевую нагрузку на близлежащие здоровые ткани и критические структуры (например, ствол головного мозга, зрительные нервы и др.).

Для изготовления болюсов в мастерских МТК используются заготовки в виде параллелепипеда из технического воска, предназначенного для машинной обработки. Тормозная способность данного вещества для протонов была измерена с высокой точностью и составила 0,98 относительно воды [2].

После изготовления каждый болюс проходит проверку на созданном автором диссертации аппаратно-программном комплексе для проведения верификации болюсов [3]. В случае если болюс не соответствует установленным критериям, изготавливается еще один образец.

Расчет 3-х мерного ДР в программе ведется методом узкого карандашного пучка (УКП). Данный метод имеет большую погрешность вычислений ДР, однако, вполне допустимую, а скорость и удобство вычислений имеют преимущества по сравнению с методом Монте-Карло симуляции. Впервые данный метод применительно к протонам был использован Хонгом [4].

Для расчета дозного распределения в ПП RayTreat загружается файл с данными пучка, выбранного для облучения с определенного направления. В этом файле содержится информация о глубинно-дозном распределении (ГДР) пучка и поперечные профили, измеренные в воздухе в отсутствие оконечного чистового коллиматора.

Кроме того, в файле пучка содержится информация о его геометрической расходимости по горизонтали и вертикали, обусловленной особенностями формирования пучка в процедурной кабине, а также о среднем угле расходимости частиц в пучке ($\bar{\theta}$). Эти параметры также определялись экспериментально.

Расчет уширения пучка по мере его прохождения до полной остановки начинается от выхода чистового коллиматора. Весь этот путь разбивается на 4 участка (рис. 4): 1) прохождение в воздухе от края коллиматора до начала поверхности болюса; 2) прохождение в веществе болюса; 3) прохождение в воздухе от конечного края болюса до внешнего контура; 4) расчет дозного поля внутри внешнего контура.

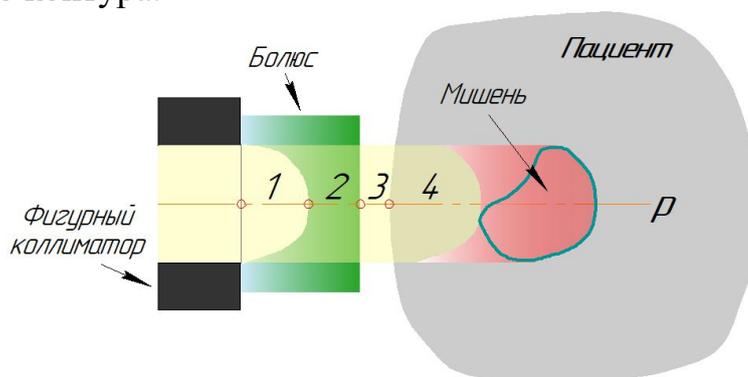


Рис. 4. Различные участки расчета уширения пучка

Для определения многократного кулоновского рассеяния в случае однородной среды часто применяют аппроксимационную формулу Хайленда [5]:

$$\sigma_{x,MCS}^2(y) = \left[1 + \frac{1}{9} \log_{10} \left(\frac{y}{L_R} \right) \right]^2 \times \left[\int_0^y \left(\frac{14.1 \text{ MeV}}{pv} \times (y - y') \right)^2 \frac{1}{L_R} dy' \right], \quad (1)$$

где pv – произведение момента и скорости протонов, L_R – радиационная длина материала среды для протонов. Следует отметить, что величина многократного кулоновского рассеяния не зависит от пробега пучка протонов R в широком интервале, вплоть до 30 см. Благодаря этому свойству, рассчитанные значения этой зависимости для водной среды были затабулированы, сохранены в памяти компьютера и используются для вычисления многократного кулоновского рассеяния для всего набора имеющихся пучков с энергией в терапевтическом диапазоне (70-230 МэВ).

Применение этого алгоритма на гетерогенные среды проводится через представление различных тканей в виде водозэквивалентной среды при соответствующем масштабировании глубины вдоль траектории УКП и с использованием значения радиационной длины для воды **Ошибка! Источник ссылки не найден.**

На участке внутри внешнего контура, наряду с расчетом уширения пучка необходимо также проводить вычисления вклада в суммарную дозу каждого УКП. Расчет проводится попиксельно по мере распространения пучка до момента полной остановки его частиц.

Сначала рассчитываются координаты x и z пересечения оси данного УКП с поперечной плоскостью при текущем значении координаты y . Далее проводится расчет и заполнение значениями доз от этого пучка по двумерному распределению Гаусса с центром с найденными координатами и вычисленной текущей дисперсией σ по следующей формуле:

$$D_{i,j} = A \cdot B \cdot C \cdot \frac{1}{2\pi\sigma_x\sigma_z} \int_{x_i}^{x_{i+1}} \int_{z_j}^{z_{j+1}} e^{-\left(\frac{x^2}{2\sigma_x^2} + \frac{z^2}{2\sigma_z^2}\right)} dx dz, \quad (2)$$

где A – коэффициент, определяемый из исходного поперечного профиля пучка, B – коэффициент, вычисляемый из глубинно-дозного распределения пучка, C – эмпирически подобранный нормировочный коэффициент, позволяющий без потери точности проводить суммирование значений в матрице доз в целых числах; x_i , x_{i+1} , z_j и z_{j+1} – ближние и дальние координаты границ пикселя с индексами i, j относительно центра УКП. Суммирование доз проводится в круге с радиусом $(3\sigma+1)$ и центром, совпадающим с осью УКП.

Данный интеграл не имеет аналитического решения, но легко сводится к обобщенному интегралу Лапласа, который был заранее рассчитан итерационными методами с достаточной точностью по формуле (3) и записан в цифровой файл для дальнейшего использования.

$$\Phi(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \cdot \int_0^x e^{-\frac{z^2}{2}} dz. \quad (3)$$

Рассчитанные матрицы ДР для каждого поля при условии, что количество направлений облучения более одного, суммируются и результирующая матрица нормируется на 100% относительно точки изоцентра мишени. Так же есть возможность нормировки по гистограмме доза/объем с возможностью выбора доли объема мишени на которой значение дозы составит не менее заданного.

Далее идет формирование градиентной цветовой карты ДР от 10% до 100% предписанной дозы. Карта ДР строится в зависимости от значения дозы в элементе матрицы, цвет палитры изменяется каждые 10% градации дозы.

Для того, чтобы полностью оптимизировать план лечения (увеличение дозы на опухоль без повышения вероятности осложнений), рассчитывается так называемая гистограмма доза/объем (ГДО), показывающая какая доля объема мишени или критической структуры получит ту или иную дозу в процессе лечения.

Непосредственно перед процедурой облучения рекомендуется проводить верификацию положения пациента для того, чтобы соблюсти точное пространственное совмещение апертуры пучка с мишенью в сеансах терапии. Для этой цели в ПП рассчитываются цифровые реконструированные рентгенограммы (ЦРР) – симулированные рентгеновские снимки, рассчитанные на основе томограмм пациента, в реальной геометрии расположения оборудования в процедурной кабине. ЦРР принимается как эталонное положение пациента относительно оси протонного пучка [7].

Третья глава диссертации посвящена описанию установки для проведения верификации болюсов в протонной радиотерапии.

Важным этапом обеспечения гарантии качества процесса производства болюсов (компенсаторов) на сверлильно-фрезерном станке с ЧПУ является их последующая проверка (верификация) [8]. Процедура проверки болюса заключается в измерении толщин в различных точках его сечения и сопоставлении их с рассчитанными из ПП.

Для этой цели автором было разработано и реализовано устройство верификации болюсов (УВБ).

Разработанное УВБ состоит из двумерной системы перемещения (СП) “DriveSet 202B” фирмы “Systec” [9] и два оптических датчика расстояния LS5 фирмы НПО “Призма” [10], работающих по принципу отражения (триангуляции).

Оба датчика закреплены на каретке СП под углом 180° друг к другу. Принцип работы триангуляционных датчиков представлен на рис. 5 (а).

Из рисунка 5 (б) видно, что в случае значительных градиентов толщины болюса не все измеряемые точки могут быть адекватно обработаны только одним датчиком. Избежать данной проблемы позволит применение второго датчика с такими же характеристиками и расположенного встречно к первому. Такая схема позволяет провести измерение практически всей поверхности болюса (рис. 5, в).

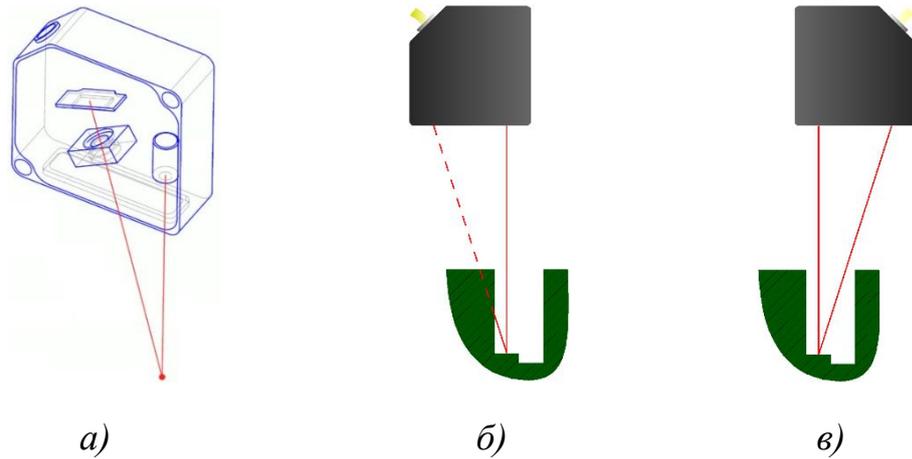


Рис. 5. а) принцип работы триангуляционного датчика; б) отсутствие сигнала от первого датчика; в) измерение той же точки вторым датчиком

Для управления устройством автором было разработано специализированное программное обеспечение. Данное программное обеспечение позволяет синхронизировать с персональным компьютером СП и ОД, калибровать ОД, а также контролировать работу УВБ в реальном времени.

Перед началом измерений на стальную станину устанавливается болус в направляющие пазы, такие же, как и на станине ЧПУ станка при изготовлении. Далее, в разработанную компьютерную программу загружаются цифровые данные, рассчитанного ПП болуса и по команде с компьютера на датчики и систему перемещения посылается команда на начало измерений.

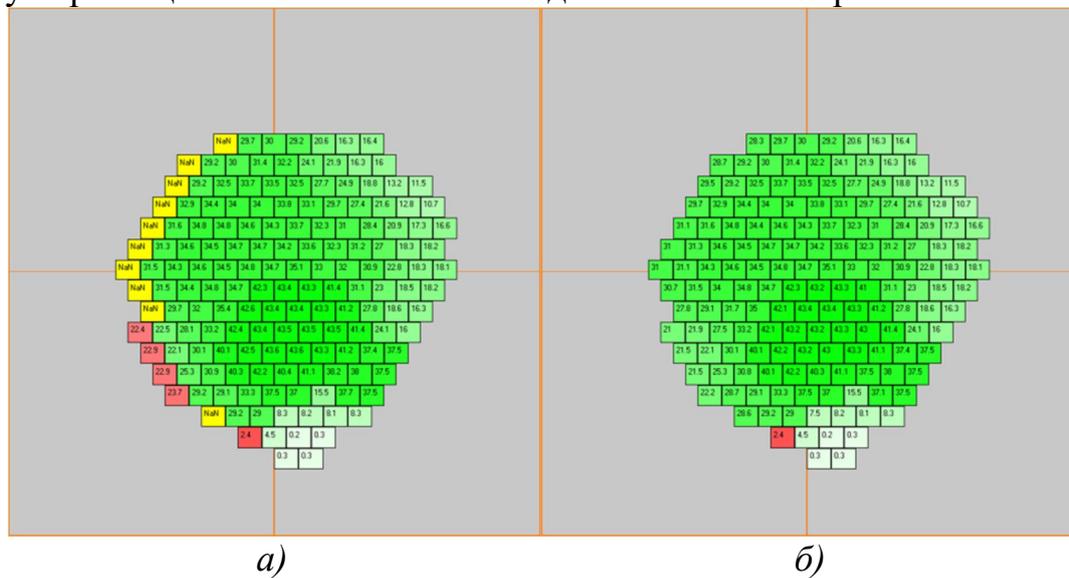


Рис. 6. Результат проверки болуса, а – результат проверки болуса после измерения первым ОД; б – суммарный результат проверки болуса после измерения вторым ОД. Зеленый цвет – точка находится в диапазоне $\pm 0,5$ мм от исходного; желтый – нет сигнала с датчика; красный – значение в этой точке превышает порог $0,5$ мм

Результатом проверки болуса являются: цветовая схема на экране монитора компьютера (рис. 6, б), позволяющая геометрически оценить точность изготовления в зависимости от цвета точки, статистика проверки, а также

цифровой файл с результатами измерений, хранящийся в архиве для каждого пациента.

УВБ прошло апробацию в сеансах ПЛТ, по результатам которого можно считать, что устройство может применяться в задаче проверки геометрических параметров болюсов для лучевой терапии, гарантируя высокую точность измерений, что является важным этапом в обеспечении гарантии качества прецизионной протонной лучевой терапии.

Четвертая глава посвящена созданию программно-аппаратного комплекса для автоматической верификации положения пациента при проведении конформной протонной терапии.

Как правило, при подготовке к облучению изготавливают два установочных ортогональных рентгеновских снимка: прямой (коронарный) и боковой (сагиттальный) облучаемой области пациента с помощью рентгеновской трубки, установленной в процедурном помещении, а для большей надежности снимки делают с каждого направления непосредственно перед облучением (процесс верификации) [11].

На этом этапе возникает задача совмещения рентгеновского снимка с цифровой реконструированной радиограммой (ЦРР) – симулированным рентгеновским снимком, рассчитанным ПП на основе предварительно измеренных томограмм пациента.

Разработанный автором программно-аппаратный комплекс для автоматической верификации положения пациента (АВП) «VerifyTreat» относительно протонного пучка как раз и предназначен для решения данной задачи.

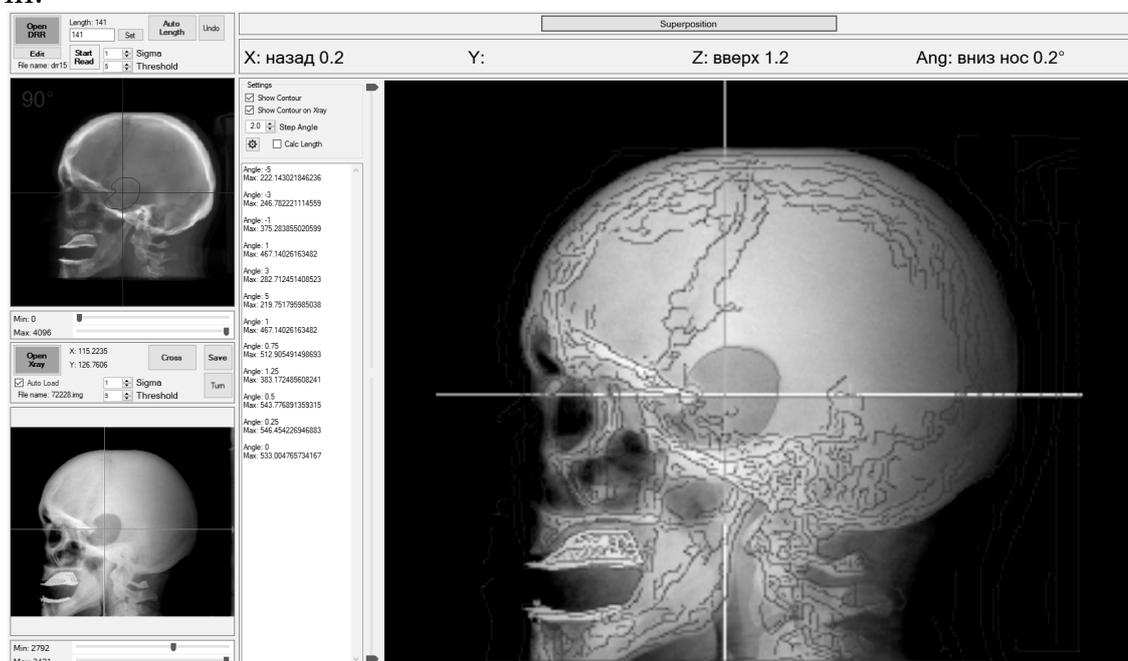


Рис. 7. Рабочее окно программы АВП «VerifyTreat» с выведенными на экран ЦРС (слева снизу) и ЦРР (слева сверху). Справа по центру результат совмещения

Для начала работы с программным обеспечением комплекса необходимо загрузить цифровой рентгеновский снимок (ЦРС) текущего положения пациента

и соответствующую ЦРР как эталонное изображение положения пациента относительно протонного пучка. Рабочее окно разработанной программы представлено на рис. 7.

Для получения рентгеновского изображения в МТК используется рентгеновская трубка, расположенная на оси пучка за пациентом и экран на основе многоразовой фотостимулируемой фосфорной пластины фирмы «Konica-Minolta» [12] в качестве детектора изображения. Во время сеанса непосредственно перед каждым терапевтическим облучением изготавливается рентгеновский снимок с угла облучения. Кроме того, с противоположного направления экран одновременно засвечивается протонным пучком низкой интенсивности для получения на изображении автографа пучка [1]. Кроме того, перед рентгеновским детектором в процедурной кабине жестко фиксируется рентгеноконтрастное перекрестие с центром, совпадающим с осью пучка. Положение перекрестия на ЦРС используется для вычисления коррекции положения пациента при совмещении неподвижных костных структур черепа на ЦРР и ЦРС.

В программу загружается также соответствующая данному углу ЦРР. На ЦРР зафиксировано положение перекрестия (изоцентр), которое должно совпадать с осью протонного пучка при совмещении обоих изображений по неподвижным анатомическим структурам пациента, а также контуры апертуры пучка (фигурного коллиматора).

Так как рентгеновский детектор не всегда возможно установить вплотную к пациенту, а рентгеновские лучи распространяются в виде расходящегося из фокуса рентгеновской трубки конуса, то геометрические размеры рентгеновского изображения будут отличаться от рассчитанных, таким образом необходимо оба изображения ЦРС и ЦРР привести к единому масштабу. Для этого, перед изготовлением рентгеновского снимка с каждого угла облучения измеряется положение детектора до изоцентра по показаниям датчика измерения расстояния ODS9L2.8/LAK-650-M12 фирмы Leuze Electronic [13]. Датчик закреплен на стенде облучения и подключен к компьютеру по протоколу TCP/IP через контроллер AL1320 фирмы IFM Electronic [14]. Измеренное расстояние выводится на рабочий экран программы.

Далее проводится совмещение изображений в автоматическом режиме. Алгоритм совмещения изображений заключается в нахождении индекса корреляции (ИК) двух матриц изображений: ЦРС и ЦРР.

По сути ЦРС и ЦРР изображения представляют собой двумерные цифровые матрицы с отличными друг от друга значениями. Для анализа вариаций интенсивности изображений был использован известный метод оконтуривания Кенни [15], так как он позволяет оптимально находить контуры градиентов изображения, искаженного белым шумом. Примеры применения фильтра Кенни к ЦРС и ЦРР представлены на рис. 8.

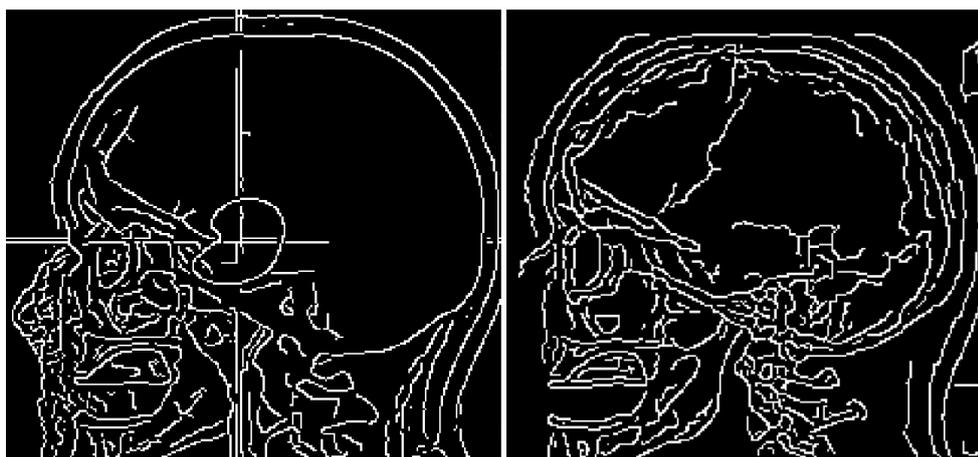


Рис. 8. Применение фильтра Кэнни к ЦРС и ЦРР соответственно

Общий подход к проведению верификации включает в себя процедуры оконтуривания ЦРР (матрица A) и ЦРС (матрица B) и вычисления максимума индекса корреляции (ИК) двух полученных матриц с контурами изображений.

ИК отражает степень взаимосвязи между двумя матрицами и рассчитывается по формуле (4) [16]:

$$ИК_{K,L} = \frac{\sum_I \sum_J (A_{I \pm K, J \pm L} - \bar{A}) \times (B_{I,J} - \bar{B})}{\sqrt{\sum_I \sum_J (A_{I \pm K, J \pm L} - \bar{A})^2 \times \sum_I \sum_J (B_{I,J} - \bar{B})^2}} \quad (4)$$

где ИК – элементы матрицы индекса корреляции с индексами K и L , изменяющимися от 0 до соответствующих размеров исходных матриц \bar{A} и \bar{B} – средние значения матриц A и B соответственно.

Индексы K и L , при которых значение ИК становится максимальным, и есть искомые значения смещения кресла с пациентом по горизонтали и вертикали, при котором достигается наилучшее совпадение положения пациента относительно заданного.

Несмотря на то, что пациент при облучении относительно жестко фиксируется индивидуальной маской из перфорированного термопластика, заранее изготовленной перед топометрическими исследованиями, при фиксации пациента во время сеанса терапии могут возникнуть развороты головы в трех взаимоортогональных плоскостях: аксиальной, сагиттальной, коронарной. Для определения величины наклона головы пациента проводится расчет ИК с развернутой относительно изоцентра в диапазоне $\pm 5^\circ$ ЦРР с выбранным шагом.

Таким образом, в результате всех вычислений выбирается максимально значение ИК и соответствующие ему индексы, которые покажут на сколько ЦРР должно быть смещено относительно ЦРС.

Данная программа хорошо зарекомендовала себя при проведении верификации в повседневных сеансах протонной лучевой терапии, проводимой в МТК, и может быть рекомендована как основной метод контроля положения пациента.

Пятая глава посвящена описанию тестирования и апробации программно-аппаратного комплекса для обеспечения гарантии качества в сеансах протонной терапии.

Цель экспериментов заключалась в проверке алгоритмов расчетов и методики подведения дозы к заданному объему мишени терапевтическим протонным пучком в МТК ЛЯП ОИЯИ.

Для измерения ДР использовалась радиохромная пленка (РХП) фирмы ASHLAND модели EBT2 [17], которая позиционировалась в антропоморфном гетерогенном фантоме Алдерсона [18]. Из одного листа радиохромной пленки размером 35x43 см было вырезано 3 пленки по форме фантома. Также было вырезано 12 пленок размером 2x2 см для проведения калибровки зависимости ее потемнения от дозы.

На первом этапе было изготовлено фиксирующее устройство (маска из перфорированного термопластика) для фиксации фантома в терапевтическом кресле и в ней же проведена компьютерная томография.

Полученные томографические срезы были загружены в ПП «RayTreat» и по ним были отрисованы контуры воображаемой мишени, локализованной в лобно-височной области справа. Объем мишени составил 32,15 см³. В дальнейшем данные срезы были использованы для расчета ДР.

В результате планирования были рассчитаны параметры индивидуальных коллиматоров и болюсов, которые были затем изготовлены в мастерских МТК. Также были рассчитаны ЦРР для каждого угла облучения.

Три РХП были размещены между четырьмя соседними слоями фантома в области расположения мишени непосредственно перед облучением. В тот же день были облучены калибровочные пленки дозами от 0 до 2,75 Гр с градацией 0,25 Гр на широком однородном протонном пучке.

Облучение мишени проводилось с трех направлений: 240°, 305° и 110° (рис. 9). Суммарная очаговая доза с трех направлений была выбрана равной 2,5 Гр. Эта же доза была принята за 100% при расчете ДР.

Для верификации положения фантома относительно изоцентра использовалось программное обеспечение «VerifyTreat», разработанное автором [7].

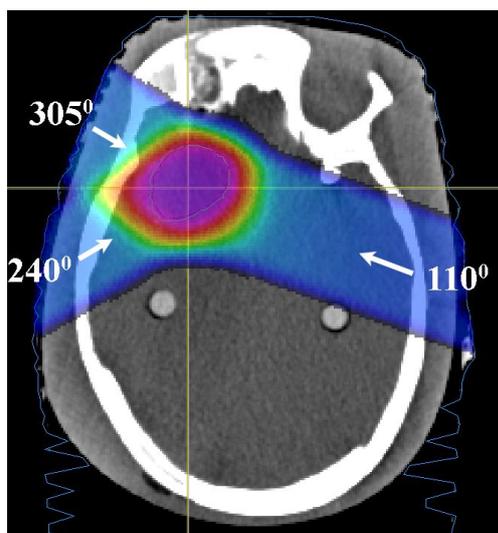


Рис. 9. Рассчитанное суммарное ДР в фантоме

По завершении эксперимента облученные в фантоме пленки были отсканированы в МТК, причем для обеспечения максимальной точности каждая пленка сканировалась одновременно с калибровочными пленками.

Данные красного канала скана (рекомендация производителя) были преобразованы в двумерную матрицу данных с размером пикселя 1x1 мм, соответствующим размеру пикселя расчетной матрицы ДР из ПП «RayTreat».

С помощью отсканированных калибровочных пленок была вычислена формула кривой, представляющая собой полином 3-й степени и позволяющая вычислить значение дозы в зависимости от потемнения в каждом из пикселей изображения тем самым восстановить ДР из облученных РХП.

На следующем этапе было проведено сравнение расчетного и измеренного ДР для всех трех пленок в виде изоуровней в процентном соотношении (20%, 40%, 60%, 80% и 90% от номинала 2,5 Гр) (рис. 10, 11, 12).

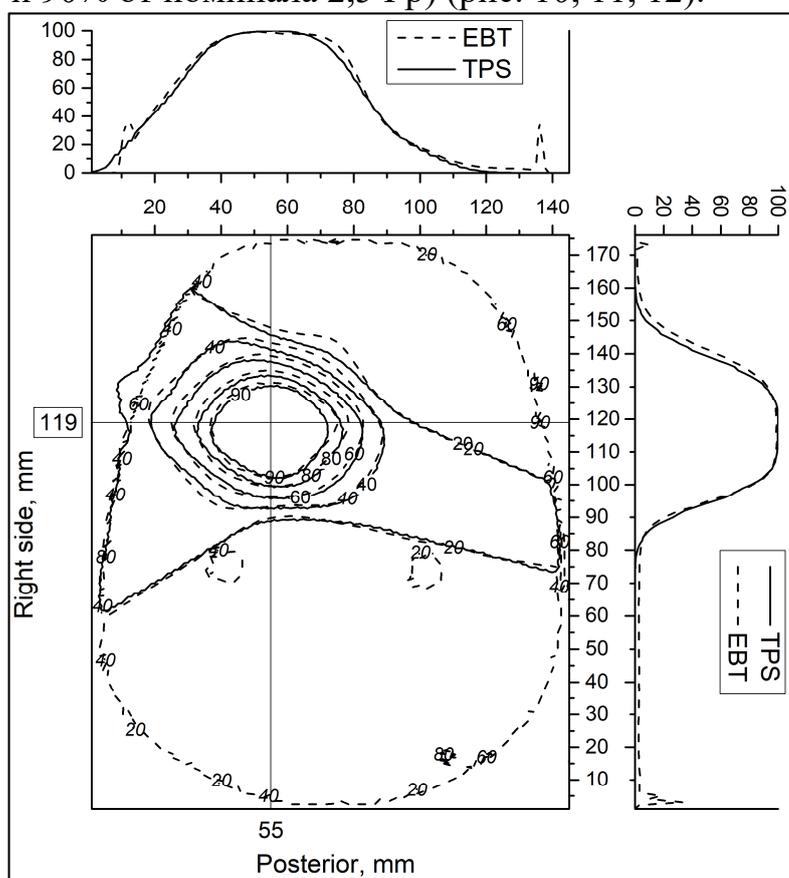


Рис. 10. Сравнение расчетного и измеренного ДР для 1-й пленки

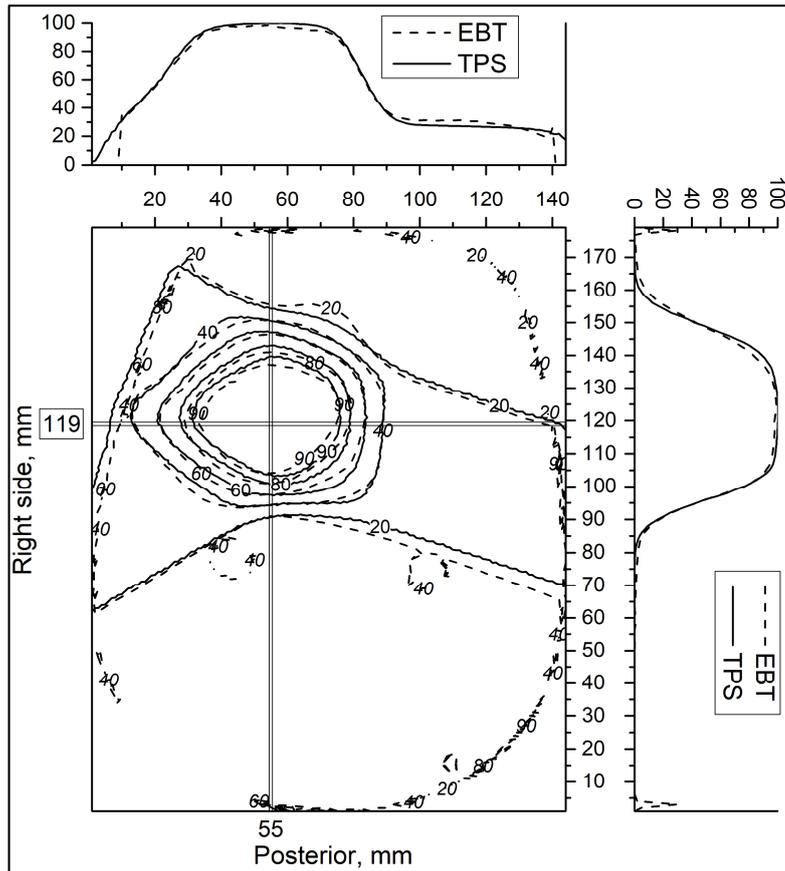


Рис. 11. Сравнение расчетного и измеренного ДР для 2-й пленки

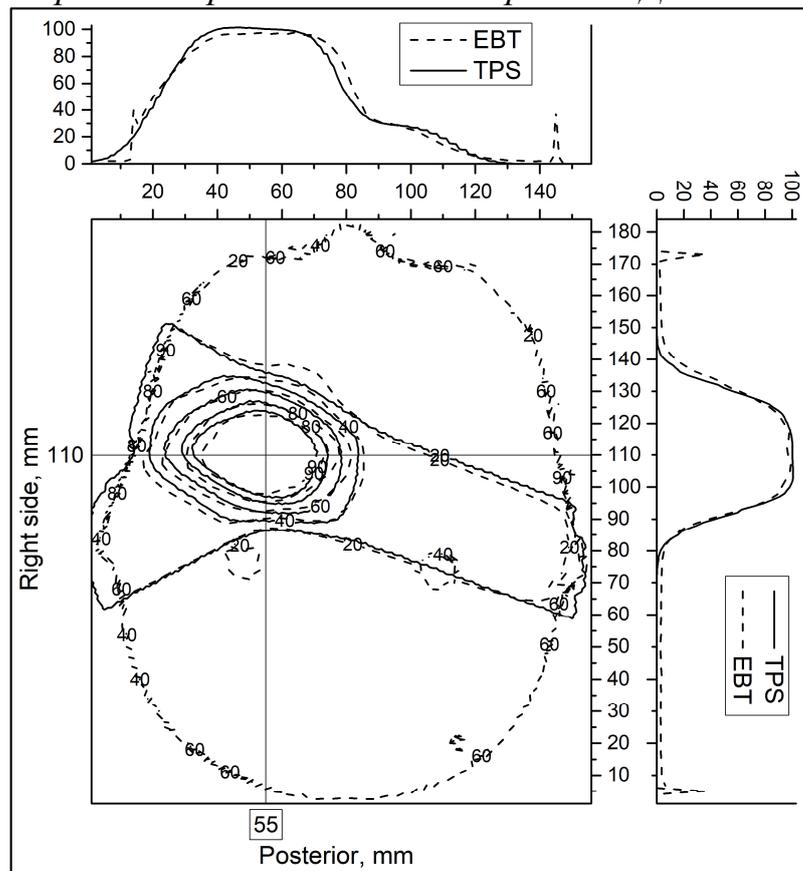


Рис. 12. Сравнение расчетного и измеренного ДР для 3-й пленки

На рисунках также представлены горизонтальные и вертикальные профили для расчетного и измеренного ДР, проходящие через изоцентр.

Для количественного определения расхождений изодозных распределений был рассчитан, так называемый, индекс конформности (Γ -индекс) **Ошибка!**
Источник ссылки не найден.

Таблица 2

 Γ -индекс для трех РХП.

Уровни дозы; %	Γ -индекс ($\Delta\gamma = 3\text{mm}$; $\Delta D = 3\%$)		
	1-я пленка	2-я пленка	3-я пленка
>10	94.1%	73.3%	87.2%
10-20	78.6%	60.3%	71.8%
20-30	95.0%	52.8%	88.3%
30-40	96.2%	90.1%	97.9%
40-50	99.0%	100.0%	99.0%
50-60	99.5%	99.8%	95.6%
60-70	99.1%	97.6%	94.8%
70-80	100.0%	98.9%	94.8%
80-90	98.7%	99.8%	94.8%
90-100	99.9%	97.0%	80.0%
>100	100.0%	100.0%	48.8%
>90	99.9%	97.1%	71.6%

Результаты такого анализа приведены в таблице №2. В таблице представлены значения Γ -индекса как для всей области ДР (для значений дозы > 10%) так и для участков с уровнями дозы 10% - 100% с шагом 10 %. Такой анализ позволяет определить на каком уровне доз возникают основные различия между расчетным и измеренным ДР.

Согласно Γ -индексу для всех трех пленок, во всем диапазоне доз наблюдается достаточно хорошее совпадение и только для 3й пленки в диапазоне доз 90-100% наблюдается хоть и не идеальное, но приемлемое совпадение.

В **Заключении** сформулированы основные результаты работы:

Впервые в России разработаны и реализованы программно-аппаратные средства, позволяющие в совокупности осуществлять планирование и проведение 3-х мерной конформной протонной лучевой терапии на широком однородном пучке и обеспечивать высокую степень гарантии качества подведения дозы к облучаемой мишени. Данный комплекс включает в себя следующие основные элементы:

1. Программное обеспечение для симуляции протонного облучения в гетерогенных тканях с расчетом индивидуальных формирующих устройств, таких как болюс и фигурный коллиматор. Расчет дозного распределение в гетерогенных средах, таких как ткани человека, является сложной задачей, для решения которой автором было разработано программное обеспечение «RayTreat». В алгоритм работы данной программы входят: загрузка исходных данных различного вида томографических исследований и их визуализация; графический

редактор; выбор и настройка пучков, необходимых для формирования конформного дозного поля; расчет индивидуальных устройств формирования дозного поля; расчет ДР методом узкого карандашного пучка; расчет цифрового рентгеновского снимка как эталонного положения пациента относительно протонного пучка. Данная программа была использована для расчета ДР и сопутствующих формирующих устройств.

2. Расчет и изготовление болуса высокоточным методом с применением станка с ЧПУ. Рассчитанные ПП параметры болуса записываются в цифровой файл, который используется для его изготовления в мастерских МТК ЛЯП ОИЯИ на сверлильно-фрезерном станке с ЧПУ.
3. Программно-аппаратный комплекс, служащий для верификации болусов после изготовления. Для проверки точности изготовления болуса разработан и реализован программно-аппаратный комплекс УВБ, включающий: систему перемещения, два оптических датчика и ПК, на котором установлено разработанное автором программное обеспечение. Данная программа служит для синхронизации устройств, обработки данных, полученных с датчиков, а также позволяет проводить сравнение и анализ исходных глубин фрезеровки из цифрового файла болуса с полученными в ходе проверки.
4. Программно-аппаратный комплекс для проведения верификации положения пациента при проведении лучевой терапии. Важным этапом в обеспечении гарантии качества подводимой высокой дозы к очагу является верификация положения пациента относительно протонного пучка. Для этой цели был разработан и реализован программно-аппаратный комплекс, включающий: систему получения цифрового рентгеновского снимка - дигитайзер REGIUS 170, оптический датчик определения положения платформы на терапевтическом стенде и ПК с установленным программным обеспечением «VerifyTreat», разработанным автором. Указанная программа позволяет загружать исходные данные с рабочей станции REGIUS 170, считывать информацию с оптического датчика и проводить сравнительный анализ по костным структурам двух подобных изображений: эталонного положения пациента (симулируется ПП) с рентгеновским изображением текущего положения пациента (с цифрового дигитайзера REGIUS 170).
5. Проведенное фантомное испытание показало, что разработанные автором программные продукты и устройства для планирования и проведения протонной терапии, а также все технологические и методические этапы ее реализации, применяемые в Медико-техническом комплексе ОИЯИ, являются удовлетворяющими предъявляемым в современной конформной радиотерапии требованиям.

Публикации автора по теме диссертации

1. Шипулин К.Н., Мицын Г.В. Программа трехмерного планирования протонной терапии. Мед. физ. №3(87). 2020. С.9-26.

2. Агапов А.В., Енджейчак Д., Лучин Е.И., Мицын Г.В., Молоканов А.Г., Шипулин К.Н. Технология расчета и изготовления устройств формирования протонного пучка в радиотерапии. Письма в ЭЧАЯ. 2012. Т. 9, № 6-7 (176-177). С. 924-936.
3. Шипулин К.Н., Мицын Г.В., Агапов А.В. Установка для верификации болусов в протонной радиотерапии. Письма в ЭЧАЯ. 2015. Т. 12, № 1 (192). С. 264-270.
4. Шипулин К.Н. Автоматическая верификация положения пациента при проведении конформной протонной терапии. Мед. физ. №2(82). 2019. С. 38-43.

Список литературы

- [1] Агапов А.В., Гаевский В.Н., Гулидов И.А. и соавт. Методика трехмерной конформной протонной лучевой терапии // Письма в ЭЧАЯ. 2005. Т.2. № 6. С. 80-86.
- [2] Агапов А.В., Енджейчак Д., Лучин Е.И. и соавт. Технология расчета и изготовления устройств формирования протонного пучка в радиотерапии // Письма в ЭЧАЯ. 2012 Т.9. № 6-7. С. 924-936.
- [3] Шипулин К.Н., Мицын Г.В., Агапов А.В. Установка для верификации болусов в протонной радиотерапии. Письма в ЭЧАЯ. 2015 Т.12, №1 (192). С. 264-270.
- [4] Hong L., Gotein M., Vucuilini M., et al. Pencil beam algorithm for proton dose calculations. Phys Med Biol. 1996; 41:1305-30.
- [5] Highland V.L. Some practical remarks on multiple scattering. Nucl. Instr. Meth. 129 (1975). 497-499 and Erratum. Nucl. Instr. Meth. 161 (1979) 171.
- [6] Климанов В.А. Дозиметрическое планирование лучевой терапии. Часть 2. Дистанционная лучевая терапия пучками заряженных частиц и нейтронов. Брахитерапия и радионуклидная терапия. Учебное пособие. М.: МИФИ, 2008. 328 с.
- [7] Шипулин К.Н. Автоматическая верификация положения пациента при проведении конформной протонной терапии. Мед. физ. №2(82). 2019. С. 38-43.
- [8] Q. Zhao, H. Wu, I. J Das. Quality Assurance of Proton Compensators. M. Long (Ed.): World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, IFMBE Proceedings 39, pp. 1719–1722, 2013.
- [9] <http://www.drivesets.de/>
- [10] <http://www.prizmasensors.ru/>
- [11] Сыресин Е.М. Протонная и ионная терапия. – Дубна: ОИЯИ, 2015. – 156с.
- [12] <https://www.konicaminolta.ru/ru/resheniya-dlja-mediciny/produkty/kompjuternaja-radiografija.html>

- [13] https://leuze.com/en/united_kingdom/products_uk/measuring_sensors/optical_distance_sensors/odsl_14/odsl_15/selector.php?supplier_aid=50137817&grp_id=A1-2-1-1-2-1&lang=eng
- [14] <https://www.ifm.com/ru/ru/product/AL1320>
- [15] Canny J. A Computational Approach to Edge Detection // IEEE Trans. Pattern Analysis and Machine Intelligence, VOL PAMI-8. NO. 6, P. 679–698. 1986.
- [16] Hill D., Batchelor P., Holden M., Hawkes D. Medical image registration // Phys. Med. Biol. 2001. Vol. 46. № 3, P. 1-45.
- [17] <http://www.gafchromic.com/gafchromic-film/index.asp>
- [18] <http://rsdphantoms.com/radiation-therapy/the-alderson-radiation-therapy-phantom/>
- [19] Alber M., Broggi S., Wagter C. De et al. Guidelines for the verification of IMRT. Edited by: Mijnheer, Georg. 2008-First edition by ESTRO. ISBN 90-804532-9.
- [20] <https://www.ptwdosimetry.com/en/>