

УЧРЕЖДЕНИЕ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ИНСТИТУТ ЯДЕРНОЙ ФИЗИКИ
им. Г.И. Будкера
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РАН
(ИЯФ СО РАН)

Ю.И. Эйдельман

ПЛАНИРОВАНИЕ РАДИАЦИОННОГО
ЛЕЧЕНИЯ ИОННЫМ ПУЧКОМ

ИЯФ 2009-15

НОВОСИБИРСК
2009

Планирование радиационного лечения ионным пучком

Ю.И. Эйдельман

Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера
630090 Новосибирск, Россия

Аннотация

Обсуждены различные факторы, влияющие на величину относительной биологической эффективности пучка ионов углерода при его использовании для радиационного лечения. Рассмотрены подходы к формированию плана лечения и его оптимизации. Описано несколько разных алгоритмов для расчета и оптимизации плана лечения. Определен перечень необходимых для этого основных экспериментальных и расчетных данных.

Planning of the radiation treatment by the ion beam

Yu.I. Eidelman

Budker Institute of Nuclear Physics,
630090 Novosibirsk, Russia

Abstract

The different factors, which affect upon relative biological effectiveness (RBE) of carbon ion beam used for radiation therapy, had been discussed. The approaches to the forming of a plan of the radiation treatment had been considered. A few various algorithms to calculate and optimize therapy plan had been described. The list of main experimental and calculated data had been defined.

© Институт ядерной физики им. Г.И.Будкера СО РАН

1. Резюме: что нужно знать, измерить и рассчитать для составления и оптимизации плана радиационного лечения пучком ионов углерода

Резюмирующая часть настоящего документа для удобства использования вынесена вперед.

При определении биологической эффективности ионного пучка (**Relative Biological Effectiveness - RBE**), составлении плана радиационного лечения этим пучком и оптимизации самого плана необходимы следующие данные и расчеты:

- линейные потери энергии и энергетические потери ионов углерода в воде и биологических тканях при разных энергиях самих ионов – расчет и табличное сохранение для последующего использования;
- сечения образования всех типов фрагментов при прохождении ионного пучка через воду и биологические ткани, энергетические спектры этих фрагментов – экспериментальные данные, сохраненные для последующего использования;
- зависимости выживаемости биологических тканей от поглощенной дозы при использовании фотонного (рентгеновского) облучения – экспериментальные данные. Эти данные позволяют рассчитать и сохранить для последующего использования параметры $\alpha_X, \beta_X, S_{X_max}, D_{X_cut}$ “линейно-квадратичной” аппроксимации этих зависимостей;
- размеры ядер клеток биологических тканей – экспериментальные данные, сохраненные для последующего использования;
- “начальные” значения наклонов α_z, β_z линейно-квадратичного представления зависимости выживаемости биологических тканей от поглощенной дозы при облучении их вторичными частицами типа T и энергии E (“начальность” этих параметров означает их соответствие минимально возможной поглощенной дозе) – расчет и сохранение для последующего использования;
- коэффициенты наклона $\alpha_{T,E}, \beta_{T,E}$ линейно-квадратичного представления кривых выживаемости биологических тканей от поглощенной

дозы при облучении их вторичными частицами типа T и энергии E для «макроскопических» поглощенных доз, не превышающих уровень $\approx 10 \text{ Gy}$ (“приближение низких доз”) – расчет;

- количество вторичных частиц типа T с энергией E для глубины проникновения первичной частицы Z при ее заданной энергии E_{prim} – расчет;
- “локальные” коэффициенты наклона $\alpha_{i,j,k}$, $\beta_{i,j,k}$ линейно-квадратичного представления кривых выживаемости биологических тканей от поглощенной дозы при учете всех вторичных частиц и их энергий, а также “суммарные длины поглощения” $L_{i,j,k}$, для всех этих частиц (“локальность” означает привязку этих данных к энергии первичной частицы E_{prim} и глубине Z ее проникновения) – расчет и сохранение для последующего использования;

Далее, в зависимости от поставленных задач, могут быть найдены:

- поглощенная физическая и биологическая дозы и величина RBE для каждого вокселя мишени, находящегося на глубине Z проникновения первичных частиц – расчет;
- “суммарные” по всем вокселям коэффициенты наклона α , β линейно-квадратичного представления кривых выживаемости биологических тканей от поглощенной дозы при учете всех вторичных частиц и их энергий, а также “суммарные длины поглощения” \bar{L} – расчет;
- “суммарные” по всем вокселям поглощенная физическая и биологическая дозы и величина RBE – расчет.

Все вышеприведенные расчеты могут быть выполнены лишь с помощью высокопроизводительных компьютеров с большим объемом дисковой памяти.

2. Почему именно ионы

Основная мотивация в использовании ионов для радиационной терапии рака, в особенности ионов углерода, основана на следующих основных обстоятельствах:

- кривая линейных потерь энергии (**L**inear **E**nergy **T**ransfer – **LET**) ионов в веществе имеет ярко выраженный пик Брэгга на последнем очень коротком участке пути, так что радиационное повреждение тканей при доставке пучка к опухоли много меньше того повреждения, которое получают клетки собственно опухоли (Рис. 2.1):

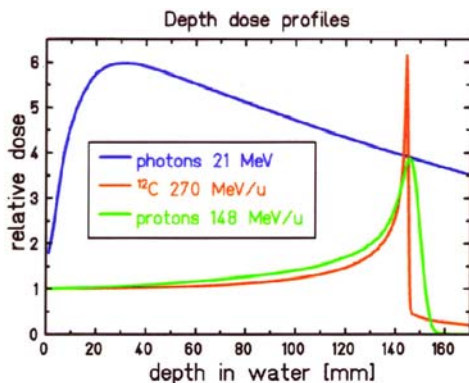


Рис. 2.1.

Отсюда вытекает, что

- ионная терапия характеризуется высоким значением коэффициента биологической эффективности, показывающего степень уменьшения физической дозы по сравнению с гамма-терапией при получении такого же биологического эффекта;

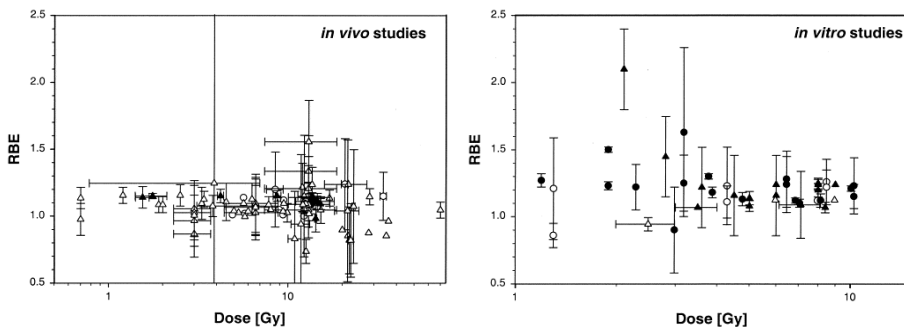


Рис. 2.2. Кружки – $E < 100$ МэВ, треугольники – $E < 100$ МэВ; пустые символы – клетки тощей кишки, сплошные – другие ткани.

- Как видно из приведенного выше рисунка 2.2, типичные значения RBE для протонов ~ 1.1 , в то время как для ионов углерода RBE для разных тканей составляет обычно $\sim 3 \div 6$ (см. далее). Значения RBE, большие единицы, означают, что для достижения такого же терапевтического эффекта можно существенно уменьшать физическую поглощенную дозу в процессе радиационной терапии (по сравнению с терапией другими частицами – фотонами, а также электронами, протонами и нейтронами, характеризуемыми меньшими значениями RBE);
- ионные пучки имеют очень малую угловую расходимость при своем распространении в тканях, что усиливает роль предыдущих

обстоятельств, а также позволяет намного легче реализовывать методику узко направленных пучков (knife method);

- восстановление клеток при облучении опухолей ионами происходит в меньшей степени, чем при гамма- и протонной терапии. Это означает возможность уменьшения числа необходимых сеансов облучения, что является несомненным экономическим достоинством ионной терапии;
- ионные пучки наносят летальное поражение опухолевым тканям, в то время как окружающие здоровые ткани сохраняют способность к восстановлению;
- ионные пучки позволяют (в отличие от гамма-облучения) организовывать несколько портов облучения, увеличивая тем самым пропускную способность клиники;
- некоторые виды опухолей могут быть пролечены только ионными пучками;
- ионные пучки иногда эффективно воздействуют и на радиорезистентные опухоли;
- терапия ионными пучками характеризуется более высоким качеством жизни в последующий период;
- результат радиотерапии (любой тип частиц) не зависит от цикла клеточного деления;
- радиотерапия (любой тип частиц) характеризуется высоким значением кислородного фактора (**Oxygen Enhancement Ratio – OER**), показывающего степень уменьшения физической дозы для клеток, насыщенных кислородом, по сравнению с дозой для гипоксичных клеток при получении такого же биологического эффекта.

3. Выживаемость (Survival)

Выживаемость S , характеризующая воздействие излучения на биологические объекты, определяется следующим образом:

- высеваются две группы исследуемых клеток в известных количествах N_d и N_c ;
- первая группа подвергается облучению, вторая остается контрольной;
- обе культуры выращиваются в течение 1÷2 недель;
- выращенные культуры фиксируются, окрашиваются и подсчитываются количества S_d и S_c выживших клеток;
- искомая выживаемость находится как отношение

$$S = \frac{S_d / N_d}{S_c / N_c}.$$

Для клеток млекопитающих (Рис. 3.1.) справедлива «линейно-квадратичная» (Linear-Quadratic – LQ) модель зависимости выживаемости от поглощенной дозы D :

$$S = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \rightarrow -\ln S = \alpha D + \beta D^2 .$$

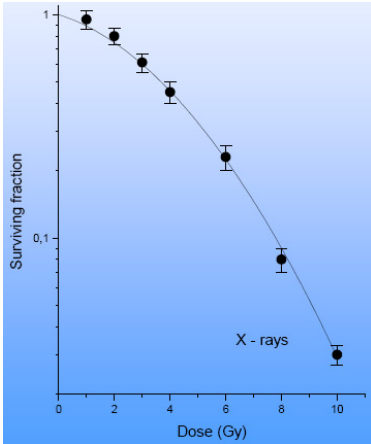


Рис. 3.1.

4. Как находится RBE

Относительная биологическая эффективность есть отношение фотонной и ионной доз, приводящих к одинаковому биологическому эффекту, измеряемому обычно как доля клеток, выживающих после получения соответствующей дозы (Рис. 4.1):

$$RBE = D_y / D_{ion} |_{isoeffect} .$$

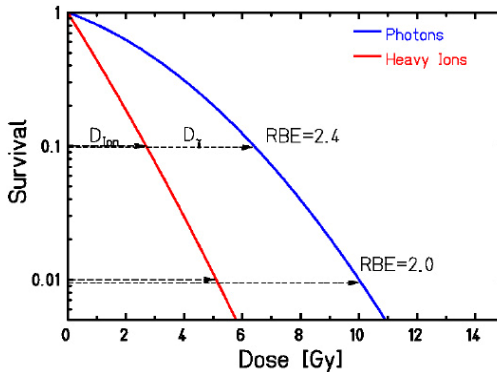


Рис. 4.1.

5. Влияние различных факторов на RBE

Далее кратко приводятся данные, как именно влияют различные (основные) факторы на значение RBE.

1°. RBE зависит от энергии терапевтического пучка, т.е. от его удельных энергетических потерь (Рис. 5.1):

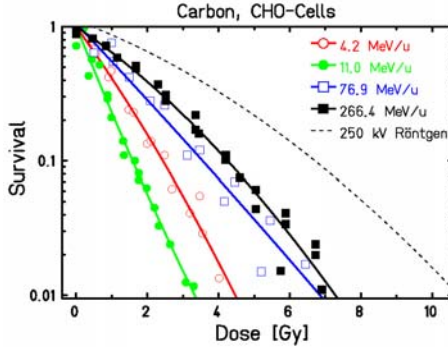


Рис. 5.1.

2°. RBE зависит от поглощенной дозы и при меньших удельных потерях эта зависимость проявляется сильнее (Рис. 5.2):

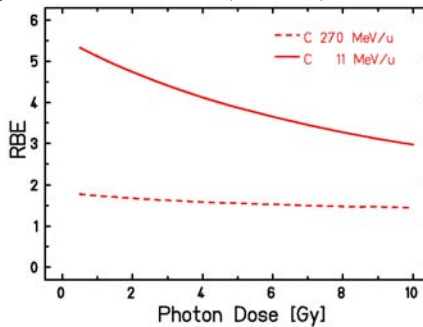


Рис. 5.2.

3°. RBE зависит от типа частиц терапевтического пучка (Рис. 5.3):

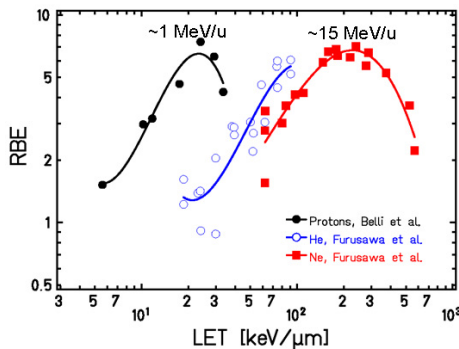


Рис. 5.3.

4°. RBE зависит от линейных энергетических потерь и ведет себя по-разному для различных уровней выживаемости (Рис. 5.4а,б.):

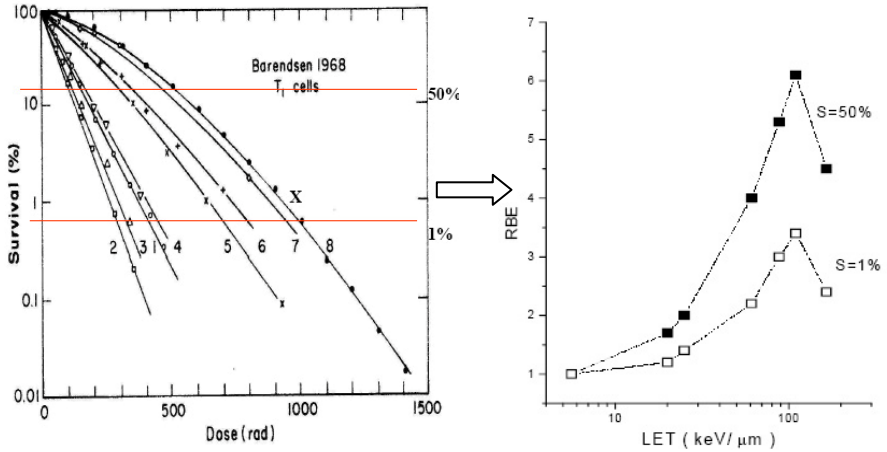


Рис. 5.4а. Ионы He: 1 – 165 кэВ/μм, 2 – 110 кэВ/μм, 3 – 88 кэВ/μм, 4 – 61 кэВ/μм, 5 – 25 кэВ/μм; дейтоны: 6 – 20 кэВ/μм, 7 – 5.6 кэВ/μм; фотоны: 8 – 250 кВ.

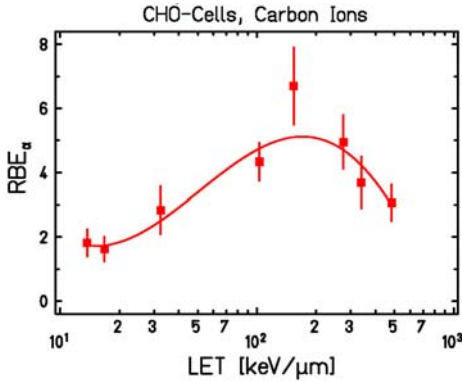


Рис. 5.4б. Зависимость «начального» RBE от линейных потерь углеродного пучка.

5°. RBE зависит от типа облучаемых клеток/тканей (Рис. 5.5):

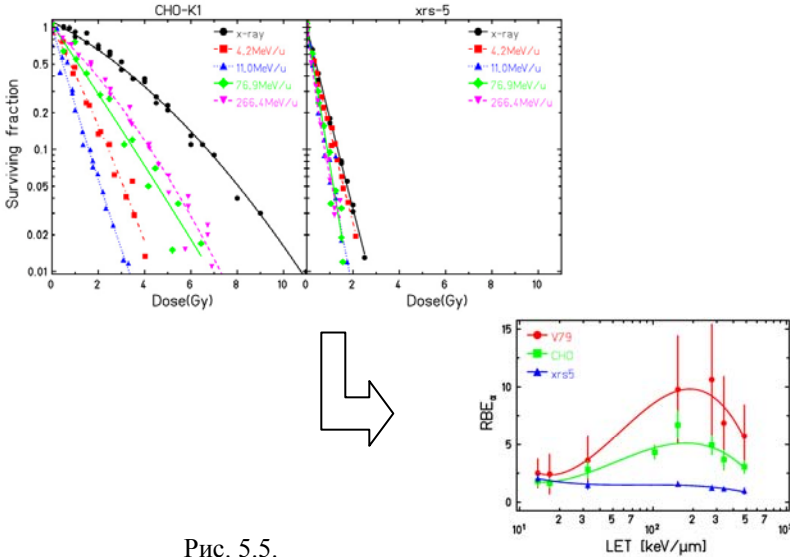


Рис. 5.5.

6°. Кислородный фактор (OER) для любого типа терапевтического пучка определяется сравнением кривых выживаемости для клеток, насыщенных кислородом, по сравнению с дозой для гипоксичных клеток при достижении одного уровня выживаемости: он равен отношению соответствующих доз и его типичное значение составляет $\sim 2.3 \div 3$. Сравнение значений кислородного фактора для фотонов и ионов показывает, что для фотонов он больше, чем для ионов (Рис. 5.6):

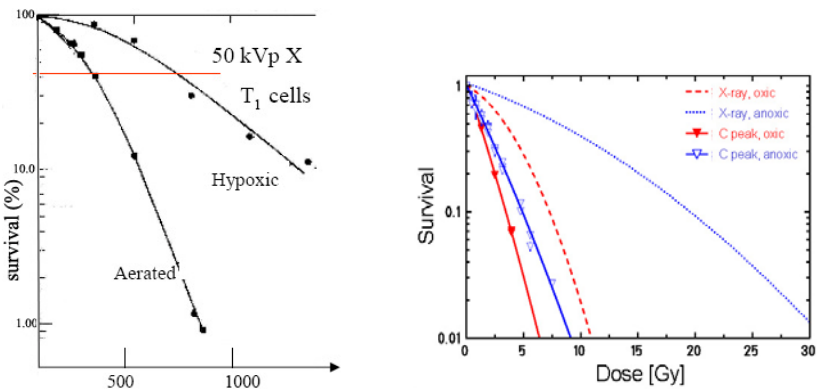


Рис. 5.6.

7°. RBE зависит от того, как именно доставлена одна и та же терапевтическая доза – за один сеанс (фракцию) или за несколько. Это

связано с тем, что здоровая ткань является более радиорезистивной и успевает в какой-то степени восстанавливаться в промежутке между фракциями, а опухолевая ткань такой способности не демонстрирует. Следовательно, более правильная терапия состоит в дроблении доставки предписанной дозы на несколько фракций (Рис. 5.7):

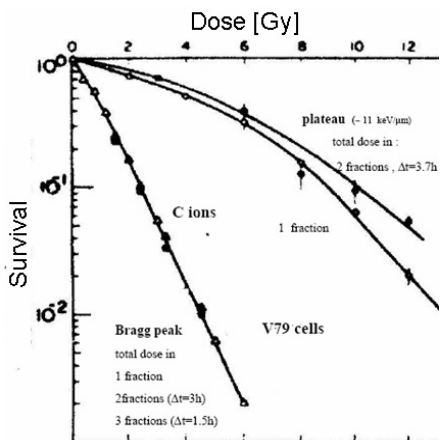


Рис. 5.7.

6. Как RBE используется в TPS

Для расчета RBE, являющегося важнейшим фактором в ионной TPS, возможны два подхода [1]:

- в экспериментальном (реализован в **Heavy Ion Accelerator Center in Chiba** – **HIMAC/Chiba**, Japan) RBE измерена как можно более точно для как можно большего числа разнообразных экспериментальных условий – энергий и размеров пучков, размеров опухолей и типов тканей и т.п. В системе планирования лечения при расчете RBE для конкретной ситуации применяется интерполяция и экстраполяция существующих данных. Важным моментом является то, что экспериментальные данные получены в искусственных условиях (*in vitro*), так что определены процедуры, как из этих данных получается информация для ее использования для сложных тканевых систем в организме (*in vivo*).
- в биофизическом моделировании (реализовано в GSI/Darmstadt, Germany; используется в **Heidelberg Ion Therapy** – **HIT/Heidelberg**, Germany и CNAO/Pavia, Italy) построена биофизическая модель (**Local Effect Model – LEM**), позволяющая предсказать реакцию биологических тканей на радиационную терапию разными частицами в ее сравнении с гамма-терапией. В конечном счете, это позволяет систему планирования лечения ионами «связать» с клиническим опытом гамма-терапии.

7. НИМАС подход

Идея реализации: из экспериментов *in-vitro* с пучком моноэнергетичных ионов углерода извлекаются начальные значения LQ-параметров α и β для кривой выживаемости. Эти же параметры для сложных тканей определяются как средне-взвешенные:

$$\alpha_{MIX} = \sum_i f_i \alpha_i, \quad \sqrt{\beta_{MIX}} = \sum_i f_i \beta_i.$$

Эти данные позволяют найти относительные распределения дозы и совокупности с результатами измерений абсолютных значений RBE в нейтронных экспериментах позволяют составить искомый план лечения (Рис. 7.1).

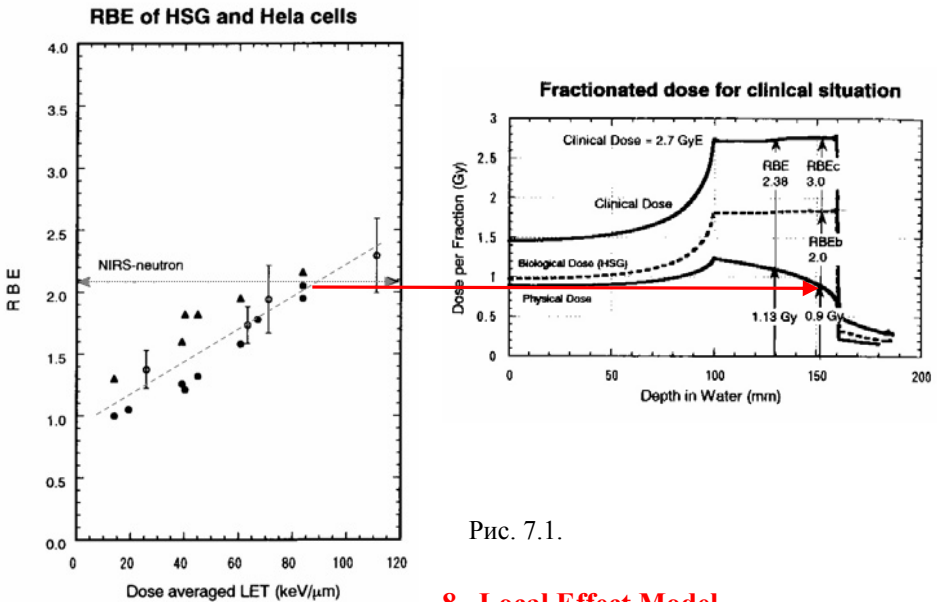


Рис. 7.1.

8. Local Effect Model

Одна из основополагающих идей LEM состоит в том, что биологическое повреждение ядер клеток в малом объеме определяется только ожидаемыми потерями энергии (поглощенной дозой) в этом объеме независимо от того, пучок каких частиц приводит к этим энергетическим потерям. Другими словами, все различие в биологическом воздействии разных типов частиц на ядра клеток связано лишь с тем, как отличаются для этих частиц энергетические потери по сравнению с гамма частицами, т.е. в различии треков разных частиц. Различие в зависимостях «отклика» на поглощенную в среде дозу для частиц определенного типа и

фотонов должно приводить для различных биологических объектов и/или тканей к соответствующему различию в RBE.

Поглощенная доза определяется как средние энергетические потери пучка частиц в выделенном объеме среды, отнесенные к массе этого объема. Естественно, эти потери определяются набором параметров, характеризующих пучок частиц. На малых масштабах распределения могут различаться кардинально в зависимости от типа частиц и параметров пучка (Рис. 8.1):

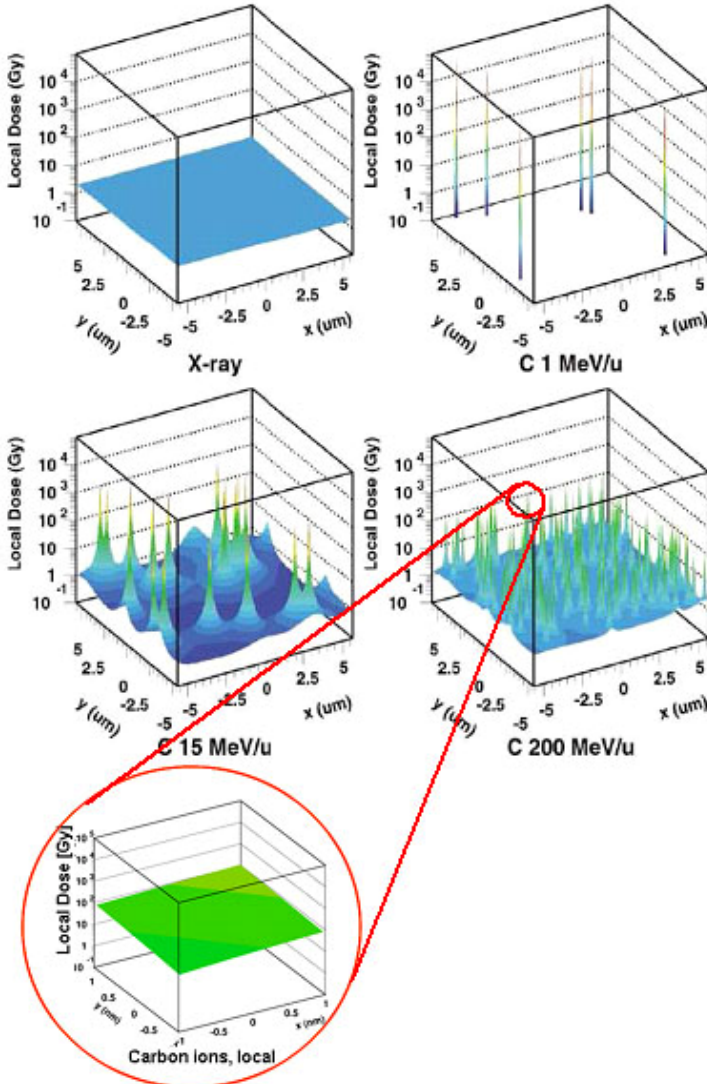


Рис. 8.1.

На приводимом рисунке [2] приведены распределения дозы в малом объеме, сравнимом с размерами клеточных ядер, для фотонов и ионов углерода разных энергий. Как видно, фотоны демонстрируют практически однородное распределение дозы. Ионы малой энергии показывают сильно неоднородное распределение: поскольку радиус (поперечный) трека мал, то энергия теряется ионами очень малом объеме вдоль траектории иона и при этом не происходит какого-нибудь значимого перекрытия треков. По мере увеличения энергии ионов растет поперечный размер треков, расстояние между ними уменьшается, и они начинают перекрываться друг с другом. Это приводит к уменьшению степени неоднородности распределения дозы, которое все в большей степени приближается к виду распределения для фотонов.

9. Методы реализации LEM-подхода

Биологическая эффективность неоднородного распределения выбранных частиц производится сравнением кривых «отклика» на поглощенную дозу для этих частиц и фотонов. Согласно LEM подавление активности клеток (их инактивация) является следствием появления летальных событий: при увеличении поглощенной дозы растет число летальных событий в ядрах клеток, а единичного события вполне достаточно для инактивации всей клетки.

Расчет RBE в LEM-подходе основан на 3-х наборах данных, являющихся независимыми друг от друга [1,3]:

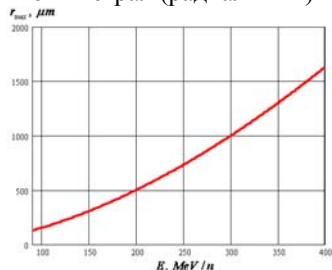
1. Критический размер мишени внутри клетки (т.е. размер ее ядра).

При моделировании обычно предполагается, что ядро клетки – круг радиусом 5 μm .

2. Кривые $D(r)$ радиального распределения поглощенной дозы внутри трека частицы (которые, естественно, зависят от энергии и атомного номера) (Рис. 9.1, 9.2). При моделировании обычно предполагается, что [4]

$$D(r) = \begin{cases} \lambda \cdot LET & r < r_{\min} \equiv .01 \mu\text{m} \\ \lambda \cdot LET \cdot r_{\min}^2 / r^2 & r_{\min} \leq r \leq r_{\max}; \quad r_{\max}[\mu\text{m}] = .0616 \cdot E_{[\text{MeV/n}]}^{1.7} [5], \\ 0 & r > r_{\max} \end{cases}$$

где LET – линейные потери энергии, отличающиеся от энергетических потерь частицы $-dE/dx$ (Stopping Power – SP) на величину тормозного излучения частицы (bremsstrahlung), а нормировочная константа λ определяется так, что интеграл (радиальный) по всему треку дает значение LET .



Замечание 1: Из приводимого графика видно, что для энергий ионов в интервале 90÷400 MeV/n диапазон изменения r_{\max} таков: 130÷1600 μm .

Рис. 9.1.

На рисунке 9.2 показано, как поглощенная в ядре клетки энергия зависит от того, на каком расстоянии от центра ядра проходит ось трека первичной частицы. Эта энергия рассчитана в соответствии с радиальным распределением поглощенной дозы для двух размеров ядра клетки (5 мкм и 10 мкм). Видно, что как только ось трека «выходит» за размер ядра клетки, поглощенная доза резко падает (практически сразу на один порядок величины). Следовательно, из всего радиального размера трека (порядка r_{\max}) вклад в поглощенную дозу дает только область порядка r_0 , так что большие значения размера трека практически не играют роли.

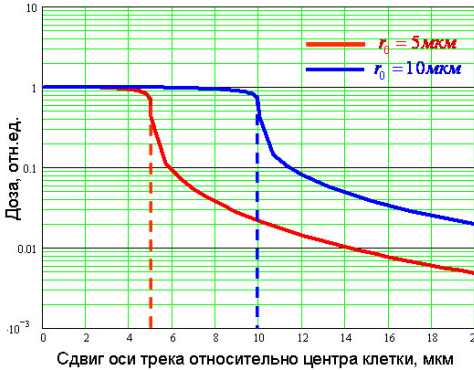


Рис. 9.2.

3. Кривые $S(D)$ вероятности «выживаемости» клеток биологической системы в зависимости от поглощенной дозы.

В LEM-подходе используется также экспериментально подтвержденные зависимости логарифмов вероятности выживания $S_X(D)$ (при облучении фотонами) и $S_I(D)$ (при облучении ионами) от дозы в виде так называемых «линейно-квадратичных» кривых [6-9]. В случае фотонов имеем:

$$-\ln S_X(D) = \begin{cases} \alpha_X D + \beta_X D^2 \\ \alpha_X D_{X_cut} + \beta_X D_{X_cut}^2 + S_{\max} (D - D_{X_cut}) \end{cases},$$

где $S_{\max} = \alpha_X + 2\beta_X D_{X_cut}$ — максимальный наклон и D_{X_cut} определяет точку перехода от линейно-квадратичной зависимости к чисто линейной при больших значениях дозы. Из этой зависимости видно, что при $D \rightarrow 0$ доза D_X для данного значения S определяется из соотношения $D_X = -\ln S / \alpha_X$. На рисунке 9.3 для примера приведены зависимости $S_X(D)$, восстановленные по значениям параметров α_X , β_X , S_{\max} и D_{X_cut} из экспериментальных данных [6].

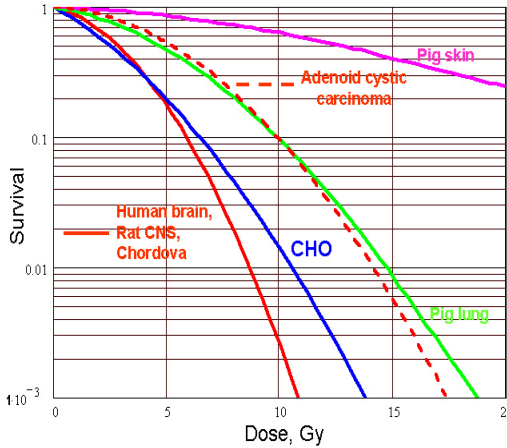


Рис. 9.3.

Для ионов зависимость $S_I(D)$ имеет аналогичный вид со своими значениями параметров α , β , D_{cut} :

$$-\ln S_I(D) = \begin{cases} \alpha_I D + \beta_I D^2 & D < D_{I_cut} \\ \alpha_I D_{I_cut} + \beta_I D_{I_cut}^2 + S_{\max}(D - D_{I_cut}) & D \geq D_{I_cut} \end{cases}$$

Замечание 2: нигде не оговорено равенство $D_{I_cut} = D_{X_cut} \equiv D_{cut}$, а также то, что параметр S_{\max} является тем же, что и для фотонов, но дальше эти соотношения параметров используются при определении значения β_I .

Вновь, при $D \rightarrow 0$ доза D_I для данного значения S определяется из соотношения $D_I = -\ln S / \alpha_I$, так что начальное значение RBE_α определяется отношением «наклонов» α_I и α_X :

$$RBE_\alpha = \frac{D_X |_S}{D_I |_S} = \frac{-\ln S / \alpha_X}{-\ln S / \alpha_I} = \frac{\alpha_I}{\alpha_X}$$

На рисунке 9.4 для примера показаны зависимости RBE_α для разных типов ионов и их энергий (справа – начальный участок по энергии) [1]. Видно, что RBE_α имеет максимум при низких энергиях и убывает, выходя практически на плато, при высоких энергиях.

Таким образом, начальное значение RBE_α может быть найдено, если известны «наклоны» α_I и α_X .

Возможны (и были реализованы в GSI) несколько разных схем LEM-подхода.

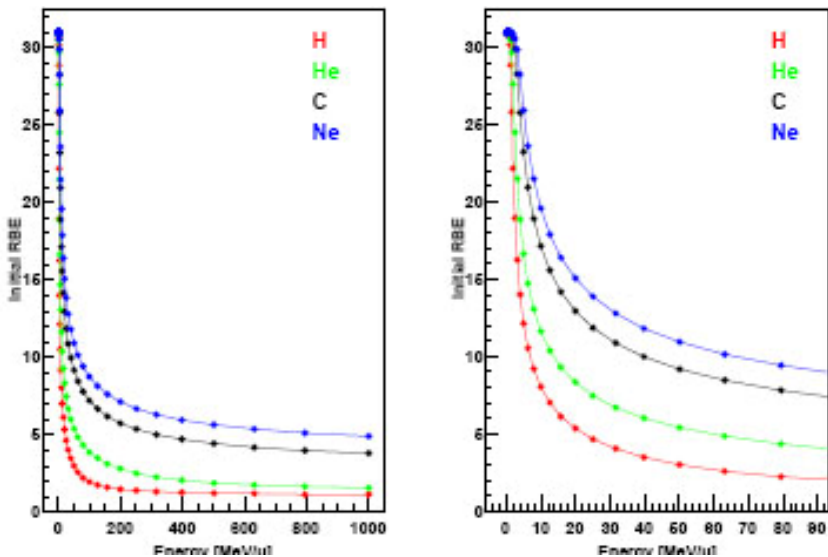


Рис. 9.4.

Схема 1. Строгий расчет. Последовательно выполняются следующие вычисления [2,6] (Рис. 9.5).

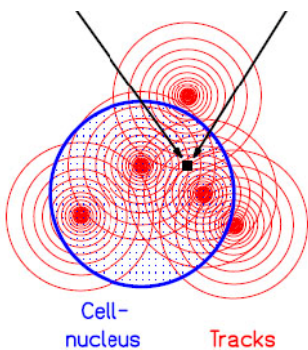


Рис. 9.5.

1. Для заданного сечения $Z=\text{const}$ методом Монте-Карло (МК-метод) «разбрасываются» треки «вторичных» частиц разного типа T и энергии E в количестве $N_{T,E}$. Треки рассматриваются параллельными оси Z . Типы, энергии и относительные количества вторичных частиц определяются сечениями образования этих частиц (из первичных и последующих каскадов) и их энергетическими спектрами. Все необходимые данные для таких расчетов, естественно, должны быть заложены в моделирующую программу.

2. Задается размер «мишени» r_0 (радиус ядра клетки), определяемый типом облучаемой ткани.

3. Выбирается прицельный параметр ζ , для которого далее будут производиться первоначальные вычисления. Этот прицельный параметр есть расстояние от оси трека до центра мишени.

4. В каждой точке P мишени вычисляется поглощенная доза $d_{T,E}^{(\zeta)}(P)$ от всех вторичных частиц с их выбранными фиксированными T, E - параметрами и выбранным прицельным параметром ζ в соответствии с областью перекрытия трека (его радиус r_{\max} определяется энергией вторичной частицы по вышеприведенной формуле [5]) и мишени, а также радиального распределения дозы, которое нормируется на величину $LET_{T,E}$ (берется из таблиц [10,11]) для этой вторичной частицы в веществе мишени.

5. По найденной дозе $d_{T,E}^{(\zeta)}(P)$ для всех выбранных вторичных T, E - частиц с выбранным же прицельным параметром ζ интегрированием по объему мишени определяется суммарный биологический эффект таких частиц:

$$v_{T,E}^{(\zeta)} = -\frac{1}{V_{nucleus}} \int_{V_{nucleus}} \ln[S_X(d_{T,E}^{(\zeta)}(P))] dV .$$

При этом используется кривая $S_X(D)$ вероятности выживаемости ядер клеток биологической системы в зависимости от дозы, поглощенной при прохождении рентгеновского облучения. Это ключевое место LEM-подхода: биологическое повреждение ядер клеток в малом объеме определяется только дозой, поглощенной в этом объеме, независимо от того, пучок каких частиц приводит к этой поглощенной энергии, так что можно использовать кривые выживаемости, измеренные (или полученные каким-либо другим способом) для фотонов.

6. Определяется «локальная» вероятность выживания мишени при воздействии на нее выбранных вторичных T,E -частиц, характеризуемых выбранным прицельным параметром ζ :

$$S_{T,E}^{(\zeta)} = \exp(-v_{T,E}^{(\zeta)}) .$$

7. Интегрированием найденного распределения величины $S_{T,E}^{(\zeta)}$ по всем возможным значениям прицельного параметра находится «полная» вероятность выживания мишени при воздействии на нее всех выбранных вторичных T,E -частиц:

$$S_{T,E} = \frac{1}{\zeta_{\max} / 2} \cdot \int_0^{\zeta_{\max}} S_{T,E}^{(\zeta)} \zeta d\zeta .$$

8. Определяется начальный наклон кривой выживаемости под действием выбранных вторичных T, E -частиц:

$$\alpha_I^{(T, E)} = 1 - S_{T, E}.$$

9. Для выбранных вторичных T, E -частиц: определяется их биологическая эффективность:

$$RBE_{T, E} = \frac{\alpha_I^{T, E}}{\alpha_X}.$$

Массивы значений $RBE_{T, E}$ вместе с параметрами α_X , β_X , D_{X_cut} и r_0 запоминаются в базовых таблицах для последующего их использования в TPS (Therapy Planning System).

Следующие шаги описывают определение величины наклона α_I , характеризующего первичные частицы в целом; при этом предполагается, что треки вторичных частиц практически не перекрываются – это необходимо для выполнения условия малости полной поглощенной дозы.

10. Для выбранных вторичных T, E -частиц определяется выделенная ими поглощенная доза:

$$D_{T, E} = N_{T, E} \cdot LET_{T, E},$$

а вслед за этим и полная поглощенная доза:

$$D = \sum_T \int D_{T, E} dE.$$

11. Определяется НАЧАЛЬНЫЙ наклон кривой выживаемости под действием ПЕРВИЧНОЙ частицы («породившей» все вторичные T, E -частицы) суммированием по всем типам вторичных частиц и интегрированием по всем их энергиям:

$$\alpha_I = \frac{\sum_T \int \alpha_{T, E} \cdot D_{T, E} dE}{D} \equiv \alpha_z.$$

12. Алгоритм определения наклона кривой выживаемости для больших значений поглощенных доз (коэффициент β в «линейно-квадратичном» приближении для кривой выживаемости) в рассматриваемых источниках [2,6] прописан не вполне невразумительно. С одной стороны предполагается вычисление (по невнятно прописанной «технологии») величины

$$\ln S(D) = \frac{1}{V_{nucleus}} \int V_{nucleus} \ln[S_X(d)] dV,$$

где d – локальная поглощенная доза в данной точке мишени от всех вторичных частиц (всех типов и энергий).

Замечание 3: по смыслу это уже должна быть макроскопическая доза!

Далее строится график зависимости величины $\frac{\ln S(D)}{D}$ от D , который в «линейно-квадратичном» приближении должен иметь вид прямой $\alpha + \beta D$, т.е. иметь наклон, численно равный β , и отсекал на оси ординат отрезок, численно равный α .

С другой стороны, ссылаясь на подтвержденное экспериментальными данными моделирование, предлагается находить НАЧАЛЬНОЕ β_I с помощью такого простого соотношения (см. замечание 2):

$$\beta_I \approx \frac{S_{\max} - \alpha_I}{2D_{cut}}; \quad \beta_z \approx \frac{S_{\max} - \alpha_z}{2D_{cut}}.$$

Массивы значений начальных значений наклонов кривых выживаемости – параметры α_z и β_z – также запоминаются в базовых таблицах для последующего их использования в TPS.

Схема 1а. Приближенный расчет. В этой схеме используется следующий расчетный и ранее экспериментально обнаруженный факт [12]: оказывается, что для очень малых значений поглощаемой дозы (именно это приближение принципиально используется для нахождения начального наклона кривой выживаемости) основную роль при определении величины $d_{T,E}^{(s)}(P)$ играют частицы с практически нулевым значением прицельного параметра. Поэтому в упрощенной схеме все вторичные частицы характеризуются нулевыми значениями прицельных параметров, так что схема включает следующие шаги.

1. Для заданного сечения по Z МК-методом «разбрасываются» «вторичные» частиц разного типа T и энергии E в количестве $N_{T,E}$. Типы, энергии и относительные количества вторичных частиц определяются сечениями образования этих частиц и их энергетическими спектрами, которые должны быть заложены в моделирующую программу.

2. Задается размер «мишени» r_0 (радиус ядра клетки), определяемый типом облучаемой ткани.

3. В каждой точке P мишени вычисляется поглощенная доза $d_{T,E}(P)$ от всех вторичных частиц с их выбранными фиксированными T,E - параметрами в соответствии с областью перекрытия трека (он проходит через центр мишени; его радиус r_{\max} определяется энергией вторичной частицы по вышеприведенной формуле [5]) мишени и радиальным распределением дозы, которое нормируется на величину $LET_{T,E}$ (берется из таблиц [10,11]) для этой вторичной частицы в веществе мишени.

4. По найденной дозе $d_{T,E}(P)$ для всех выбранных вторичных T,E -частиц интегрированием по объему мишени определяется их суммарный биологический эффект:

$$v_{T,E} = -\frac{1}{V_{nucleus} V_{nucleus}} \int \ln[S_X(d_{T,E}(P))]dV.$$

При этом используется кривая $S_X(D)$ вероятности выживаемости ядер клеток биологической системы в зависимости от дозы, поглощенной при прохождении рентгеновского облучения. Это ключевое место LEM-подхода: биологическое повреждение ядер клеток в малом объеме определяется только дозой, поглощенной в этом объеме, независимо от того, пучок каких частиц приводит к этой поглощенной энергии, так что можно использовать кривые выживаемости, измеренные (или полученные каким-либо другим способом) для фотонов.

5. Определяется «локальная» вероятность выживания мишени при воздействии на нее всех выбранных вторичных T,E -частиц:

$$S_{T,E} = \exp(-v_{T,E}).$$

Пункты 6÷10 совпадают с пунктами 8÷12 схемы 1 соответственно.

Понятно, что нет необходимости при использовании схем 1 и 1а повторять эти вычисления каждый раз при составлении плана облучения. Они прodelьваются один раз для необходимого набора значений энергий первичных частиц и типов тканей, после чего составляются таблицы значений α и β для этих энергий и типов тканей. Таблицы в дальнейшем используются как непосредственно, так и для интерполяции на необходимые значения энергии и тип тканей.

В схемах 1 и 1а очень важным является первый пункт, требующий знания сечений рождения вторичных частиц и их энергетических спектров и обеспечивающий тем самым правильное “рождение” вторичных частиц, включая и их количества. Обойти этот момент не удастся и в следующей предложенной схеме [6].

Схема 2. Последовательно выполняются следующие вычисления [1,6] сначала для гамма-квантов, а затем для вторичных частиц, порождаемых первичным пучком.

Сначала «работаем» только с фотонами.

1. Зная размер мишени (ядра клетки) и параметры фотонного пучка (полное число частиц и энергию), методом МК моделируется прохождение треков частиц через объем мишени.

2. Для каждой точки P мишени с помощью зависимости $D_X(r)$ подсчитывается вклад в поглощенную в этой точке дозу от всех треков и тем самым определяется распределение дозы $D^{nucleus}(P)$, поглощенной в мишени.

3. По этому распределению дозы с помощью зависимости $S(D)$ определяется $S_X(P) = S(D^{nucleus}(P))$ – распределение по объему клетки вероятности выживаемости мишени, облученной данным пучком фотонов.

4. Определяется среднее число летальных исходов $\overline{N_X^{lethal}}(P)$ в соответствии с соотношением

$$\overline{N_X^{lethal}}(P) = -\ln S_X(P).$$

5. Наконец, используя значение $\overline{N_X^{lethal}}(P)$, находится плотность числа летальных исходов v_X :

$$v_X(P) = \overline{N_X^{lethal}}(P) / V_{nucleus},$$

где $V_{nucleus}$ – объем ядра клетки.

Переходим к ионам.

6. В точности повторяем пункт 1 для фотонов – по размеру мишени (ядра клетки) и параметрам ионного пучка (атомный номер и заряд частиц, их энергия и поток) методом МК моделируется “рождение” вторичных частиц разного типа T и энергии E в количестве $N_{T,E}$, т.е. моделируются треки вторичных частиц. Типы, энергии и относительные количества этих частиц определяются сечениями образования этих частиц и их энергетическими спектрами, которые должны быть заложены в моделирующую программу.

7. Для каждой точки P мишени с помощью зависимости $D_I(r)$ подсчитывается вклад в поглощенную в этой точке дозу от всех треков и тем самым определяется распределение дозы $D^{nucleus}(P)$, поглощенной в клетке.

Замечание 4: В соответствии с обсуждением схем 1 и 1а можно, по-видимому, ограничиться лишь треками, проходящими через центр мишени. Но, вообще-то это выглядит странно!

8. Ключевой момент LEM: поскольку **биологическое повреждение ядер клеток в малом объеме определяется только поглощенной в этом объеме дозой независимо от того, пучок каких частиц приводит к этим энергетическим потерям**, то плотности числа летальных исходов в случаях фотонов и ионов одинаковы:

$$v_I(D^{nucleus}(P)) = v_X(D^{nucleus}(P)) \rightarrow v_I(P) = v_X(P).$$

9. Так что можно определить среднее число летальных исходов для рассматриваемого ионного пучка:

$$\begin{aligned} \overline{N_I^{lethal}}(D_I^{nucleus}) &= \oint_{V_{nucleus}} v_I(P) dV = \oint_{V_{nucleus}} v_X(P) dV = \frac{1}{V_{nucleus}} \cdot \oint_{V_{nucleus}} \overline{N_I^{lethal}}(P) dV \\ &= -\frac{1}{V_{nucleus}} \cdot \oint_{V_{nucleus}} \ln S_X(P) dV, \end{aligned}$$

где $D_I^{nucleus} = \int_{V_{nucleus}} D^{nucleus}(P) dV$ (или $D = \sum_T \int D_{T,E} dE$ и при этом $D_{T,E} = N_{T,E} \cdot LET_{T,E}$) – полная доза, поглощенная в клетке при данной реализации набора вторичных частиц по типам T , энергии E и количеству $N_{T,E}$.

10. По значению $\overline{N_I^{lethal}}(D_I^{nucleus})$ определяется вероятность выживаемости клеток, облученных данным пучком ионов, т.е. строится зависимость

$$S_I(D_I^{nucleus}) = e^{-\overline{N_I^{lethal}}(D_I^{nucleus})}.$$

11. Значение RBE определяется стандартным образом по кривым $S_I(D^{nucleus})$ и $S_X(D^{nucleus})$ как отношение фотонной и ионной доз, приводящих к одинаковому биологическому эффекту $S_X(D_X^{nucleus}) = S_I(D_I^{nucleus}) \equiv S$:

$$RBE(S) = D_X^{nucleus} \Big|_S / D_I^{nucleus} \Big|_S.$$

В этой схеме не вполне прозрачным является последний шаг, поскольку ***предыдущие шаги дают значения $D_I^{nucleus}$, $\overline{N_I^{lethal}}(D_I^{nucleus})$, $S_I(D_I^{nucleus})$*** , используемые для определения RBE, ***только для одной реализации набора вторичных частиц***, т.е. определяется не вся кривая $S_I(D^{nucleus})$, а только одна ее точка. Более определенной является комбинирование схем 1,2 в следующую.

Схема 3. Первые 9 шагов схемы 1, будучи выполнены однократно, позволяют, как указывалось ранее, записать массивы значений $RBE_{T,E}$ вместе с параметрами α_X , β_X , D_{X_cut} , S_{X_max} и r_0 в специальных таблицах. Далее для каждого выбранного сечения по Z исполняются следующие шаги.

1. По параметрам первичного ионного пучка (атомный номер и заряд частиц, их энергия и поток) методом МК моделируется “рождение” вторичных частиц разного типа T и энергии E в количестве $N_{T,E}$, т.е. моделируются треки вторичных частиц. Типы, энергии и относительные количества этих частиц определяются сечениями образования этих частиц и их энергетическими спектрами, которые должны быть заложены в моделирующую программу (шаг 6 в схеме 2).

2. По этим данным и значению площади ядра клеток подсчитывается среднее число вторичных частиц $\overline{N_{hit}}$, пролетающих через ядро, т.е. число испытанных им «летальных ударов».

3. Поскольку реальное число ударов N_{hit} , испытываемых ядром, является случайным числом, распределенным по Пуассону с параметром $\overline{N_{hit}}$, то это реальное значение находится с помощью соответствующего пуассоновского датчика.

Следующие два шага повторяются N_{sample} раз.

4. МК-методом (аналогично шагу 1) моделируются $n_i = N_{hit}^{(i)}$ ($i = 1 \dots N_{sample}$) «пар» значений T_k , E_k ($k = 1 \dots n_i$) для вторичных частиц.

5. Табличные параметры $RBE_{T,E}$, α_X , β_X , $D_{X_cut} \equiv D_{cut}$, $S_{X_max} \equiv s_{max}$ и таблицы [10,11] энергетических потерь $dE_{T,E} / dx$ разных ионов в средах используются для определения «однократных» значений количества летальных столкновений $N_{lethal}^{(i)}$ и величины поглощенной дозы $D_{abs}^{(i)}$ в следующем итерационном процессе ($i = 1 \dots N_{sample}$):

$$N_{lethal,0} = D_{abs,0} = 0$$

$$\alpha_I(T_k, E_k) = \alpha_X \cdot RBE_{T_k, E_k}$$

$$s_k = \begin{cases} \alpha_I(T_k, E_k) + (s_{\max} - \alpha_I(T_k, E_k)) \frac{D_{abs,k-1}}{D_{cut}} & D_{abs,k-1} < D_{cut} \\ s_{\max} & D_{abs,k-1} \geq D_{cut} \end{cases}$$

$k = 1 \dots n_i$

$$\left. \begin{aligned} N_{lethal,k} &= N_{lethal,k-1} + s_k \frac{dE_{T_k, E_k}}{dx} \cdot C \\ D_{abs,k} &= D_{abs,k-1} + \frac{dE_{T_k, E_k}}{dx} \cdot C \end{aligned} \right\}$$

$$C = \frac{.016}{\pi r_0^2}$$

Константа C позволяет пересчитать вклад каждой вторичной частицы в поглощенную дозу. После окончания описанного итерационного цикла «однократные» (для каждой выборки!) значения числа летальных столкновений $N_{lethal}^{(i)}$ и поглощенной дозы $D_{abs}^{(i)}$ определяются очевидным образом при каждом выполнении шагов 4,5:

$$N_{lethal}^{(i)} = N_{lethal, n_i}, \quad D_{abs}^{(i)} = D_{abs, n_i}.$$

По смыслу итерационный процесс означает суммирование по всем типам вторичных частиц и интегрирование (суммирование) по их энергетическим потерям.

6. Вычисляются средние значения числа летальных столкновений, поглощенной дозы и функции выживаемости S :

$$\overline{D_{abs}} = \frac{1}{N_{sample}} \sum_{i=1}^{N_{sample}} D_{abs}^{(i)},$$

$$\overline{S} = \frac{1}{N_{sample}} \sum_{i=1}^{N_{sample}} e^{-N_{lethal}^{(i)}},$$

$$\overline{N_{lethal}} = -\ln \overline{S}.$$

7. Согласно LEM-подходу **биологическое повреждение ядер клеток в малом объеме определяется только поглощенной в этом объеме дозой независимо от того, пучок каких частиц приводит к этим энергетическим потерям.** Следовательно, найденное число летальных столкновений $\overline{N_{lethal}}$ может быть использовано для определения среднего значения физической дозы $\overline{D_{biol}}$ (т.е. дозы, поглощенной от фотонного

пучка!), которая приведет к такому же числу летальных столкновений. Для этого нужно решить уравнение

$$-\ln \bar{S} = \alpha_X \overline{D_{biol}} + \beta_X \overline{D_{biol}}^2.$$

При этом, естественно, предполагается, что $\overline{D_{biol}} < D_{X_cut}$, поскольку такая зависимость степени выживаемости от поглощенной дозы имеет место при ее (дозы) малых значениях. Понятно, что смысл имеет только положительный корень используемого квадратного уравнения и он должен быть больше значения $\overline{D_{abs}}$ в силу того, что для ионного пучка биологическая эффективность всегда >1 . Таким образом, используя LEM-параметры S_{X_max} , D_{X_cut} и вводя $-\ln S_{cut} = \alpha_X D_{X_cut} + \beta_X D_{X_cut}^2$, имеем:

$$\overline{D_{biol}} = \begin{cases} \sqrt{\frac{-\ln \bar{S}}{\beta_X} + \left(\frac{\alpha_X}{2\beta_X}\right)^2} - \frac{\alpha_X}{2\beta_X} & -\ln S \leq -\ln S_{cut} \\ \frac{-\ln \bar{S} + \ln S_{cut} + D_{X_cut}}{S_{X_max}} + D_{X_cut} & -\ln S > -\ln S_{cut} \end{cases}.$$

8. Последний шаг состоит в вычислении искомого значения биологической эффективности первичного ионного пучка в выбранном сечении по Z:

$$RBE = \overline{D_{biol}} / \overline{D_{abs}}.$$

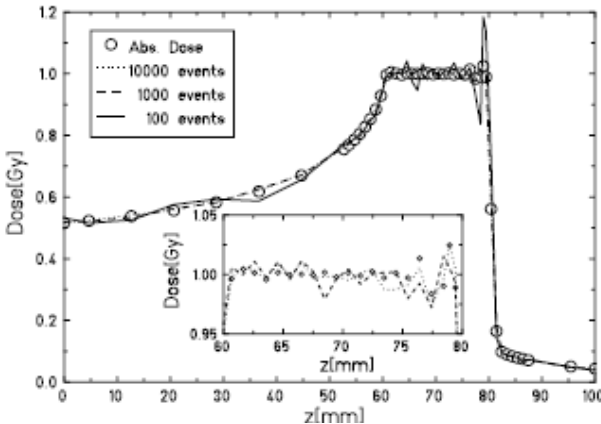


Рис. 9.6.

Естественно, что от числа N_{sample} повторения шагов 4,5 существенно зависит время расчета и выгодно это число уменьшать, насколько это возможно. Рисунок 9.6 слева [6] показывает, что вполне удовлетворительный

результат достигается уже при $N_{sample} \geq 100$; при $N_{sample} \geq 1000$ расчет характеризуется точностью порядка нескольких процентов.

Оказывается, что можно существенно ускорить время расчета RBE , если использовать

«**Приближение низких доз**» [13]. Оно в качестве исходных данных использует рассчитанные ранее и записанные в базу данных TPS начальные значения коэффициентов наклона кривых выживаемости α_z и β_z и опирается на «линейно-квадратичное» представление зависимости этих кривых от макроскопического значения дозы D , поглощенной в ядрах клеток:

$$-\ln S(D) = \begin{cases} \alpha_D D + \beta_D D^2 & D < D_{cut} \\ \alpha_D D_{cut} + \beta_D D_{cut}^2 + s_{max} (D - D_{cut}) & D \geq D_{cut} \end{cases}.$$

Рассматриваемый подход позволяет определить искомые значения коэффициентов наклона α_D , и β_D и, тем самым, величину RBE . Обоснование этого подхода состоит в следующем. Из вида зависимости $-\ln S(D)$ следует, что

$$\alpha_D = \lim_{D \rightarrow 0} \frac{-\ln S(D)}{D}.$$

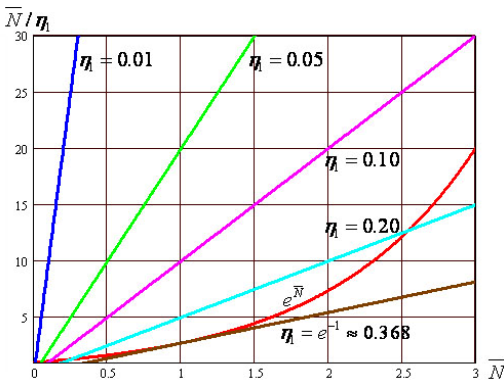
При малых значениях дозы D , т.е. при малом потоке вторичных частиц, налетающих на мишень (ядро клетки), вероятность η попадания частицы в мишень тоже мала. Эта вероятность, как известно, распределена по Пуассону:

$$\eta_k = \bar{N}^k e^{-\bar{N}} / k!,$$

где η_k – вероятность k -попаданий при среднем значении числа попаданий \bar{N} . Последняя величина определяется потоком падающих частиц Φ_0 (т.е. их числом на единицу площади) и площадью мишени $A_0 = \pi r_0^2$:

$$\bar{N} = A_0 \cdot \Phi_0.$$

Вероятность однократного попадания какой-либо частицы в мишень равна, таким образом, $\eta_1 = \bar{N} e^{-\bar{N}}$. Найдем поток Φ_0 , при котором заданное значение η_1 может быть достигнуто, т.е. решим уравнение $\eta_1 = \bar{N} e^{-\bar{N}}$ относительно \bar{N} . Для этого представим это уравнение в виде $e^{-\bar{N}} = \bar{N} / \eta_1$ и будем решать его графически. На рисунке 9.7 показано пересечение экспоненциальной кривой $e^{-\bar{N}}$ с прямыми $y = \bar{N} / \eta_1$ при разных значениях



параметра η_1 . Нетрудно получить, что предельной прямой $y = \bar{N}/\eta_1$ (проходящей через начало координат) является та, которая касается экспоненциальной кривой. Ей соответствует значение $\eta_1 = e^{-1} \approx 0.368$.

Рис. 9.7.

Нижеследующие графики (Рис. 9.8) в соответствующем масштабе показывают, что при меньших значениях η_1 решение обычно близко к значению $\bar{N} \approx \eta_1$.

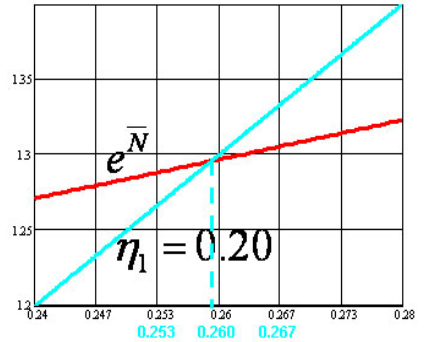
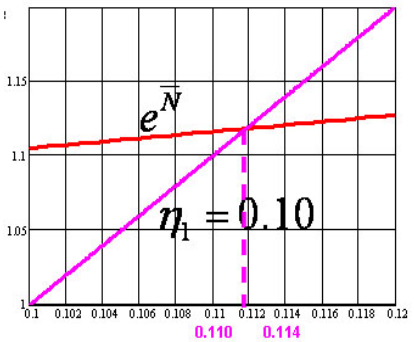
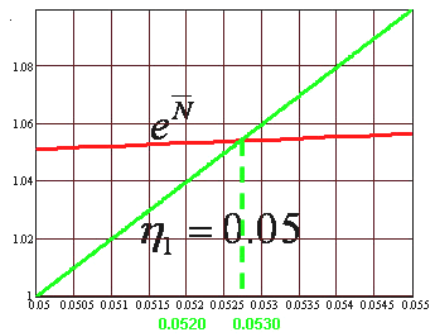
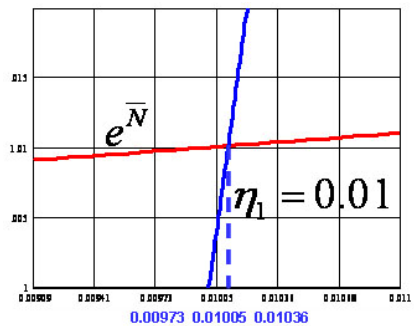


Рис. 9.8.

Поэтому если искать решение рассматриваемого уравнения в виде $\bar{N} = \eta_1(1 + \delta)$, то в линейном по δ приближении нетрудно найти, что $\delta \approx \frac{e^{\eta_1} - 1}{1 - \eta_1 e^{\eta_1}}$. Данные, приведенные в таблице, подтверждают, что с вполне достаточной точностью можно полагать, что искомое решение при малых значениях η_1 имеет вид $\bar{N} = \eta_1$, так что теперь нетрудно выразить поток частиц Φ_0 , при котором достигается желательная вероятность однократного попадания вторичной частицы в мишень площадью A_0 : $\Phi_0 \approx \eta_1 / A_0$.

η_1	0.01	0.05	0.10	0.20
δ	0.01015	0.05411	0.11824	0.29297
$\bar{N} = \eta_1(1 + \delta)$	0.01010	0.05271	0.11182	0.25859
$(\bar{N} - \eta_1) / \bar{N}$	1.00%	5.13%	10.6%	48.7%

Замечание 5: В цитируемой статье [13] приведено следующее выражение для вероятности однократного попадания какой-либо частицы в мишень: $\eta_1 = 1 - e^{-\bar{N}} = 1 - e^{-A_0 \cdot \Phi_0}$ (?!), так что для потока Φ_0 получается такое соотношение: $\Phi_0 = \frac{-\ln(1 - \eta_1)}{A_0}$, переходящее, тем не менее, в

$\Phi_0 \approx \eta_1 / A_0$ при малых значениях η_1 . Таким образом, ошибочное выражение $\eta_1(\bar{N})$ в последствии не сказывается.

Пусть S_1 – выживаемость мишени после однократного попадания в нее вторичной частицы, т. е. S_1 – вероятность выжить после однократного попадания. Тогда $1 - S_1$ – это вероятность летального исхода после однократного попадания, которое само по себе имеет вероятность η_1 , так что полная вероятность η_{lethal} такого сценария событий равна $\eta_{lethal} = \eta_1 \cdot (1 - S_1)$. Следовательно, выживаемость в таком сценарии равна $S = 1 - \eta_{lethal} = 1 - \eta_1(1 - S_1)$.

В полученном соотношении выживаемость выражена не через поглощенную дозу D , а через вероятность η_1 . Свяжем эти величины друг с другом. Как известно, с потоком Φ_0 частиц (тип T , энергия E ; линейная передача энергии $LET_{T,E}$) ассоциируется поглощенная доза D :

$$D[\text{Gy}] = C \cdot \Phi_0 \left[\frac{\text{particles}}{\text{mm}^2} \right] \cdot LET \left[\frac{\text{MeV}}{\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}} \right] \rightarrow D_{\eta_1} = C \cdot \frac{\eta_1}{A_0} \cdot LET,$$

где константа $C = 1.602189 \cdot 10^{-8}$ «обеспечивает» согласование единиц измерения величин, входящих в вышеприведенное выражение.

Таким образом, теперь может быть найден «линейный» наклон α_D :

$$\begin{aligned} \alpha_D &= \lim_{D \rightarrow 0} \frac{-\ln S(D)}{D} = \lim_{\eta_1 \rightarrow 0} \frac{-\ln(1 - \eta_1(1 - S_1))}{C \cdot \eta_1 \cdot LET / A_0} = \frac{0}{0} = (\text{правило Лопиталя}) = \\ &= \lim_{\eta_1 \rightarrow 0} \frac{(-\ln(1 - \eta_1(1 - S_1)))'_{\eta_1}}{(C \cdot \eta_1 \cdot LET / A_0)'_{\eta_1}} = \frac{(1 - S_1)}{C \cdot LET / A_0} = \frac{A_0 \cdot (1 - S_1)}{C \cdot LET}. \end{aligned}$$

Но выживаемость мишени после однократного попадания в нее вторичной частицы S_1 выражается через «начальный» наклон α_z и дозу D_1 , соответствующую «единичному» (т.е. состоящего из одной частицы на все сечение мишени A_0) потоку, для которого $1 = A_0 \Phi_0$. При таком потоке вкладом «квадратичного» слагаемого в выживаемость можно безусловно пренебречь, так что

$$S_1 = e^{-\alpha_z D_1}, \quad \text{где} \quad D_1 = C \cdot \Phi_0 \cdot LET_0 = C \cdot LET / A_0.$$

Таким образом, получаем, что искомое соотношение между «линейным» наклоном α_D и «начальным» наклоном α_z равно

$$\alpha_D = \frac{A_0(1 - e^{-\alpha_z D_1})}{C \cdot LET} = \frac{1 - e^{-\alpha_z D_1}}{D_1} = \frac{A_0(1 - e^{-\alpha_z \cdot C \cdot LET / A_0})}{C \cdot LET}.$$

Для определения «квадратичного» наклона β_D вводится масштабный фактор

$$f = \frac{\alpha_D}{\alpha_z} = \frac{1 - e^{-\alpha_z D_1}}{\alpha_z D_1} = \frac{A_0(1 - e^{-\alpha_z \cdot C \cdot LET / A_0})}{\alpha_z \cdot C \cdot LET},$$

который следующим образом связывает значения β_D и β_z :

$$\beta_D = f^2 \cdot \beta_z.$$

Справедливость этого соотношения неочевидна, и оно нуждается в подтверждении, опирающемся на расчетах, выполненных в классическом подходе.

Замечание 6: В статье [13] приводятся некие рассуждения и данные (экспериментальные), подтверждающие это соотношение, но они остаются не вполне понятными.

Естественно, что все вышеприведенное рассмотрение применимо к каждому типу T вторичных частиц с энергией E . Следовательно, необходимо корректным образом «складывать» полученный результат для разных частиц и энергий. Методика такого сложения такова [14-16]:

$$\bar{\alpha} = \frac{\sum_{T,E} w_{T,E} \frac{dE_{T,E}}{dx} \alpha_{T,E}}{\sum_{T,E} w_{T,E} \frac{dE_{T,E}}{dx}}; \quad \sqrt{\bar{\beta}} = \frac{\sum_{T,E} w_{T,E} \frac{dE_{T,E}}{dx} \sqrt{\beta_{T,E}}}{\sum_{T,E} w_{T,E} \frac{dE_{T,E}}{dx}},$$

где $w_{T,E}$ – относительный «вес» частиц типа T , характеризующихся энергетическими потерями $dE_{T,E}/dx$, а $\alpha_{T,E}$ и $\beta_{T,E}$ – найденные для этого типа частиц и их энергии наклоны α_D и β_D соответственно.

В соответствии с физической моделью пучка [17] в базе данных TPS записаны распределения каждой из вторичных частиц по их количеству и энергии для выбранной первичной частицы заданной энергии в определенных сечениях z_k по глубине проникновения пучка. Разобьем всю мишень на элементы объема (воксели) с центрами в точках (x_i, y_j, z_k) . Пусть в каждый такой элемент попадает первичная частица с энергией $E_{prim}^{(i,j,k)}$. Для этого вокселя весовой множитель $w_{T,E} = w_{T,E}^{(i,j,k)}$ может быть найден линейной интерполяцией табличных данных:

$$w_{T,E} = w_{T,E}^{(i,j,k)} = \frac{dN_{T,E}^{(E_{prim}, z_k)}}{dE} \Delta E_{T,E}^{(E_{prim}^{(i,j,k)}, z_k)} \cdot N_{spot}^{(E_{prim}^{(i,j,k)})}(x_i, y_j, z_k) \cdot \xi_{i,j,k} = \\ = \Delta N_{T,E}^{(E_{prim}^{(i,j,k)}, z_k)} \cdot N_{spot}^{(E_{prim}^{(i,j,k)})}(x_i, y_j, z_k) \cdot \xi_{i,j,k}.$$

Здесь $dN_{T,E}^{(E_{prim}^{(i,j,k)}, z_k)} / dE$ – нормализованный энергетический спектр вторичных частиц типа T с энергией E в сечении z_k , рожденных первичной частицей с энергией $E_{prim}^{(i,j,k)}$, и $\Delta E_{T,E}^{(E_{prim}^{(i,j,k)}, z_k)}$ – ширина спектрального бина (шаг по энергии вторичной частицы), так что $\Delta N_{T,E}^{(E_{prim}^{(i,j,k)}, z_k)} = dN_{T,E}^{(E_{prim}^{(i,j,k)}, z_k)} / dE \cdot \Delta E_{T,E}^{(E_{prim}^{(i,j,k)}, z_k)}$

– число вторичных частиц типа T с энергией E ; $N_{spot}^{(E^{(i,j,k)})}$ (x_i, y_j, z_k) – число первичных частиц в рассматриваемом вокселе и $\xi_{i,j,k}$ – относительные расстояния от центра вокселя до узлов сетки, на которых затабулированы используемые величины.

Замечание 7: Более правильным выражением для весового множителя $W_{T,E}$ при билинейной интерполяции табличных данных является следующее:

$$W_{T,E} = W_{T,E}^{(i,j,k)} = \Delta N_{T,E}^{(E_{prim}^{(i,j,k)}, z_k)} \cdot \sum_{n=1}^8 N_n^{(i,j,k)} \cdot \xi_n^{(i,j,k)},$$

где $\xi_n^{(i,j,k)}$ – относительные расстояния от центра (x_i, y_j) рассматриваемого вокселя до указанных на рисунке 9.9 8-ми узлов сетки, наиболее

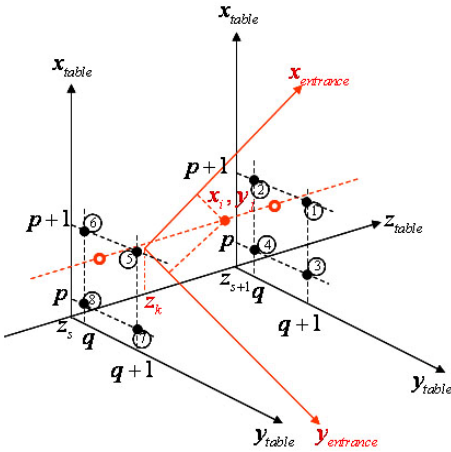


Рис. 9.9.

прилежащих к этому вокселю (узлы заданы в системах координат (x_{table}, y_{table}) в сечениях z_s и z_{s+1} соответственно; используемые данные протабулированы в узлах именно этих систем координат), а

$N_n^{(i,j,k)} = N_{spot}^{(E_{prim}^{(i,j,k)})}$ (x_i, y_j, z_k) – значения числа первичных частиц в этих узлах соответственно. Относительные «расстояния» $\xi_n^{(i,j,k)}$ вычисляются по следующим соотношениям

$$\Delta x = x_{q+1} - x_q, \quad \Delta y = y_{p+1} - y_p, \quad \Delta z = z_{s+1} - z_s - \text{шаги сетки по каждому из направлений соответственно);}$$

$$t = \frac{x_q - x_i}{\Delta x} \equiv \tilde{x}_q - \tilde{x}_i, \quad u = \frac{y_p - y_j}{\Delta y} \equiv \tilde{y}_p - \tilde{y}_j, \quad v = \frac{z_s - z_k}{\Delta z} \equiv \tilde{z}_s - \tilde{z}_k;$$

$$\begin{aligned} \xi_1^{(i,j,k)} &= tuv, & \xi_5^{(i,j,k)} &= tu(1-v), \\ \xi_2^{(i,j,k)} &= (1-t)uv, & \xi_6^{(i,j,k)} &= (1-t)u(1-v), \\ \xi_3^{(i,j,k)} &= t(u-1)v, & \xi_7^{(i,j,k)} &= t(u-1)(1-v), \\ \xi_4^{(i,j,k)} &= (1-t)(1-u)v, & \xi_8^{(i,j,k)} &= (1-t)(1-u)(1-v). \end{aligned}$$

Таким образом, выражения для $\bar{\alpha}$ и $\bar{\beta}$ могут быть переписаны в следующем виде:

$$\begin{aligned}\bar{L} &= \sum_{i,j,k} \sum_{T,E} \frac{dE_{T,E}}{dx} \cdot \Delta N_{T,E}^{(E_{prim}^{(i,j,k)}, z_k)} \cdot N_{spot}^{(E_{prim}^{(i,j,k)})}(x_i, y_j, z_k) \cdot \xi_{i,j,k}, \\ \bar{\alpha} &= \bar{L}^{-1} \cdot \sum_{i,j,k} \sum_{T,E} \frac{dE_{T,E}}{dx} \cdot \alpha_{T,E} \cdot \Delta N_{T,E}^{(E_{prim}^{(i,j,k)}, z_k)} \cdot N_{spot}^{(E_{prim}^{(i,j,k)})}(x_i, y_j, z_k) \cdot \xi_{i,j,k}, \\ \sqrt{\bar{\beta}} &= \bar{L}^{-1} \cdot \sum_{i,j,k} \sum_{T,E} \frac{dE_{T,E}}{dx} \cdot \sqrt{\beta_{T,E}} \cdot \Delta N_{T,E}^{(E_{prim}^{(i,j,k)}, z_k)} \cdot N_{spot}^{(E_{prim}^{(i,j,k)})}(x_i, y_j, z_k) \cdot \xi_{i,j,k}\end{aligned}$$

В этих выражениях можно сначала выполнить суммирование по типам вторичных частиц и их энергиям, вычислив тем самым величины

$$\begin{aligned}L_{i,j,k}(E_{prim}^{(i,j,k)}, z_k) &= \sum_{T,E} \frac{dE_{T,E}}{dx} \cdot \Delta N_{T,E}^{(E_{prim}^{(i,j,k)}, z_k)} \equiv L_{i,j,k}, \\ \alpha_{i,j,k}(E_{prim}^{(i,j,k)}, z_k) &= \sum_{T,E} \frac{dE_{T,E}}{dx} \cdot \alpha_{T,E} \cdot \Delta N_{T,E}^{(E_{prim}^{(i,j,k)}, z_k)} \equiv \alpha_{i,j,k}, \\ \sqrt{\beta_{i,j,k}(E_{prim}^{(i,j,k)}, z_k)} &= \sum_{T,E} \frac{dE_{T,E}}{dx} \cdot \sqrt{\beta_{T,E}} \cdot \Delta N_{T,E}^{(E_{prim}^{(i,j,k)}, z_k)} \equiv \sqrt{\beta_{i,j,k}}\end{aligned}$$

и тогда выражения для $\bar{\alpha}$ и $\bar{\beta}$ принимают окончательный вид

$$\begin{aligned}\bar{L} &= \sum_{i,j,k} N_{spot}^{(E_{prim}^{(i,j,k)})}(x_i, y_j, z_k) \cdot L_{i,j,k} \cdot \xi_{i,j,k} = \sum_{i,j} N_{spot}^{(E_{prim}^{(i,j,k)})}(x_i, y_j, z_k) \cdot \sum_k L_{i,j,k} \cdot \xi_{i,j,k}, \\ \bar{\alpha} &= \frac{\sum_{i,j,k} N_{spot}^{(E_{prim}^{(i,j,k)})}(x_i, y_j, z_k) \cdot \alpha_{i,j,k} \cdot \xi_{i,j,k}}{\bar{L}} = \frac{\sum_{i,j} N_{spot}^{(E_{prim}^{(i,j,k)})}(x_i, y_j, z_k) \cdot \sum_k \alpha_{i,j,k} \cdot \xi_{i,j,k}}{\bar{L}}, \\ \sqrt{\bar{\beta}} &= \frac{\sum_{i,j,k} N_{spot}^{(E_{prim}^{(i,j,k)})}(x_i, y_j, z_k) \cdot \sqrt{\beta_{i,j,k}} \cdot \xi_{i,j,k}}{\bar{L}} = \frac{\sum_{i,j} N_{spot}^{(E_{prim}^{(i,j,k)})}(x_i, y_j, z_k) \cdot \sum_k \sqrt{\beta_{i,j,k}} \cdot \xi_{i,j,k}}{\bar{L}}.\end{aligned}$$

Таким образом, величины $L_{i,j,k}(E_{prim}^{(i,j,k)}, z_k)$, $\alpha_{i,j,k}(E_{prim}^{(i,j,k)}, z_k)$ и $\beta_{i,j,k}(E_{prim}^{(i,j,k)}, z_k)$ как функции энергии первичных частиц $E_{prim}^{(i,j)}$, попадающих в i, j -тый воксель на глубине их проникновения z_k , могут быть предвычислены и запомнены как исходные в базе данных TPS и

использоваться в дальнейшем для расчета коэффициентов наклона и величины RBE .

Достоинство подхода «приближения малых доз» состоит в следующем. При облучении ионами углерода нужно учитывать до 18 типов вторичных частиц, гистограммы энергетических спектров которых содержат от нескольких сотен до нескольких тысяч бинов. В рассмотренных ранее подходах нужно осуществлять интерполяцию по этому огромному массиву данных. В «приближении малых доз» эти вычисления заменяются на расчет k сечений (обычно 1-3) и интерполяцию в каждом из них по всем вокселям (суммирование по i, j ; порядка нескольких тысяч), что существенно меньше, чем в традиционном подходе.

Наконец, биологическая D_{biol} и физическая D_{abs} поглощенные дозы, отношение которых определяет значение RBE , находятся в рассматриваемом приближении по следующим соотношениям:

$$RBE = \frac{D_{biol}}{D_{abs}}, \quad D_{abs} = C\bar{L},$$

$$-\ln S = \begin{cases} \bar{\alpha}D_{abs} + \bar{\beta}D_{abs}^2 & D_{abs} \leq D_{cut} \\ \bar{\alpha}D_{cut} + \bar{\beta}D_{cut}^2 + s_{\max}(D_{abs} - D_{cut}) & D_{abs} > D_{cut} \end{cases},$$

$$D_{biol} = \begin{cases} \sqrt{\frac{-\ln S}{\beta_X} + \left(\frac{\alpha_X}{2\beta_X}\right)^2} - \frac{\alpha_X}{2\beta_X} & -\ln S \leq -\ln S_{cut} \\ \frac{-\ln S + \ln S_{cut} + D_{cut}}{s_{\max}} + D_{cut} & -\ln S > -\ln S_{cut} \end{cases}$$

где D_{cut} и s_{\max} – LEM -параметры, определяющие линейно-квадратичную зависимость кривой выживаемости, и $-\ln S_{cut} = \bar{\alpha}D_{cut} + \bar{\beta}D_{cut}^2$.

Схема 4. В ней используются таблицы [10,11] энергетических потерь ионов $dE_{T,E} / dx$ (типа T с энергией E и линейных передач энергии $LET_{T,E} \equiv \lambda_{T,E}$ в разных средах и реализуются следующие шаги.

1. В TPS -базе данных ($TPS - DB$) запоминаются параметры $\alpha_X, \beta_X, s_{X_{\max}}, D_{X_{cut}}$ зависимости выживаемости от поглощенной дозы при облучении мишени фотонным пучком.

2. Выполнение схемы 1 обеспечивает возможность запоминания в $TPS - DB$ следующих данных для каждой глубины z_k первичного пучка с энергией E_{prim} (для каждого из типов биологических тканей):

- энергетические спектры $dN_{T,E}^{(E_{prim})} / dE$ всех возможных вторичных частиц типа T с энергией E ;
- начальные наклоны α_z, β_z кривых выживаемости под действием пучка первичных частиц выбранного типа (ионов углерода).

3. Для вторичных частиц типа T с энергией E находятся коэффициенты наклона $\alpha_{T,E}, \beta_{T,E}$ кривой выживаемости для «макроскопических» поглощенных доз, не превышающих уровень $\cong 10$ Gy. Для вычисления используются следующие выражения:

$$\alpha_{T,E} = \frac{A_0(1 - e^{-\alpha_z \cdot C \cdot \lambda_{T,E} / A_0})}{C \cdot \lambda_{T,E}}, \quad f_{T,E} = \frac{\alpha_{T,E}}{\alpha_z}, \quad \beta_{T,E} = f_{T,E}^2 \cdot \beta_z,$$

где константа $C = 1.602189 \cdot 10^{-8}$ «обеспечивает» согласование единиц измерения физических величин и $A_0 = \pi r_0^2$ – поперечное сечение мишени (ядра клетки).

4. По спектрам вторичных частиц $dN_{T,E}^{(E_{prim})} / dE$, выбирая соответствующие значения шага $\Delta E_{T,E}^{(E_{prim})}$ по энергии, рассчитывается $\Delta N_{T,E}^{(E_{prim})}$ – число вторичных частиц типа T с энергией E :

$$\Delta N_{T,E}^{(E_{prim})} = \frac{dN_{T,E}^{(E_{prim})}}{dE} \cdot \Delta E_{T,E}^{(E_{prim})}.$$

5. Поскольку положение каждого вокселя мишени описывается тремя индексами (i, j, k) , где i, j – позиция вокселя в сечении, расположенного в точке Z_k в направлении распространения первичного пучка, то величины, найденные на предыдущих шагах, и табличные данные по энергетическим потерям ионов $dE_{T,E} / dx$ (типа T с энергией E) позволяют вычислить для каждого вокселя следующие его характеристики:

$$L_{i,j,k} = \sum_{T,E} \frac{dE_{T,E}}{dx} \cdot \Delta N_{T,E}^{(E_{prim})},$$

$$\alpha_{i,j,k} = \sum_{T,E} \frac{dE_{T,E}}{dx} \cdot \alpha_{T,E} \cdot \Delta N_{T,E}^{(E_{prim})},$$

$$\sqrt{\beta_{i,j,k}} = \sum_{T,E} \frac{dE_{T,E}}{dx} \cdot \sqrt{\beta_{T,E}} \cdot \Delta N_{T,E}^{(E_{prim})}.$$

В правых частях приведенных соотношений индексы (i, j, k) «сидят» в множителе $\Delta N_{T,E}^{(E_{prim})}$, который зависит от того, в каком сечении Z_k он

рассчитывается и какова энергия E_{prim} первичной частицы, пришедшейся на i, j, k -тый воксель.

Вычисленные таким образом массивы $L_{i,j,k}$, $\alpha_{i,j,k}$ и $\sqrt{\beta_{i,j,k}}$ запоминаются в TPS – DB.

Следующие шаги схемы уже относятся к решению поставленной задачи. Если она состоит в непосредственном определении для заданной мишени искомой биологической эффективности, то осуществляются такие шаги.

6. Вся мишень, расположенная в сечении z_k , «разбивается» на воксели, центры которых имеют координаты (x_i, y_j, z_k) . Пусть $N_{spot}^{(E_{prim}^{(i,j,k)})}(x_i, y_j, z_k)$ – количество частиц первичного пучка, имеющих энергию $E_{prim}^{(i,j,k)}$ и попадающих в этот воксель. Тогда коэффициенты наклона кривой выживаемости находятся по следующим соотношениям:

$$\begin{aligned} \bar{L} &= \sum_{i,j,k} N_{spot}^{(E_{prim}^{(i,j,k)})}(x_i, y_j, z_k) \cdot L_{i,j,k} \cdot \xi_{i,j,k}, \\ \bar{\alpha} &= \bar{L}^{-1} \cdot \left(\sum_{i,j} N_{spot}^{(E_{prim}^{(i,j,k)})}(x_i, y_j, z_k) \cdot \alpha_{i,j,k} \cdot \xi_{i,j,k} \right), \\ \sqrt{\bar{\beta}} &= \bar{L}^{-1} \cdot \left(\sum_{i,j} N_{spot}^{(E_{prim}^{(i,j,k)})}(x_i, y_j, z_k) \cdot \sqrt{\beta_{i,j,k}} \cdot \xi_{i,j,k} \right), \end{aligned}$$

где $\xi_{i,j,k}$ – относительные расстояния от центра вокселя до узлов сетки, для которых затабулированы используемые величины (см. замечание 7, в котором приведены выражения для этих расстояний).

7. Определяется поглощенная (физическая) доза D_{abs} и связанное с ней значение функции выживаемости S :

$$\begin{aligned} D_{abs} &= C \cdot \bar{L}, \\ -\ln S &= \begin{cases} \bar{\alpha} D_{abs} + \bar{\beta} D_{abs}^2 & D_{abs} \leq D_{X_cut} \\ \bar{\alpha} D_{X_cut} + \bar{\beta} D_{X_cut}^2 + s_{X_max} (D_{abs} - D_{X_cut}) & D_{abs} > D_{X_cut} \end{cases}, \end{aligned}$$

где $C = 1.602189 \cdot 10^{-8}$ – введенный выше коэффициент, согласующий размерности физических величин.

8. Определяется поглощенная биологическая доза D_{biol} :

$$-\ln S_{cut} = \bar{\alpha}D_{X_cut} + \bar{\beta}D_{X_cut}^2;$$

$$D_{biol} = \begin{cases} \sqrt{\frac{-\ln S}{\beta_X} + \left(\frac{\alpha_X}{2\beta_X}\right)^2} - \frac{\alpha_X}{2\beta_X} & -\ln S \leq -\ln S_{cut} \\ \frac{-\ln S + \ln S_{cut}}{S_{X_max}} + D_{X_cut} & -\ln S > -\ln S_{cut} \end{cases}.$$

9. Последний шаг состоит в вычислении искомого значения биологической эффективности первичного ионного пучка в выбранном сечении z_k :

$$RBE = \frac{D_{biol}}{D_{abs}}.$$

Важным достоинством схемы 4 является возможность ее использования для оптимизации плана радиационного лечения.

10. Оптимизация плана радиационного лечения

Для оптимизации плана радиационного лечения воспользуемся минимизацией следующего функционала [7]¹:

$$\chi^2 = \sum_{i,j,k} w_{i,j,k} [D_{presc}^{(i,j,k)} - D_{biol}^{(i,j,k)}]^2 = \sum_{i,j,k} w_{i,j,k} [D_{presc}^{(i,j,k)} - RBE \cdot D_{abs}^{(i,j,k)}]^2,$$

где $D_{presc}^{(i,j,k)}$ – желательное, т.е. предписанное планом лечения значение поглощенной дозы в вокселе с центром в точке (x_i, y_j, z_k) , а $D_{biol}^{(i,j,k)}$ – значение *биологической* дозы, реально поглощенной в этом вокселе при искомом (в результате минимизации рассматриваемого функционала) распределении числа $N_{spot}^{(E_{prim}^{(i,j,k)})}(x_i, y_j, z_k) \equiv N_{i,j,k}$ первичных частиц с энергией $E_{prim}^{(i,j,k)}$, попадающих в i, j, k -тый воксель. Наконец, $D_{abs}^{(i,j,k)}$ – значение *поглощенной физической* дозы, приходящейся на i, j, k -воксель, и $w_{i,j,k}$ – весовой фактор каждого слагаемого, входящего в минимизируемый функционал.

¹ Далее приводится возможная «реконструкция» развитого в [17] алгоритма, поскольку собственно алгоритм не описан с нужной степенью подробности.

Для первичных частиц, у которых $RBE \neq 1$, минимизация функционала является нелинейной задачей, т.к. биологическая эффективность первичных частиц сама очень сильно зависит от искомого распределения потока первичных частиц $N_{i,j,k}$. Воспользуемся итерационным подходом, вычисляя значение $RBE^{(n)}$ биологической эффективности на n -той итерации по значениям потоков $N_{i,j,k}^{(n-1)}$, найденных на предыдущей итерации. Таким образом, речь идет о минимизации последовательности таких функционалов ($n = 1, 2, \dots$):

$$\chi_n^2 = \sum_{i,j,k} w_{i,j,k} [D_{presc}^{(i,j,k)} - RBE^{(n-1)} \cdot D_{abs}^{(i,j,k,n)}]^2,$$

при этом

$$\left. \begin{aligned} RBE^{(0)} &= 1, \\ D_{abs}^{(i,j,k,n)} &= C \cdot L_{i,j,k} \cdot \xi_{i,j,k} \cdot N_{i,j,k}^{(n)} \end{aligned} \right\}$$

Из приведенных соотношений видно, для определения потоков $N_{i,j,k}^{(1)}$ необходимо найти решение системы уравнений

$$0 = \frac{\partial \chi_1^2}{\partial N_{i,j,k}^{(1)}} = 2 \cdot \sum_{i,j,k} w_{i,j,k} [D_{presc}^{(i,j,k)} - C \cdot L_{i,j,k} \cdot \xi_{i,j,k} N_{i,j,k}^{(1)}] \cdot C \cdot L_{i,j,k} \cdot \xi_{i,j,k},$$

Откуда для всех i, j, k сразу получаем

$$N_{i,j,k}^{(1)} = \frac{D_{presc}^{(i,j,k)}}{C \cdot L_{i,j,k} \cdot \xi_{i,j,k}}.$$

Замечание 8: Если принять во внимание более правильную билинейную процедуру интерполирования данных (см. замечание 7), то найденное выражение для потоков $N_{i,j,k}^{(1)}$ следует видоизменить следующим образом.

Пусть в расчетах используется N_{slice} слайсов вдоль направления распространения пучков, т.е. $k = 1, \dots, N_{slice}$. Тогда:

$$\left. \begin{aligned} N_{i,j,1}^{(1)} &= \frac{D_{presc}^{(i,j,1)}}{C \cdot L_{i,j,1} \cdot \xi_{i,j,1}}, \\ N_{i,j,k}^{(1)} &= \frac{D_{presc}^{(i,j,k)} - C \cdot L_{i,j,k-1} \cdot \xi_{i,j,k-1} \cdot N_{i,j,k-1}^{(1)}}{C \cdot L_{i,j,k} \cdot \xi_{i,j,k}} \quad \text{для } k = 2, \dots, N_{slice} \end{aligned} \right\}.$$

После того, как потоки $N_{i,j,k}^{(1)}$ найдены, минимизация функционалов χ_n^2 ($n = 2, 3, \dots$) осуществляется рекуррентным образом: сначала вычисляется значение $RBE^{(n)}$ в соответствии с последовательностью выражений

$$\begin{aligned}
D_{abs}^{(n)} &= C \sum_{i,j,k} \cdot L_{i,j,k} \cdot \xi_{i,j,k} \cdot N_{i,j,k}^{(n)}; \\
\bar{L}^{(n)} &= \sum_{i,j,k} L_{i,j,k} \cdot \xi_{i,j,k} \cdot N_{i,j,k}^{(n)}; \\
\bar{\alpha}^{(n)} &= \frac{1}{\bar{L}^{(n)}} \cdot \left(\sum_{i,j} \alpha_{i,j,k} \cdot \xi_{i,j,k} \cdot N_{i,j,k}^{(n)} \right), \quad \sqrt{\bar{\beta}^{(n)}} = \frac{1}{\bar{L}^{(n)}} \cdot \left(\sum_{i,j} \sqrt{\beta_{i,j,k}} \cdot \xi_{i,j,k} \cdot N_{i,j,k}^{(n)} \right); \\
-\ln S^{(n)} &= \begin{cases} \left(\bar{\alpha}^{(n)} + \bar{\beta}^{(n)} D_{abs}^{(n)} \right) D_{abs}^{(n)} & \text{если } D_{abs}^{(n)} \leq D_{X_cut} \text{ иначе} \\ \bar{\alpha}^{(n)} D_{X_cut} + \bar{\beta}^{(n)} D_{X_cut}^2 + s_{X_max} (D_{abs}^{(n)} - D_{X_cut}); & \\ -\ln S_{cut}^{(n)} = \bar{\alpha}^{(n)} D_{X_cut} + \bar{\beta}^{(n)} D_{X_cut}^2; & \end{cases} \\
D_{biol}^{(n)} &= \begin{cases} \sqrt{\frac{-\ln S^{(n)}}{\beta_X} + \left(\frac{\alpha_X}{2\beta_X} \right)^2} - \frac{\alpha_X}{2\beta_X} & \text{при } -\ln S^{(n)} \leq -\ln S_{cut}^{(n)}, \\ \frac{-\ln S^{(n)} + \ln S_{cut}^{(n)}}{s_{X_max}} + D_{X_cut} & \text{при } -\ln S^{(n)} > -\ln S_{cut}^{(n)}; \end{cases} \\
RBE^{(n)} &= \frac{D_{biol}^{(n)}}{D_{abs}^{(n)}},
\end{aligned}$$

после чего потоки $N_{i,j,k}^{(n)}$ находятся с помощью следующих соотношений:

$$N_{i,j,k}^{(n)} = \frac{D_{presc}^{(i,j,k)}}{RBE^{(n-1)} \cdot C \cdot L_{i,j,k} \cdot \xi_{i,j,k}}.$$

Замечание 9: Вновь, принимая во внимание более правильную билинейную процедуру интерполирования данных (см. замечание 8), найденное выражение для потоков $N_{i,j,k}^{(n)}$ следует видоизменить следующим образом:

$$\left. \begin{aligned}
N_{i,j,k-1}^{(n)} &= \frac{D_{presc}^{(i,j,1)}}{RBE^{(n-1)} \cdot C \cdot L_{i,j,1} \cdot \xi_{i,j,1}}, \\
N_{i,j,k}^{(n)} &= \frac{D_{presc}^{(i,j,k)} - RBE^{(n-1)} \cdot C \cdot L_{i,j,k-1} \cdot \xi_{i,j,k-1} \cdot N_{i,j,k-1}^{(n)}}{RBE^{(n-1)} \cdot C \cdot L_{i,j,k} \cdot \xi_{i,j,k}} \quad \text{для } k = 2, \dots, N_{slice}
\end{aligned} \right\}.$$

Входящие в вышеприведенные выражения массивы $L_{i,j,k}$, $\alpha_{i,j,k}$ и $\sqrt{\beta_{i,j,k}}$, как это описано в схеме 4, берутся из базы данных *TPS*, в которой они запомнены после предвычисления; как и ранее (схема 4), $\xi_{i,j,k}$ – относительные расстояния от центра i, j, k -вокселя до узлов сетки, для которых предвычислены используемые массивы.

Естественно, что следует ожидать следующего поведения коэффициента биологической эффективности с ростом номера итерации: значение коэффициента должно «насыщаться» (как качественно показано на рис. 10.1),

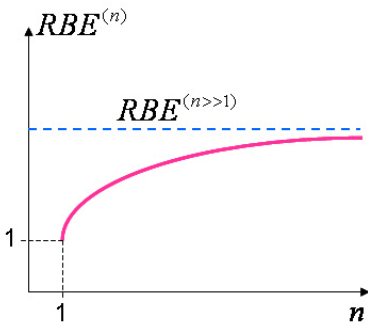


Рис. 10.1.

так что величины искомых потоков $N_{i,j,k}^{(n)}$ также будут выходить на постоянные значения.

Весовые множители $w_{i,j,k}$ в выражении для минимизируемых функционалов выбираются так, чтобы уменьшить вклад исходных данных в точность определения искомых потоков. Практический опыт [17] показывает, что они могут быть выбраны в следующем виде:

$$w_{i,j,k} = \frac{1}{(f_w \cdot D_{prescr}^{(i,j,k)})^2},$$

причем множитель f_w может варьироваться; его обычное значение порядка 2÷3% соответствует такой же точности определения поглощенной биологической дозы.

11. Программный пакет TRiP98

В программном комплексе TRiP98 [6-9,17] были последовательно реализованы различные (рассмотренные выше) схемы расчета и оптимизации плана лечения ионами углерода в центре радиационной терапии в GSI (Дармштадт, Германия), опирающиеся на LEM-модель. В настоящее время этот пакет включает версию расчета 4D распределения поглощенной мишенью дозы с учетом ее (мишени) движения [18,19]. Методика такого учета будет проанализирована в отдельном документе.

TRiP98 означает **T**Rreatment planning for **P**articles – систему, созданную в 1998 году. Пакет включает большое число команд, реализующих весь спектр действий по созданию и оптимизации плана лечения, основанного на расчете распределений поглощенной физической D_{abs} и биологической D_{biol} доз. Оптимизация осуществляется «обратным планированием» для используемой при облучении магнитной сканирующей системы [20]. Каждая команда включает большое число опций и параметров, обеспечивающих надлежащее выполнение самой команды. В качестве примера перечислим несколько команд [21] пакета, а также приведем для одной из них список ее опций и параметров [22]:

CT – управление входными/выходными СТ-данными, представляющими собой «стандартные» распределения в томографических изображениях, дозовые распределения и т.п.;

cubemerge – слияние однотипных данных из разных файлов в один;

DDD – работа с входными/выходными распределениями дозы по глубине проникновения пучка, включая соответствующую интерполяцию данных (если необходимо);

dEdx – работа с входными/выходными данными по линейным потерям энергии;

DVH – работа с входными/выходными гистограммами доза/объем;

Optimize – оптимизация числа частиц в пучке для получения требуемой дозы;

RBE – интерполяция входных/выходных таблиц с данными по биологической эффективности пучка;

Rifi – расчет входных/выходных передаточных функций сглаживающих фильтров;

SIS – подготовка таблиц управления пучком ускорителя SIS;

Yield – реализация модели пучка для расчета спектральных распределений пучков вторичных частиц, их распределений по глубине проникновения пучка и т.п. Синтаксис команды выглядит следующим образом:

```
yield | beamenergy / echannels(0)      write      delete
      projectile   braggpos()          path()     export(gd)
      target       erelfwhm(0)         debug
                  outbins(8,8,16,16)
```

Параметры

beamenergy – энергия (МэВ/нуклон) первичного пучка (если указана), при которой осуществляется последующий расчет;

projectile – тип частиц первичного пучка (ионы углерода по умолчанию);

target() – тип материал мишени (вода по умолчанию).

Опции

echannels(echn) – количество шагов в распределении по энергии. Если $echn \leq 0$, то количество шагов выбирается автоматически, так чтобы относительные энергетические потери не превышали значение $2 \cdot 10^{-3}$ на каждом шаге. Если $echn > 0$, все шаги по энергии эквидистантны, а их количества должно хватить для правильного описания положения брэгговского пика. Поскольку последний зависит от энергии первичной частицы, то для нее используется число шагов, увеличенное в 8 раз, а энергия фрагментов (МэВ/нуклон) выбирается в 1.1 раза превышающей энергию первичной частицы;

braggpos(bpos) – ожидаемое положение пика Брэгга (г/см^2). Это очень важный параметр, т.к. «внутреннее» положение пика выбирается относительно величины $bpos > 0$. Обычно в вычислениях делается несколько (2÷3) итераций, пока устойчивое положение пика не будет достигнуто. Таким образом, предварительная оценка позиции пика должна быть как можно более точной для уменьшения времени вычислений. Если $bpos = 0$, то процесс вычислений регулируется набором дополнительных параметров;

erelfwhm(erelf) – предполагаемый разброс (в % от FWHM) энергии первичного пучка;

write – запись рассчитанных спектров и распределений по глубине проникновения пучка. Имена файлов конструируются по специальному соглашению;

export(fmt) – экспорт рассчитанных распределений в некоторые «несобственные» форматы, в частности $fmt = "gd"$ формирует данные для графических приложений. Имена файлов конструируются по специальному соглашению;

path(path) – «путь» вывода записываемых данных, являющийся префиксом при создании имен файлов, конструируемых по специальным соглашениям. Может быть именем директории(й) или просто частью имени файла;

outbins(oblist) – список значений шагов по энергии для выводимых энергетических распределений. Используется при сжатии объема данных для уменьшения времени вычислений и используемой памяти;

delete – освобождение памяти, используемой для хранения дозовых распределений и спектров, найденных в предшествующих вычислениях; команда полезна при больших размерах массивов данных. «старые» данные теряются лишь при успешном завершении вычисления новых данных;

debug – флаг режима отладки, обеспечивающий вывод большого числа отладочных данных.

Таким образом, команды пакета TRiP98 обеспечивают эффективный процесс формирования плана лечения, позволяя записать этот процесс в виде понятной последовательности инструкций такого типа:

yield 270 / braggpos(14.4) write path(/s/bio/kraemer/) outbins(8,16,32)

! Расчет пучка энергии 270 МэВ/нуклон и ожидаемой позицией пика Брэгга
! при 14.4 см воды. Спектры и таблицы распределения доз должны быть
! записаны сразу после завершения вычислений в директории /s/bio/kraemer/.
! Спектры фрагментов должны быть сжаты с фактором 8 в первой трети
! энергетического диапазона, фактором 16 в следующей трети и фактором
! 32 в последней трети соответственно.

dedx H2O /proj(10B) energy(270) dx(1)

! Для первичного пучка ^{10}B энергии 270 МэВ/нуклон рассчитать dE/dx в
! воде и потери энергии на длине пути 1 г/см².

ct xxxxxx /dim(8,4,2) steps(1,1,1) num(17)

! Создать СТ-данные в объеме 8x4x2 мм³ с кубическим вокселем стороной
! 1 мм и постоянным значением 17 для числа Хаусфилда.

dose xyz. / bio write field(1,3) voi(rand)

! Рассчитать и вывести распределения биологической дозы, RBE и
! выживаемости в файлы хух.bio.dos, хух.rbe.dos и хух.svv.dos соответственно
! (записать также соответствующие HED файлы). Учесть вклад пучков только
! с направлений 1 и 3. Для уменьшения времени счета воксели должны
! рассматриваться только в области интереса (VOI).

dose z005. / window(*,*,*, 0, 10) calculate write

dose z015. / window(*,*,*,10, 20) calculate write

cubemerge merge.dos / infile(z0*.phys.dos)

! Рассчитать дозовые распределения раздельно в двух слайсах и затем
! объединить их в единый результат.

dose phys.dos /read

dose biol.dos /read bio

dose export. /export(gd) window(128,128,128,128,*,*) bio

! Прочитать распределения поглощенной физической и биологической доз и
! затем экспортировать эти данные для одномерного распределения вдоль
! Z – оси в графическом формате.

Литература

- [1] *Mariani*. Nucleus-Nucleus Interaction Modelling and Applications in Ion Therapy Treatment Planning. // PhD Thesis, – University of Pavia, Italy, 2007.
- [2] *M. Kramer, W.K. Weyrather, M. Scholz*. The Increased Biological Effectiveness of Heavy Charged Particles: From Radiobiology to Treatment Planning. // *Technology in Cancer Research & Treatment*, vl. 2 (2003) N5.
- [3] *M. Scholz, A.M. Kellerer, W. Kraft-Weyrather, G. Kraft*. Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy. // *Radiat. Environ. Biophys.*, **36** (1997) 59-66.
- [4] *M. Scholz, G. Kraft*. Track Structure and Calculation of Biological Effects of Heavy Charged Particles. // Preprint GSI-95-22 (1995).
- [5] *J. Kiefer, H. Straaten*. A model of ion track structure based on classical collision dynamics. // *Phys. Med. Biol.*, **31** (1986) 1201-1209.
- [6] *M. Kramer, M. Scholz*. Treatment Planning for Heavy-Ion Radiotherapy: Calculation and Optimization of Biologically Effective Dose. // *Phys. Med. Biol.*, **45** (2000) 3319-3330.
- [7] *M. Kramer, O. Jakel, T. Haberer, G. Kraft, D. Schard, U. Weber*. Treatment Planning for Heavy-Ion Radiotherapy: Physical Beam Model and Dose Optimization. // *Phys. Med. Biol.* **45** (2000) 3299-3318.
- [8] *O. Jakel, M. Kramer, C.P. Karger, J. Debus*. Treatment Planning for Heavy Ion Radiotherapy: Clinical Implementation and Application. // *Phys. Med. Biol.*, **46/4** (2001) 1101.
- [9] *M. Kramer*. Treatment Planning for Heavy Ion Radiotherapy: Biological Optimization of Multiple Beam Ports. // *J. Radiat. Res.*, **42** (2001) 39-46.
- [10] *F. Hubert, R. Bimpot, H. Gauvin*. Range and Stopping Power Tables for 2.5÷500 MeV/Nucleon Heavy Ions in Solids. // *Atomic Data and Nuclear Data Tables*, 46 (1990) 1-213.
- [11] *W. Heinrich, B. Wiegel, G. Kraft*. β , Z_{eff} , dE/dx , Range and Restricted Energy Loss of Heavy Ions in the Region $1 \leq E \leq 1000$ MeV/nucleon. // Preprint GSI 91-30 (1991).
- [12] *J. Kiefer*. The Physical Basis for the Biological Action of Heavy Ions. // *New Journal of Physics*, **10** (2008) 1-15.
- [13] *M. Kramer, M. Scholz*. Rapid Calculation of Biological Effects in Ion Radiotherapy. // *Phys. Med. Biol.*, **51** (2006) 1959-1970.
- [14] *T. Kanai, Y. Furusawa, K. Fukutsu, H. Itsukaichi, K. Eguchi-Kasai, H. Ohara*. Irradiation of Mixed Beam and Design of Spread-Out Bragg Peak for Heavy-Ion Radiotherapy. // *Radiat. Res.*, **147** (1997) 78–85.

- [15] *M. Zaider, H.H. Rossi.* The synergetic effects of different radiations. // *Radiat. Res.*, **83** (1980) 732-9.
- [16] *A.M. Kellerer, H.H. Rossi.* A Generalized Formulation of Dual Radiation Action. // *Radiat. Res.*, **75** (1978) 471–488.
- [17] <http://bio.gsi.de/DOCS/TRiP98/CLASSIC/DOCS/trip98.html>.
- [18] *Q. Li, S. Groezinger, T. Haberer, E. Rietzel, G. Kraft.* Online Compensation for Target Motion with Scanned Particle Beams: Simulation Environment. // *Phys. Med. Biol.*, **49** (2004) 3029-3046.
- [19] *C. Bert, E. Rietzel.* 4D Treatment Planning for Scanned Ion Beams. // *Radiation Oncology*, **24** (2007) 2-24.
- [20] *T. Haberer, W. Becher, D. Schardt, G. Kraft.* Magnetic Scanning System for Heavy Ion Therapy. // *NIM*, **330A** (1993) 296-305.
- [21] <http://bio.gsi.de/DOCS/TRiP98/CLASSIC/DOCS/trip98cmd.html>.
- [22] <http://bio.gsi.de/DOCS/TRiP98/CLASSIC/DOCS/trip98cmdddd.html>.

Ю.И. Эйдельман

**Планирование радиационного
лечения ионным пучком**

Yu.I. Eidelman

Planning of the radiation treatment by the ion beam

ИЯФ 2009-15

Ответственный за выпуск А.В. Васильев

Работа поступила 18.05. 2009 г.

Сдано в набор 19.05. 2009 г.

Подписано в печать 28.05. 2009 г.

Формат 60x90 1/16 Объем 2.5 печ.л., 2.3 уч.-изд.л.

Тираж 85 экз. Бесплатно. Заказ № 15

Обработано на РС и отпечатано

на ротапринте «ИЯФ им. Г.И. Будкера» СО РАН,
Новосибирск, 630090, пр. Академика Лаврентьева, 11