

ADAPTIVNA PROTONSKA RADIOTERAPIJA

SARA KLOPČIČ

Fakulteta za matematiko in fiziko
Univerza v Ljubljani

Pri protonski radioterapiji se izkorišča oster Braggov vrh, ki se pojavi v globinski porazdelitvi oddane energije protonov v telesu, zaradi katerega se lahko natančneje omeji obsevano območje na področje tumorja kakor pri klasični fotonski radioterapiji. Izgubo energije protonov v snovi na dolžinsko enoto podaja Bethe-Blochova enačba. Pred začetkom obsevanja je potrebno narediti obsevalni načrt, pri katerem so v pomoč analitični modeli fizikalnih procesov in Monte Carlo simulacijami. Pri adaptivni radioterapiji se spremljajo spremembe na področju tumorja in okoli njega pred vsakim ponovnim obsevanjem, kar je lahko v časovnem okviru nekaj tednov ali dni. Hkrati se vedno pogosteje spremlja razporeditev doze v realnem času. Pri slednjem je obetavno spremljanje doze z detekcijo žarkov gama in slikanje z magnetno resonanco v realnem času.

ADAPTIVE PROTON RADIOTHERAPY

The advantage of proton radiotherapy over photon radiotherapy is in more localized dose distribution, which occurs in the area of Bragg peak. The energy loss rate of protons inside a body is described by Bethe-Bloch equation. Before the beginning of the treatment, it is necessary to make a treatment plan with the help of analytical models of physical processes and use of computer simulations such as Monte Carlo simulations. When treating with adaptive radiotherapy, changes in the tumor area are observed before every irradiation, which can be done every few days or weeks, depending on the treatment plan. To achieve better results, real-time imaging methods are being developed. One of the possibilities of monitoring the dose distribution in the body is with detection of emitted gamma rays and with real-time magnetic resonance imaging.

1. Uvod

Namen protonske radioterapije je zdravljenje tumorjev, torej uničenje rakavih celic. Čeprav protonska radioterapija danes v večini držav še ni zelo razširjena, je bil prvi bolnik s to metodo zdravljen že leta 1954 na laboratoriju Lawrence Berkeleyja [1]. Sledilo je obdobje razvijanja fizikalnih opisov procesov med obsevanjem in izboljševanje tehnologije, ki omogoča varnejše in učinkovitejše delo s curki protonov. Za pospeševanje protonov je bil ključen razvoj sinhrotronov in ciklotronov v 50. letih dvajsetega stoletja, ki je omogočil višje energije delcev in ožje curke. Napredne metode za računanje tridimenzionalne razporeditve doze z veliko natančnostjo in optimizacijo so se začele v večjem obsegu v 60. letih dvajsetega stoletja z razvojem zmogljivejših računalnikov. Cenejši in zmogljivejši osebni računalniki so omogočili razvoj algoritmov za izračun doze tudi manjšim skupinam raziskovalcev. Ker je obsevanje tumorja s protoni smiselno šele v primeru, ko poznamo njegov položaj v vseh treh dimenzijah, je bilo potrebno počakati na izum CT slikanja (Computer tomographic imaging) v 60. letih dvajsetega stoletja, s katerim dobimo informacijo o masni gostoti slikanega dela telesa [2]. V zadnjem času je velik poudarek na obsevalnih načrtih in različnih adaptivnih metodah, s katerimi želimo omejiti dozo zgolj na mesto tumorja in s tem zmanjšati poškodbe zdravega tkiva [1]. Največja prednost protonske radioterapije je prav v ugodni prostorski porazdelitvi obsevalne doze, saj je majhna pri vstopu v telo in visoka na določeni globini znotraj telesa [3]. Visoka cena v primerjavi s fotonsko radioterapijo močno upočasnjuje uporabo protonov. Leta 2020 je bilo na svetu 89 centrov s protonsko radioterapijo [1].

V nadaljevanju so predstavljeni fizikalni procesi, ki potekajo med protonsko radioterapijo, njihove značilnosti in izkoriščanje njihovih lastnosti za potrebe obsevanja tumorjev. V članku so predstavljene adaptivne metode, s katerimi zmanjšamo obsevalno dozo, ki jo prejme zdravo tkivo, ter različne načine simulacij transporta protonov, ki jih pri tem uporabimo.

2. Interakcije protonov

Najpomembnejše interakcije protonov pri potovanju skozi telo so Coulombska interakcija z zunanjimi elektroni atomov, Coulombska interakcija z jedri atomov ter jedrske reakcije. Elastična Coulombska interakcija pride do izraza, ko proton potuje dovolj blizu jedra, saj zaradi pozitivnega naboja jedra na proton deluje odbojna sila. Zaradi nje se proton odkloni stran od jedra, kar spremeni smer njegovega potovanja. Jedrske reakcije so izrazitejše pri višjih energijah. Pri interakciji protona z jedrom nastanejo novi delci, kot so protoni, devteroni in delci alfa. Ti nimajo velikega dosega. Nevtralni delci, torej žarki gama in nevtroni, ki prav tako lahko nastanejo pri jedrski reakciji, pa v nasprotju z nabitimi delci prepotujejo daljšo pot, preden pride do absorpcije. To ima tako dobre kot slabe učinke na terapijo. Nastali nevtroni lahko namreč negativno vplivajo na zdravo tkivo za tumorjem, medtem ko z detekcijo nastalih žarkov gama dobimo informacijo o dejanski porazdelitvi doze v telesu, ki smo jo dosegli z obsevanjem [3].

Pri neelastičnem Coulombovem sipanju protoni izgubljajo energijo, ko vzbujajo elektrone v višja stanja ter ionizirajo atome. Ker imajo protoni skoraj 2000 krat večjo maso od elektronov, se protonom zaradi interakcije z elektroni smer potovanja skorajda ne spremeni. Doseg sekundarnih elektronov je manj kot 1 mm, zato je večina doze absorbirane na mestu interakcije. Kot merilo za izgubo energije na dolžinsko enoto se uporablja masna moč ustavljanja, kar je izguba energije na enoto gostote in dolžine:

$$\frac{S}{\rho} = -\frac{dE}{\rho dx},$$

pri čemer s S označimo izgubo energije na dolžinsko enoto, E je energija, x razdalja vzdolž sledi delca in ρ masna gostota materiala. Moč ustavljanja lahko izračunamo preko Bethe-Blochove formule, ki upošteva tudi kvantne efekte. Glasi se:

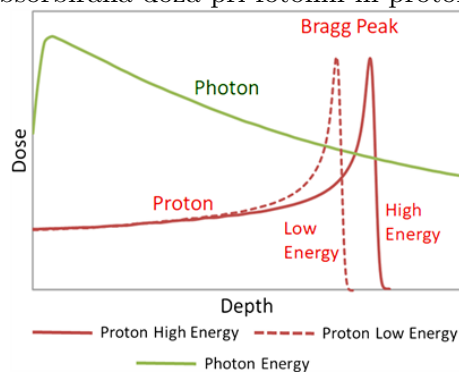
$$-\frac{dE}{\rho dx} = 4\pi N_A r_b^2 m_e c^2 \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[\ln \left(\frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2}{I} \right) - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z} \right],$$

kjer je N_A Avogadrova konstanta, r_b Bohrov radij, m_e masa elektrona, z naboj izstrelka, Z atomsko število absorberja, A masno število absorberja, c hitrost svetlobe, $\beta = \frac{v}{c}$, I povprečna efektivna vezavna energija absorberja, δ in C pa sta relativistična oziroma kvantno mehanska popravka, ki prideta do izraza pri zelo velikih oziroma zelo majhnih energijah protonov. Iz enačbe vidimo, da je stopnja zmanjševanja energije odvisna od obratne vrednosti kvadrata hitrosti in sorazmerna s kvadratom naboja delcev. Poleg tega je sorazmerna z gostoto elektronov absorberja $N_A \rho \frac{Z}{A}$, kar je posledica dejstva, da izgubo energije protonov povzročajo Coulombske interakcije med protoni in elektroni absorberja. Ko se hitrost protonov približuje vrednosti nič, omenjena zveza doseže maksimum, ki mu pravimo Braggov vrh [1]. Absorbirani energiji na enoto mase pravimo doza

$$D = \frac{E}{m},$$

ki jo običajno izražamo v enotah gray (oznaka Gy), pri čemer je $1 \text{ Gy} = 1 \frac{\text{J}}{\text{kg}}$ [2]. Iz Bethe-Blochove enačbe sledi, da je prejeta doza največja na območju Bragrovega vrha, kjer proton izgubi večino svoje energije. Značilni obliki krivulje, ki opisuje prejeto dozo, pravimo Braggova krivulja. Prikazana je na sliki 1, pri čemer rdeči krivulji ustrezata protonom z različnima začetnima energijama. Izrazit je položnejši del pri manjših globinah ter izstopajoč vrh, za katerim pade absorbirana doza na 0. Posledično tkivo na globini za Braggovim vrhom ni obsevano, s čimer lahko obvarujemo zdrave celice. Za primerjavo je z zeleno barvo prikazana še doza v odvisnosti od globine za fotone. Pri protonih je območje z visoko dozo ožje in bolj lokalizirano kot pri fotonih, kar je glavna prednost protonske radioterapije [3].

Absorbirana doza pri fotonih in protonih



Slika 1. Absorbirana doza za fotone in protone pri dveh različnih energijah. Prikazana je prejeta doza kot funkcija globine. Širina vrha je pri protonih opazno manjša kot pri fotonih, prav tako je padec v dozi za vrhom bolj strm pri protonih kakor pri fotonih. Pri večji energiji protonov vrh krivulje nastane na večji globini. Vir: [5]

Ker je področje tumorja običajno večje od širine Braggovega vrha, je pri obsevanju potrebno ustvariti razširjen Braggov vrh, ki ga lahko dobimo na dva načina: s pasivno sipanim curkom in z novejšo IMPT metodo (intensity modulated proton therapy), ki sloni na ozkem curku protonov [9]. Pri prvem načinu uporabimo poleg curka protonov še modulator dosega in kompenzator, da prilagodimo doseg protonov obliki tumorja in površine. Pri IMPT metodi imamo na voljo več diskretnih vrednosti energij curkov. Curek z določeno energijo ima nekoliko premaknjen Braggov vrh v primerjavi s curkom z drugačno energijo, kar pomeni drugačen doseg protonov. Z vsoto Braggovih krivulj, ki pripadajo ozkim curkom z različnimi energijami, povečamo območje, ki bo prejelo obsevalno dozo [9].

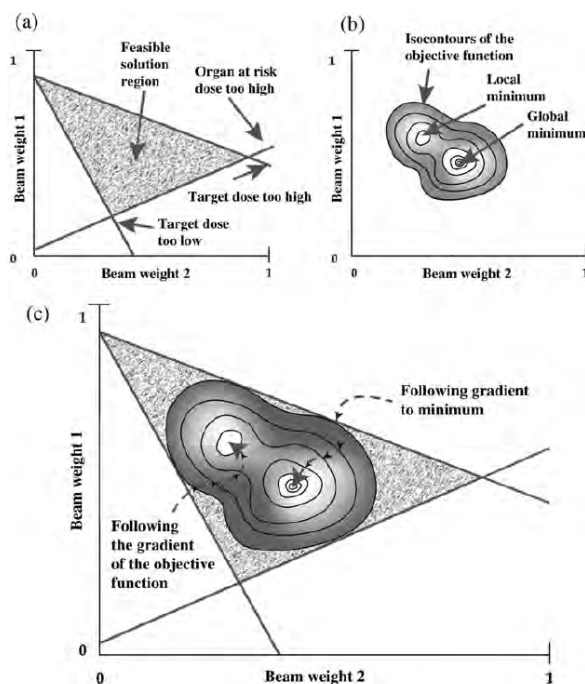
3. Značilnosti adaptivne protonske radioterapije

Čeprav oster Braggov vrh, ki mu sledi strm padec v dozi, predstavlja prednost pred fotonsko radioterapijo, je po drugi strani prav zaradi njega toliko pomembnejše, da natančno zadenemo območje tumorja, saj v nasprotnem primeru močno obsevamo tudi zdravo tkivo ali pustimo del tumorja neobsevan. Zaradi tega je obsevanje s protoni bolj občutljivo na morfološke spremembe v telesu, med katere spada tako premikanje tkiva zaradi dihanja, kot tudi spremembe, ki se zgodijo skozi obdobje več dni ali tednov, kolikor preteče med dvema zaporednima obsevanjema. Na Paul Scherrer Institute v Švici so ugotovili, da 33% bolnikov potrebuje eno ali več ponovnih CT slikanj, pri katerih opazujejo spremembe nastale po zadnjem obsevanju in glede nanje prilagodijo nadaljnji obsevalni načrt [10]. V protonskih centrih danes že uporabljajo adaptivno radioterapijo, vendar v večini primerov preverjajo ustreznost obsevalnega načrta na več kot sedem dni [10], kar si želijo zmanjšati. Še posebej je smiselno večkrat preveriti stanje tumorja glave, vratu in pljuč, saj tumorjem glave in vratu pogosto sledi zmanjšanje telesne teže, pri tumorju pljuč pa tanjšanje stene prstnega koša [10]. Doseg protonov je namreč močno odvisen od elektronske gostote snovi, skozi katero potujejo, zato pri premiku telesa ali spremembi strukture telesa, kot je na primer hujšanje, doseg protonov ne ostane enak. Pred vsakim obsevanjem je zato potrebno narediti obsevalni načrt, pri katerem upoštevamo trenutno stanje tumorja in tkiva okoli njega, kot tudi točen položaj telesa, kakršen bo med obsevanjem. Postopku, pri katerem med posameznimi frakcijami prilagajamo obsevalno dozo, pravimo adaptivna radioterapija.

Za preverjanje ustreznosti obsevalnega načrta se uporabljajo tako imenovane kriterijske funkcije, s katerimi iščemo najboljšo razporeditev doze na področju tumorja in zdravega tkiva. Vanje vključimo omejitve za absorbirano dozo na posameznih tkivih. Običajno so to minimalna doza za

prostornino, ki jo želimo obsevat, maksimalna doza za okoliške organe, specifikacija doze na prostornino za tumor in okoliško tkivo ter faktorji, ki opisujejo relativno pomembnost določenega dela prostornine. Poleg tega v funkcijo (ali algoritem) običajno vključimo tudi ‘trde’ omejitve, s katerimi izključimo načrte, ki so fizično neizvedljivi. Ena izmed takih omejitev bi na primer bila omejitev širine curka na vrednosti, ki jih lahko ustvarimo z določeno napravo. Z optimizacijskim algoritmom nato iščemo set prostih parametrov, s katerimi nam kriterijska funkcija vrne čim bolj optimalno vrednost. Kriterijska funkcija je lahko zelo kompleksna, zato se za iskanje ekstremov uporabljajo napredni algoritmi, ki vključujejo sledenje zmanjševanju gradienta ali v nekaterih primerih celo nevronske mreže [6]. Ker je prostor rešitev lahko velik, ni nujno, da najdemo globalni minimum, zato se moramo takrat zadovoljiti z lokalnim minimumom, kar je prikazano na sliki 2.

Optimizacija obsevalnega načrta



Slika 2. Ilustracija iskanja izvedljivega in čim bolj optimalnega obsevalnega načrta v primeru samo dveh curkov. Utež curka (beam weight) predstavlja delež doze, ki jo povzroči posamezen curek. V primeru dveh curkov se možni obsevalni načrti nahajajo v 2D prostoru, pri večjem številu curkov pa se ta prostor ustrezno poveča. Na sliki (a) so označene izvedljive možnosti. Na sliki (b) so izpostavljene optimalnejše rešitve, ki jih dobimo s kriterijsko funkcijo, na sliki (c) pa je prikazano iskanje minimumov, ki nam dajo optimalno rešitev. Vir: [6]

3.1 Analitični modeli in Monte Carlo simulacija

Pred vsakim obsevanjem sprva izvedejo CT slikanje (Computer tomographic imaging), iz katerega pridobijo podatke o masni gostoti posameznih delov telesa. Nato je potrebno ob upoštevanju karakteristik naprave, iz katere pošiljamo curek protonov, predvideti njihovo pot in energijo, ki jo oddajo na določenem območju. To je mogoče storiti na dva načina. Z analitičnimi modeli in računalniškimi simulacijami. Zgolj za občutek si pogledjmo analitični model, ki ga je Bortfeld predlagal leta 1997 za izračun Braggove krivulje za protone z energijami med 10 in 200 MeV [7]:

$$D(z) = \Phi_0 \frac{e^{-\xi^2/4} \sigma^{1/p} \Gamma(1/p)}{\sqrt{2\pi} \rho p \alpha^{1/p} (1 + \beta R_0)} \left[\frac{1}{\sigma} D_{-1/p}(-\zeta) + \left(\frac{\beta}{p} + \gamma \beta + \frac{\epsilon}{R_0} \right) D_{-1/p-1}(-\zeta) \right],$$

kjer je $D(z)$ doza na določeni globini, Φ_0 primarni tok protonov, R_0 doseg protonskega žarka, σ standardna deviacija normalne porazdelitve protonske globine, $\zeta = (R_0 - z)/\sigma$, α in p sta konstanti,

odvisni od materiala, ϵ pa je delež nizko energijskega toka protonov v primerjavi s celotnim tokom. $\Gamma(x)$ predstavlja gama funkcijo, $D_y(x)$ pa parabolično cilindrično funkcijo. Vsa stvar se še nekoliko bolj zaplete, saj pri obsevanju ustvarimo razširjen Braggov vrh, ki je sestavljen iz več enojnih Braggovih krivulj. Analitični modeli so v splošnem hitri, zato so jih uporabljali že od vsega začetka protonske terapije.

Splošen formalizem za izračun doze z algoritmom ozkega curka je konvolucija protonskega energijskega toka Φ in tako imenovane doze jedra G [8]:

$$D = \Phi * G.$$

Doza jedra G predstavlja dozo, ki jo povzroči infinitezimalno ozek curek v vodi. Skupen tok protonov lahko namreč zapišemo kot vsoto neskončno ozkih curkov

$$\Phi(x, y, z) = \int \Phi(x', y', z) \delta(x - x', y - y') dx' dy'.$$

Jedro G je tako pravzaprav Greenova funkcija $G(x, y, z)$, ki je rešitev problema za delta funkcijo. Doza $D(x, y, z)$ je torej enaka konvoluciji

$$D(x, y, z) = \int \Phi(x', y', z) G(x - x', y - y', z) dx' dy'.$$

V jedru G se upošteva večkratno Coulombovo sipanje, izgubo energije in jedrske reakcije v telesu bolnika. V praksi se doza izračuna na diskretni mreži, zato se konvolucija prevede na vsoto. V točki (x, y, z) je prejeta doza enaka vsoti prispevkov z vseh ostalih točk x_i, y_i na vseh globinah z , zato dobimo enačbo:

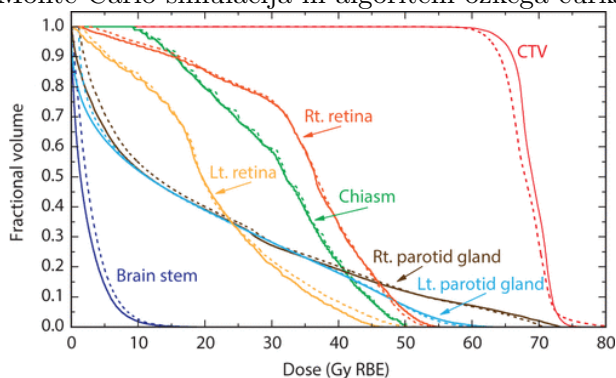
$$D(x, y, z) = \sum_{x_i} \sum_{y_i} \Phi(x, y, z) G(x - x_i, y - y_i, w(z)),$$

kjer z $w(z)$ označimo ekvivalentno globino dosega v vodi. Konvolucijska metoda upošteva odvisnost doze zgolj od materialov vzdolž centralne osi curka, zato je neobčutljiva na lateralne nehomogenosti, kar prinaša netočnosti v rezultatu [8].

Z napredkom računalniške tehnologije, še posebej na področju hitrosti računanja in velikosti spomina, pa se pri načrtovanju obsevanja vedno bolj uveljavlja uporaba fizikalnih simulacij, s katerimi predvidijo absorbirano dozo [9]. Najbolj razširjene so Monte Carlo simulacije, ki so lahko celo natančnejše od analitičnih modelov, saj omogočajo zelo dobro simuliranje fizikalnih procesov znotraj telesa. Pri Monte Carlo simulacijah fizikalnih procesov moramo sprva določiti možne vhodne vrednosti ter verjetnostne porazdelitve zanje, kar bi bile v primeru protonske radioterapije na primer možne energije protonov v curku in njihova verjetnostna porazdelitev. Vsak proces, v našem primeru interakcija protona z okoliško snovjo, se zgodi z določeno verjetnostjo, ki jo prav tako podamo v algoritmu. Tako je pri protonski radioterapiji med drugim potrebno podati verjetnost, s katero se bo proton z določeno energijo sipal na jedrih ali povzročil jedrsko reakcijo. Kot parametre moramo podati tudi značilnosti našega vira protonov, glave, iz katere izhaja curek, ter značilnosti dela telesa, ki ga bomo obsevali. Model sevalne glave običajno že zajema mehanske komponente, kot so modulator dosega, vakuumsko okno, kolimator in ostale dele, ki vplivajo na obliko protonskega curka. Upoštevanje procesov znotraj obsevalne glave je še posebej pomembno, če Braggovo krivuljo razširimo z metodo pasivno sipanega curka, saj dobro definiranimu curku protonov, ki vstopa v obsevalno glavo, v njej močno spremenimo obliko. Bolnik je v simulaciji zajet kot skupek točk različnih gostot, ki jih dobimo s 3D CT slikanjem. Za vsako točko je za simulacijo potrebno narediti model materiala, ki ga opišemo z masno gostoto in elementarno sestavo [9]. Nato v simulaciji pošljemo skozi naš model telesa ogromno število delcev ter opazujemo porazdelitev izgube njihove energije po prostornini telesa. Iz simuliranih interakcij tako z Monte Carlo metodo določimo porazdelitev

prejete doze. Verbung, Grassberger in Dowdell so s sodelavci v svoji raziskavi [9] preverjali ujemanje Monte Carlo simulacije z eksperimentalnimi meritvami v vodi. Pri uporabi ozkega curka protonov se je doseg protonov ujema na 1 mm natančno, pri čemer je bila napaka absolutne doze v primerjavi z maksimalno dozo pod 0.5 %. Pri tem so uporabili fizikalni model Geant4, ki je en izmed najbolj razširjenih Monte Carlo programov za simulacijo interakcij protonov s snovjo [9]. Velika prednost pred analitičnimi modeli je tudi v tem, da lahko v simulacijo vključimo dejanske snovne lastnosti tkiva, ki se pogosto precej razlikujejo od vode (kosti, pljučno tkivo, zračni mehurčki ...), ter tujke, ki jih ima bolnik v telesu. Z analitično funkcijo namreč ne moremo opisati na primer proteze, srčnega spodbujevalnika ali česa podobnega, kar sicer močno vpliva na oddano dozo, saj se na področju tujka spremeni elektronska gostota [9]. Celo predmeti manjši od 1 mm [1] lahko povzročijo opazne mrzle cone, kot imenujemo območja, ki prejmejo manjšo dozo od načrtovane. Velikost in jakost mrzlih con je odvisna od dimenzij tujka, materialne sestave in njihove masne gostote, saj to določa število Coulombskih sipanj znotraj tujka.

Monte Carlo simulacija in algoritem ozkega curka



Slika 3. Obsevanje tumorja glave. Prikazan je prostorninski delež posameznega področja, ki je obsevan z določeno dozo. CTV (clinical target volume) ustreza območju, ki ga želimo obsevati (področje tumorja). Doza, dobljena z analitičnim algoritmom ozkega curka, je prikazana z neprekinjeno črto, z Monte Carlo simulacijo pa s črtkano črto. Vir: [9]

Glavna težava pri Monte Carlo simulacijah je velika računska zahtevnost. Če želimo dobiti dober približek realnemu poteku protonov, moramo simulirati interakcije velikega števila delcev, kar je postalo možno šele v zadnjih letih z razvojem hitrejših računalnikov. Izkaže se, da je potrebno simulirati 4 do 5 redov velikosti manj protonov, kot jih nato dejansko uporabimo med obsevanjem. Kljub temu je številka simulacij še vedno velika. V že omenjeni študiji Verbunga s sodelavci [9] so simulirali potek 10^8 protonov. Dobro ujemanje med analitičnim modelom in Monte Carlo simulacijo prikazuje njihova slika 3. Na njej je s CTV (clinical target volume) označeno območje, ki ga želimo obsevati, medtem ko naj bi bila prejeta doza ostalih organov na grafu čim manjša. Z neprekinjeno črto je prikazana analitično izračunana doza, s črtkano pa Monte Carlo simulacija. V raziskavi so pokazali, da je glavna razlika med Monte Carlo simulacijo in analitičnim modelom manjša homogenost doze in strmejši padec doze na koncu poti protonov pri Monte Carlo simulaciji. To je posledica natančnejše simulacije sipanja protonov na meji gostejšega in redkejšega tkiva pri Monte Carlo simulaciji, kar je njena velika prednost. Slednje je podrobneje pojasnjeno v razdelku 3.2 'Napake'.

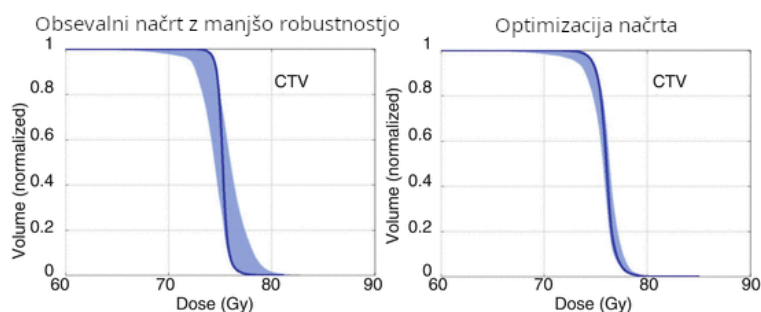
Običajno obsevanje poteka v več frakcijah, pri čemer med prvo in zadnjo lahko preteče nekaj dni ali tednov. Monte Carlo simulacije izvedejo pri posameznem bolniku zato večkrat. Zaradi sprememb tako tumorja kot zdravega tkiva okoli njega v času med zaporednima obsevanjema bolnika pred vnovičnim obsevanjem slikajo s CT ter na podlagi dobljenih podatkov o strukturi in položaju tkiv znova izvedejo Monte Carlo simulacijo (ali analitičen izračun) ter po potrebi popravijo prvotno

zadani obsevalni načrt. S tem močno zmanjšajo dozo, ki bi jo dobilo zdravo tkivo, če bi vsakokrat obsevali po prvotnem načrtu [9].

3.2 Napake

Za določitev ustreznosti obsevalnega načrta in metod je uporabna vpeljava tako imenovane robustnosti. Da jo določimo, je potrebno izračunati razporeditve doz v primeru različnih možnih napak, ki se lahko pojavijo pri procesu (običajno izračunajo razporeditev doze za 9 do 30 možnih scenarijev napak). En izmed takšnih scenarijev je na primer premik bolnikovega telesa med obsevanjem, saj se pri tem spremeni struktura snovi, skozi katero potuje protonski curek, in posledično tudi razporeditev absorbirane energije. Prejeto dozo prikažemo na kumulativnem histogramu, ki je za primer pljučnega tumorja prikazan na sliki 4. Razdelki prejete doze se nahajajo na abscisni osi in so običajno tako majhni, da je krivulja na pogled gladka. Vrednost nad posameznim razdelkom nam pove delež prostornine opazovanega območja, ki je prejel takšno ali večjo dozo. Za področje tumorja je značilna oblika histograma z vodoravnim začetnim delom in s skoraj navpičnim padcem pri določeni dozi, saj želimo področje rakavih celic enakomerno obsevati. Na omenjeni sliki skoraj celotno območje tumorja prejme približno 78 Gy. Osenčeno področje je sestavljeno iz množice krivulj, ki pripadajo različnim možnim scenarijem razporeditve doze. Širina osenčenega pasu nam služi za oceno robustnosti našega obsevalnega načrta. Ozek pas pomeni dobro robustnost, saj je razporeditev doze dobro definirana, medtem ko širok pas pomeni velik razpon možnih razporeditev doz in s tem majhno robustnost [14].

Kumulativna histograma razporeditve doze na področju tumorja

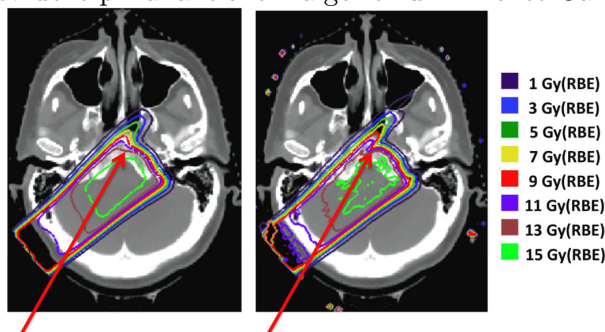


Slika 4. Kumulativna histograma prikazujeta delež opazovane prostornine pljučnega tumorja, ki prejme določeno obsevalno dozo. Sliki ustrezata obsevalnima načrtoma z različno robustnostjo. S temno modro barvo je označena krivulja za razporeditev doze brez upoštevanja napak. Osenčeno področje je sestavljeno iz množice krivulj, ki pripadajo različnim možnim razporeditvam doz. Širina osenčenega pasu predstavlja oceno za robustnost. Levi histogram ustreza obsevalnemu načrtu z manjšo robustnostjo kot histogram na desni sliki, saj je širina pasu na levi sliki širša, kar pomeni večjo negotovost razporeditve doze. Vir: [15]

Realen primer nehomogenosti je obsevanje lobanje s protoni, ki imajo razširjen Braggov vrh. Zaradi nehomogenosti se lahko mesto, ki dobi 80 % maksimalne doze, premakne do 8 mm bližje izviru protonov. To lahko mnogo bolje simuliramo z Monte Carlo simulacijo kakor z analitičnim algoritmom, kar je ponazorjeno na sliki 5. S puščico je označena razlika v dosegu protonskega curka pri analitičnem algoritmu (leva slika) in Monte Carlo simulaciji (desna slika), ki je posledica večkratnega Coulombovega sipanja na stiku kosti s tkivom, pri čemer je stik tangenta na smer curka. V nasprotju z analitičnim algoritmom to ustrezno napove Monte Carlo simulacija.

Vseeno so tudi Monte Carlo simulacije vir napak. Med drugim se napake pojavijo zaradi netočne določitve sestave tkiva, saj o njej sklepamo iz slik CT in znane anatomije. Težave povzročata tudi nepoznavanja osnovnih fizikalnih lastnosti, kot so sipalni in absorpcijski preseki pri popolnoma poznanih materialih. Tudi povprečna efektivna vezavna energija, ki jo uporabimo v simulaciji, je eden

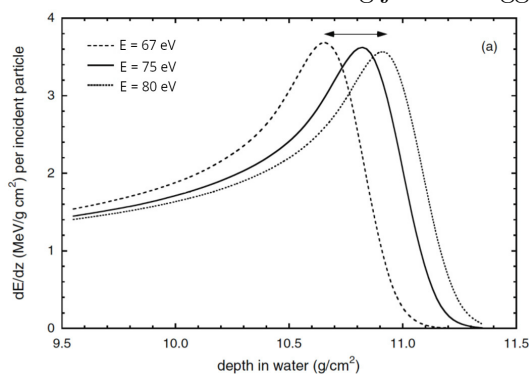
Razporeditev doze pri analitičnem algoritmu in Monte Carlo simulaciji



Slika 5. Razporeditev doze pri analitičnem algoritmu ozkega curka (levo) in Monte Carlo simulaciji (desno). S puščico je označena razlika v dosegu protonskega curka, ki je posledica večkratnega Coulombovega sipanja na tangentnem stiku kosti s tkivom, kar pravilno napove Monte Carlo simulacija. Vir: [16]

izmed virov napak. V Beth-Blochovi enačbi namreč doseg protona med drugim določata gostota in povprečna efektivna vezavna energija. Povprečna efektivna vezavna energija je v grobem povprečna energija, ki jo potrebujemo, da elektrona vzbudimo v višje energijsko stanje oziroma ga izbijemo. Vrednosti povprečne efektivne vezavne energije so za posamezno snov določene eksperimentalno, zato vsebujejo merske napake. ICRU Report [17] priporoča za vodo vrednost povprečne efektivne vezavne energije $75 \text{ eV} \pm 3 \text{ eV}$. Andreo [18] je v svoji raziskavi prikazal vpliv vrednosti povprečne efektivne vezavne energije na doseg curka, kar prikazuje slika 6. Ugotovil je, da je napaka zaradi nedoločenost pri energijah curka za protonsko radioterapijo od 0,8 % do 1,2 % v vodi. Za tkiva se napake gibljejo med 10–15 %, kar povzroči napako dosega približno 1,5 %.

Vpliv povprečne efektivne vezavne energije na Braggovo krivuljo



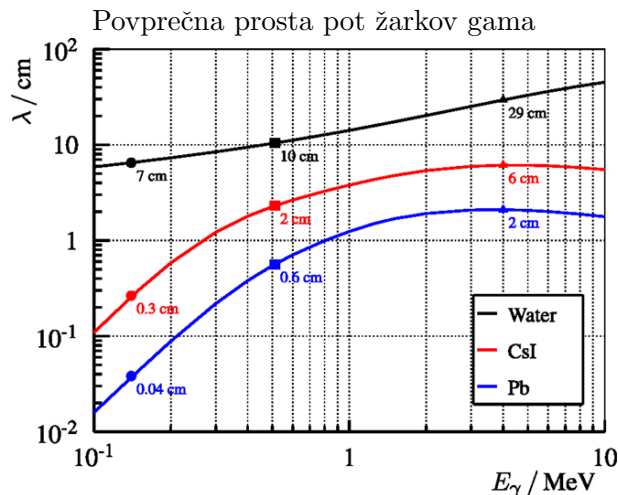
Slika 6. Vpliv efektivne vezavne energije na Braggovo krivuljo. Prikazana je absorbirana doza v odvisnosti od globine v vodi za curek protonov z energijo 122 MeV. Krivulje ustrezajo izračunani dozi, kjer upoštevamo povprečno efektivno vezavno energijo 67 eV, 75 eV in 80 eV. Vir: [16]

3.3 Spremljanje obsevanja v realnem času

3.3.1 Spremljanje doze z detekcijo žarkov γ

Velik izziv predstavlja zdravljenje premikajočega tumorja ali zgolj tumorja, ki je v bližini premikajočih struktur v telesu. Prav zaradi tega se pojavlja vedno večja potreba po spremljanju obsevalne doze v realnem času. Eden izmed možnih načinov je z detekcijo žarkov γ . Pri interakciji protonov z jedri lahko slednji preidejo v vzbujeno stanje. Pri prehodu nazaj v osnovno stanje izsevajo žarke γ , ki jih nato detektiramo. V povprečju nastane 0,16 žarka gama z energijo večjo od 1 MeV na proton

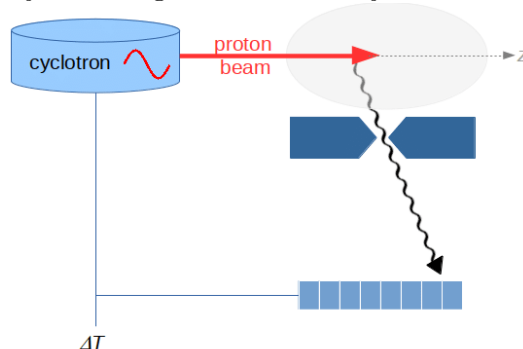
pri curku z energijo 180 MeV. Energije fotonov se običajno gibljejo med 2 MeV in 10 MeV [19]. Zaradi tako visokih energij žarki gama praktično ne interagirajo z atomi v telesu. Povprečna prosta pot se namreč izrazito poveča pri višjih energijah, kar je prikazano na sliki 7. Človeško telo lahko primerjamo z vodo, zato je v primeru protonske radioterapije relevantna črna krivulja za vodo na omenjeni sliki 7.



Slika 7. Povprečna prosta pot (λ) žarkov gama v odvisnosti od njihove energije. Prikazana je odvisnost za vodo, CsI in svinec. Vir: [19]

Obstaja več metod za detekcijo žarkov γ , pri čemer je ena izmed preprostejših kar uporaba scintilatorjev za kolimatorjem. To je shematsko prikazano na sliki 8. Žarek gama, ki potuje skozi režo kolimatorja (na sliki označen s temno modro barvo), detektiramo s pomočjo scintilatorjev. Iz položaja detekcije lahko izvemo smer potovanja žarka gama in s tem smer njegovega izvora, ki je v našem primeru interakcija protona z jedrom.

Detekcija žarkov gama s kolimatorjem in scintilatorji



Slika 8. Žarki gama potujejo skozi režo kolimatorja (narisan s temno modro barvo) ter se absorbirajo na scintilatorju (svetlo modri pravokotniki). Položaj detekcije žarka omogoča določitev smeri njegovega izvora, v našem primeru interakcije protona z jedrom. Vir: [20]

Drug način detekcije žarkov gama je z uporabo Comptonove kamere, s katero dobimo podatke o času in položaju detektiranega žarka γ , kar nam omogoča natančneje določiti njegov izvor, torej tudi položaj Braggovega vrha [14]. Comptonova kamera je v splošnem sestavljena iz detektorja sipanja in detektorja absorpcije, kot je prikazano na sliki 9.a. Žarek gama na sliki vpada z desne strani, čemur sledi Comptonovo sipanje, kar je sipanje fotona na približno mirujočem prostem elektronu

(slika 10). Foton in elektron se sipata vsak pod svojim kotom, pri čemer se mora ohranjati četverec gibalne količine p^μ . Četverca pred in po sipanju se glasita

$$\begin{aligned} cp_{\text{prej}}^\mu &= (E_\gamma + m_e c^2, E_\gamma, 0) \\ cp_{\text{potem}}^\mu &= (E'_\gamma + E'_e, cp_{\gamma,x} + cp_{e,x}, cp_{\gamma,y} + cp_{e,y}), \end{aligned}$$

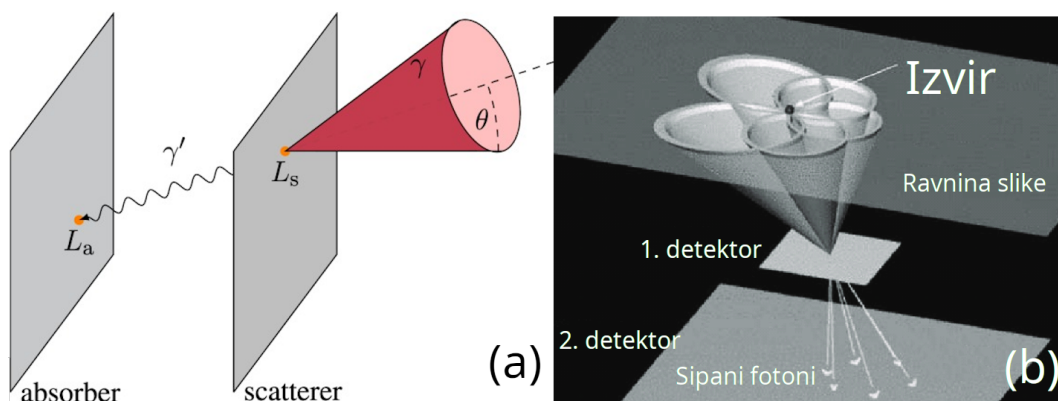
kjer sta s črtico označeni energiji po trku in m_e masa elektrona. Iz enačitve posameznih komponent četverca dobimo zvezo

$$\cos(\Theta) = 1 - m_e c^2 \left(\frac{1}{E'_\gamma} - \frac{1}{E_\gamma} \right). \quad (1)$$

S prvim detektorjem izmerimo kinetično energijo elektrona, ki je enaka razliki energij fotona pred in po sipanju, pri absorpciji fotona na absorberju pa izmerimo preostalo energijo fotona. Velja torej

$$\begin{aligned} E_\gamma &= E_{\text{detekt. 1}} + E'_\gamma \\ E'_\gamma &= E_{\text{detekt. 2}}, \end{aligned}$$

Princip delovanja Comptonove kamere



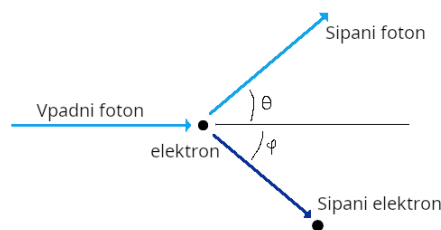
Slika 9. Sipanje in absorpcija žarkov gama pri Comptonovi kameri. (a) Žarki gama na skici vpadajo iz desne strani, se sipajo pod kotom θ na detektorju sipanja na prvi narisani ravnini in se nato absorbirajo na absorberju. Rdeč stožec označuje smeri, iz katerih je lahko prišel žarek. Os stožca gre skozi točki interakcije na detektorjih. Vir: [19] (b) Smer izvira fotonov določimo s presečiščem večjega števila stožcev, ki pripadajo fotonom istega izvira (v našem primeru protonskega curka). Vir: [20]

kjer sta $E_{\text{detekt. 1}}$ in $E_{\text{detekt. 2}}$ energiji, ki ju detektiramo na sipalcu in absorberju. Iz energij žarkov gama pred in po sipanju dobimo po enačbi (1) kot Θ . Površina rdečega stožca na sliki 9.a prikazuje možne smeri vpadnega fotona. Os stožca gre skozi točki detektorja, pri katerih je prišlo do interakcije. Smer izvira fotonov dobimo s presečiščem večjega števila stožcev, ki pripadajo žarkom gama istega izvira, kot je prikazano na sliki 9.b [20]. S Comptonovo kamero bi bilo tako v prihodnosti mogoče rekonstruirati 3D razporeditev doze v realnem času, saj se produkcija žarkov gama konča malo pred Braggovim vrhom [14]. V raziskavi Draegerja, Mackina in Petersona [24] so pokazali, da je najmanjši možen viden zamik v dosegu, ki ga še lahko zaznamo s Comptonovo kamero, približno 2 mm za ozek curek $6,29 \cdot 10^8$ protonov z energijo 120 MeV.

3.3.2 Načini obsevanja premikajočih tumorjev

Dihanje predstavlja velik izziv pri protonski terapiji zaradi neenakomernosti trajanja posameznega vdiha, neenakomernosti amplitude ter možnih sunkovitih premikov (na primer pri kašljanju). V

Comptonovo sipanje



Slika 10. Sipanje fotona na mirujočem prostem elektronu. Po sipanju foton in elektron odletita vsak v svoji smeri.

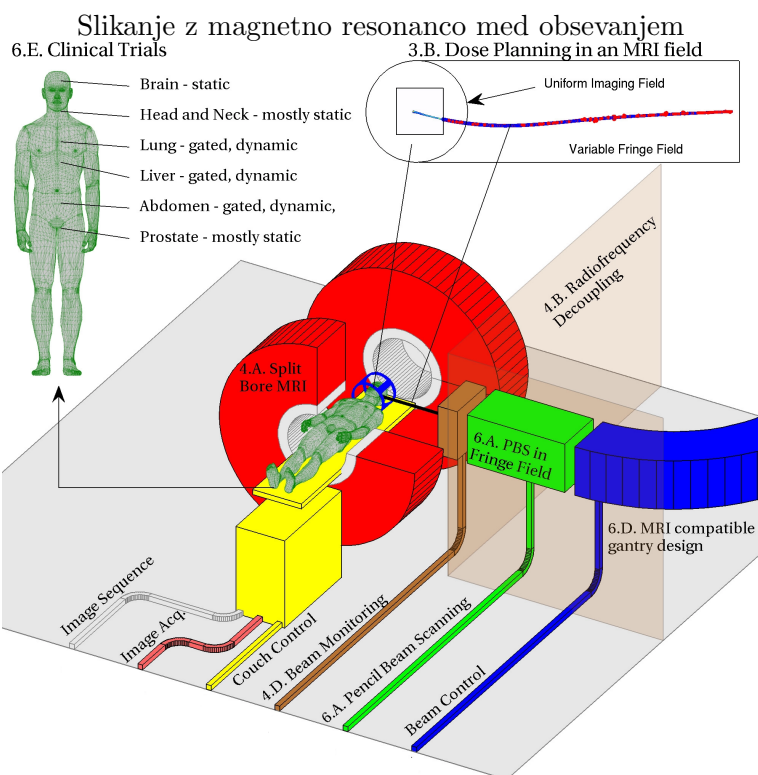
primeru, da je bolnik obsevan med prostim dihanjem, se za obsevanje določi tako veliko področje, da pokrije položaj tumorja v vsakem trenutku med premikanjem [14]. Čeprav je ta način časovno ugoden, povzroči opazno škodo na zdravem tkivu, ko se med dihanjem spremeni struktura, skozi katero potuje protonski žarek. Prav med dihanjem se pojavijo še posebej velike razlike v položaju Braggovega vrha, saj se elektronska gostota v mišičnem in kostnem tkivu močno razlikuje od tiste v pljučih, kjer prevladuje zrak.

Boljši način pri obravnavanju premikajoče tarče je tako imenovano proženo obsevanje. Pri tem na bolnika pritrdimo eno izmed naprav za snemanje dihanja. Običajno se osredotočimo na območje med 20 % in 30 % okoli konca izdihaja, saj so takrat premiki tumorja najmanjši [14]. V tem območju se protonski žarek avtomatično vključi ter izključi, ko preidemo izven omenjenega območja. Slabost je podaljšanje celotnega procesa obsevanja, ki ga lahko nekoliko zmanjšamo s sinhronizacijo intervala 1 s do 2 s, kolikor je potrebno za spremembo energije, s časom, med katerim zaradi premikanja tumorja ne obsevamo. Kar zadeva prizadetost zdravega tkiva, je najboljša metoda zadržanje diha, ki pa je lahko problematična pri bolnikih z respiratornimi težavami. V vsakem primeru je smiselno združiti obe pravkar omenjeni metodi in curek protonov vključiti, ko bolnik zadrži zrak, ter izključiti med vdihom [14].

3.3.3 Slikanje z magnetno resonanco

Eden izmed obetavnih načinov spremljanja doze v realnem času je tudi slikanje z magnetno resonanco (MRI), kar se že uporablja pri fotonski radioterapiji v večjih evropskih obsevalnih centrih. Zaradi pozitivnega naboja protonov se pri protonski radioterapiji sicer pojavi kar nekaj več težav kot pri obsevanju s fotoni. Elektromagnetne interakcije med MRI in obsevalno napravo namreč lahko poslabšajo kvaliteto tako MRI slike kot tudi protonskega žarka. Poleg tega je potrebno pri spremljanju doze z MRI izračunati pot protonov zgolj iz MRI slike (če se želimo izogniti slikanju CT), ki pa za razliko od CT slike ne vsebuje elektronske gostote, ki jo potrebujemo za izračun moči ustavljanja. V ta namen razvijajo različne metode, ki omogočajo pretvorbo MRI podatkov v CT vrednosti [12]. Poenostavljena shema slikanja z magnetno resonanco sočasno z obsevanjem s protoni je prikazana na sliki 11.

Na protonski curek v magnetnem polju deluje Lorentzova sila. Njegov potek lahko simuliramo z uporabo Monte Carlo simulacije. Običajno je potrebno na vsakem koraku rešiti relativistično Lorentzovo enačbo za nabite delce v elektromagnetnem polju. Za to se lahko uporabi kar običajne večnamenske Monte Carlo programe, kot je Geant4 [25]. Njihova slabost se pokaže pri hitrosti računanja, saj izračuni lahko trajajo več ur, če želimo doseči majhno stopnjo statistične napake. To je posledica natančne simulacije fizikalnih procesov, še posebej je namreč računsko zahtevna obravnava jedrskih reakcij. V ta namen so razvili posebne hitrejše algoritme za medicinske namene, ki fizikalne procese obravnavajo nekoliko manj natančno, a vseeno v okviru potreb, hkrati pa dosežejo računski čas reda minut.



Slika 11. Slikanje z magnetno resonanco med obsevanjem. Shematično je predstavljena pot protonskega žarka (preko modrega in zelenega področja) in naprava za slikanje z magnetno resonanco, na sliki prikazana z rdečo barvo. Vir: [25]

4. Zaključek

Ker se protionska radioterapija v večji meri uporablja šele zadnjih nekaj let, je na tem področju mogočih še mnogo izboljšav. Zmogljivejši računalniki ter naprednejši algoritmi bodo s časom omogočili večjo natančnost in hitrejšo izračune, kar bo pozitivno vplivalo predvsem na adaptivno protionsko radioterapijo, pri kateri znatno zmanjšamo dozo na območju zdravega tkiva. Na področju spremljanja razporeditve doze v realnem času je bistveno ugotoviti najprimernejšo tehniko slikanja (z žarki gama, MRI, CT ali s čim drugim) ter možnost integracije takšne opreme v obsevalno napravo.

LITERATURA

- [1] Wayne D Newhauser and Rui Zhang *The physics of proton therapy* **60** (2015), R155.
- [2] Bortfeld T, Jeraj R. *The physical basis and future of radiation therapy*. *Br J Radiol.* **84** (2011), 485-498.
- [3] Park SH, Kang JO. *Basics of particle therapy* **29** (2011), 135-46.
- [4] *Theory, Design and Tests on a Prototype Module of a Compact Linear Accelerator for Hadrontherapy - Scientific Figure on ResearchGate*. Spletna stran: https://www.researchgate.net/figure/The-Spread-out-Bragg-peak-Combining-beams-with-different-energies-it-is-possible-to_fig1_254468196 [ogled: 13.2.2021].
- [5] Liao, L. , Lim, G. and Zhang, X. *A Molecular Dynamics Approach for Optimizing Beam Intensities in IMPT Treatment Planning* *Journal of Applied Mathematics and Physics* **7** (2019), 2130-2047.
- [6] ICRU. Bethesda, MD: *International Commission on Radiation Units and Measurements Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT)* ICRU Report **83** 2010.
- [7] Bortfeld T 1997 *An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams* **24** (1997), 2024-33.
- [8] Saini J, Traneus E, Maes D, et al. *Advanced Proton Beam Dosimetry Part I: review and performance evaluation of dose calculation algorithms*. *Transl Lung Cancer Res.* **7**(2) (2018), 171-179.
- [9] Verburg JM, Grassberger C, Dowdell S, Schuemann J, Seco J, Paganetti H. *Automated Monte Carlo Simulation of Proton Therapy Treatment Plans*. *Technol Cancer Res Treat.* **15**(6) (2016), 35-46.
- [10] Tony Lomax, Alessandra Bolsi, and Francesca Albertini. *Adaptive Proton therapy utilizing an in-room CT* (2020).

- [11] Moteabbed M, Schuemann J, Paganetti H. *Dosimetric feasibility of real-time MRI-guided proton therapy* **41**(11) (2014).
- [12] Maspero M, van den Berg CAT, Landry G, Belka C, Parodi K, Seevinck PR, Raaymakers BW, Kurz C. *Feasibility of MR-only proton dose calculations for prostate cancer radiotherapy using a commercial pseudo-CT generation method* *Phys Med Biol* **62**(24) (2017), 9159–76.
- [13] Schellhammer SM, Hoffmann AL, Gantz S, Smeets J, van der Kraaij E, Quets S, Pieck S, Karsch L, Pawelke J. *Integrating a low-field open MR scanner with a static proton research beam line: proof of concept* *Phys Med Biol* **63**(23) (2018).
- [14] Mohan R, Das IJ, Ling CC. *Empowering Intensity Modulated Proton Therapy Through Physics and Technology: An Overview*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **99**(2) (2017), 304-316.
- [15] Liu, W. *Robustness quantification and worst-case robust optimization in intensity-modulated proton therapy*. In *Particle Radiotherapy: Emerging Technology for Treatment of Cancer* (2016), 139-155.
- [16] Paganetti H. *Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations* *Phys Med Biol* **57**(11) (2012), 99-117.
- [17] ICRU. Bethesda, MD: *International Commission on Radiation Units and Measurements; 1993. Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha Particles* Report No. **49**.
- [18] Andreo P. *On the clinical spatial resolution achievable with protons and heavier charged particle radiotherapy beams* **54** (2009), 205–215.
- [19] Hueso-González F, Fiedler F, Golnik C, Kormoll T, Pausch G, Petzoldt J, Römer KE and Enghardt W *Compton Camera and Prompt Gamma Ray Timing: Two Methods for In Vivo Range Assessment in Proton Therapy* (2016), 6:80.
- [20] Marie-Hélène Richard. *Design study of a Compton camera for prompts-gamma imaging during ionbeam therapy* (2012).
- [21] Draeger E, Mackin D, Peterson S, et al. *3D prompt gamma imaging for proton beam range verification* **63**(3) (2018).
- [22] Hoffmann, A., Oborn, B., Moteabbed, M. et al. *MR-guided proton therapy: a review and a preview* *Radiat Oncol* **15** (2020). Spletna stran: <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01571-x>.