

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНЫХ ВЫЧИСЛЕНИЙ В ЗАДАЧАХ АДРОННОЙ ТЕРАПИИ

С.П. Мерц, С.А. Немнюгин, О.В. Рубан, Д.Е. Соснов

Введение

Одной из важнейших задач современной медицины является лечение онкологических заболеваний. В этой области существуют три основных методики: хирургия, химиотерапия и лучевая терапия. Последняя основана на использовании ионизирующего излучения для повреждения цепочек ДНК в раковых клетках [1]. Для этой цели используют как жесткое электромагнитное излучение, так и пучки различных элементарных частиц.

Основными характеристиками используемого в терапии излучения являются профиль поглощенной дозы, определяющий точность локализации дозы в тканях, а также его биологическая эффективность. Использование гамма-лучей, с этой точки зрения, не является оптимальным решением [2]. Как было показано в работе [3], применение протонов и ионов легких элементов предпочтительнее благодаря эффекту «пика Брэгга»: резкому увеличению ионизации вещества в конце траектории частицы.

Очевидно, что характер профиля поглощенной дозы тяжелых заряженных частиц дает возможность достаточно точно провести облучение области злокачественной опухоли, сильно уменьшив ионизацию окружающих здоровых тканей, по сравнению с гамма-лучами [4, 5]. Этот метод лучевой терапии активно развивается с середины 50-х годов, его эффективность была подтверждена многочисленными клиническими испытаниями [6, 7]. В настоящее время в мире функционируют несколько десятков центров адронной терапии, количество успешно вылеченных пациентов -- более 50 000 человек. В этой области существует множество задач, решение которых требует использования вычислительных технологий -- проектирование ускорителей частиц и оборудования центров, разработка методов планирования лечения, моделирование радиобиологических эффектов от применения излучения и т.д. Для работы над этими задачами требуются как вычислительные ресурсы, так и соответствующие программные средства. Среди таких средств широко применяются программные пакеты Geant4 [8] и FLUKA [9, 10]. Эти пакеты используют методы Монте-Карло для моделирования взаимодействия частиц с веществом.

Построение кривой энергетических потерь частиц, проходящих через вещество, или же поглощенной дозы в веществе, важно для сравнения данных, полученных в ходе моделирования, с данными реальных экспериментов и оценки локализации дозы при работе с разными частицами, учета физических процессов, сопровождающих распространение пучка частиц в веществе.

Моделирование сложных физических процессов, к которым относится и взаимодействие частиц с веществом, требует больших вычислительных мощностей. Кроме того, учитывая специфику методов Монте-Карло, при расчетах необходимо набрать достаточно большую статистику, что так же приводит к дополнительным вычислительным затратам. Когда необходимо получить и обработать большое количество данных моделирования, важно наилучшим образом оптимизировать приложение, учитывая архитектуру вычислительной системы. При наличии вычислительного кластера или доступа к ресурсам GRID эффективным способом оптимизации моделирования может стать распараллеливание.

В данной работе представлен ряд задач из области адронной терапии, решенных с применением высокопроизводительных вычислений.

Пакет GEANT 4

GEANT4 (Geometry and Tracking) [11] – свободно распространяемый программный пакет, разрабатываемый в Европейском Центре Ядерных Исследований (ЦЕРН). Области применения — моделирование методами Монте-Карло физических процессов в физике высоких энергий, исследовании ядерных реакций, космических исследованиях, а также медицинских приложениях [12]. GEANT4 представляет собой набор библиотек классов, написанных на языке программирования C++. Используется во многих исследовательских проектах по всему миру, в том числе и в России. Базовой средой для запуска Geant4 является Scientific Linux, однако существует совместимость с другими системами как на базе Linux, так и Microsoft Windows.

GEANT4 позволяет описать следующие аспекты компьютерного моделирования [13]:

1. Тип и свойства используемых частиц, например, масса, спин, динамические характеристики частиц, такие как энергия, момент количества движения, поляризация и т. д.
2. Генерация первичных частиц. Класс G4PrimaryGeneratorAction позволяет задавать тип, свойства, а так же форму пучка.
3. Физические процессы, обуславливающие взаимодействие частиц. В классе G4PhysicsList создаются все частицы, а так же процессы, которые могут с ними происходить. Так как создание такого класса очень трудоемко, обычно используют готовые пакеты.

4. Получение информации о каждом событии, треках и ее хранение. Класс G4Event содержит информацию о каждом событии в процессе моделирования. Класс G4Step позволяет получить информацию о каждом шаге моделирования.
5. Задание геометрии системы: G4DetectorConstruction. Данный класс позволяет создавать компьютерную модель реального объекта, учитывая его размер, материал, относительное расположение частей и т.д.
6. Материалы компонентов системы эксперимента. В GEANT4 предусмотрена возможность “создавать” вещества и элементы (G4Element, G4Material). Материал можно создавать различными способами: создать молекулу вещества из элементов или создать вещество как смесь нескольких элементов с определенными весовыми коэффициентами.
7. Задание чувствительных областей, при попадании частиц в которые будет происходить анализ их движения: G4SensitiveDetector.
8. Визуализация. В GEANT4 существует возможность визуализировать геометрию и треки частиц в процессе моделирования с помощью следующих графических систем: OpenGL, OpenInventor, HepRep, DAWN, VRML, RayTracer, ASCII Tree.

Отличительной особенностью GEANT4 является то, что пользователю предоставлена возможность создавать как свои собственные приложения, так и компоненты больших объектно-ориентированных проектов. Для построения приложения, специфичного для данного конкретного исследования, пользователь может переопределить все методы, входящие в базовый пакет классов, а также ключевые моменты моделирования.

Процесс моделирования в GEANT4 заключается в написании программы, в которой последовательно выполняются следующие действия:

1. Инициализация программных библиотек GEANT4.
2. . Описание геометрии моделируемых объектов.
3. Задание используемых материалов и их физических свойств для каждого моделируемого объекта.
4. Задание свойств первичного излучения.
5. Задание физических процессов, которые будут учтены при моделировании, и математических моделей, описывающих эти процессы.
6. Описание алгоритма выборки необходимых данных, их первичной обработки и сохранения.
7. Задание порядка визуализации геометрии системы и процесса прохождения частиц излучения.
8. Моделирование прохождения частиц через систему и сохранение необходимой информации.

Учёт влияния вариативности химического состава биологических тканей на профиль поглощённой дозы. Важной задачей в области лучевой терапии является исследование влияния лекарственных препаратов, используемых в химиотерапии, на форму кривой Брэгга. Таких препаратов насчитывается более сотни, они различаются по способу введения, механизму действия, и предназначаются для лечения разных видов раковых опухолей.

Введение лекарственных препаратов может повлиять на поведение кривой Брэгга, если в облучаемом объеме достигается некоторая существенная концентрация лекарства. Чтобы понять, в каких случаях это возможно, необходимо рассмотреть существующие виды химиотерапии и соотнести с моделью эксперимента.

В зависимости от способа введения препаратов различают следующие типы химиотерапии:

1. системная химиотерапия – химиопрепараты вводятся внутривенно, внутримышечно, подкожно, ректально или перорально;
2. региональная химиотерапия – химиопрепараты вводят в кровеносные сосуды, питающие опухоль, путем инфузий или перфузий;
3. локальная химиотерапия – введение химиопрепаратов в полости тела, интратекально либо местное применение (наружно).

Самым распространенным способом проведения химиотерапии является внутривенный, так как большинство препаратов легко и быстро впитываются через кровь (от нескольких минут до нескольких часов). Такая терапия рассчитана на общий эффект — уничтожение раковых клеток во всем организме. По оценкам, максимальная возможная концентрация препаратов лежит в диапазоне 20–40 мг/кг. Такая концентрация является незначительной. Следовательно, при введении препарата внутривенно и предполагая, что вещество равномерно распределено по организму, влияния на форму кривой Брэгга не будет.

Основное назначение региональной терапии — введение очень больших доз (на несколько порядков превышающих дозы для внутривенного введения) препаратов, не нанося чрезмерного вреда всему организму. Изолированная перфузия осуществляется хирургическим путем во время операции. Орган или область тела изолируется при помощи систем катетеров, обрабатывается высококонцентрированным препаратом, после чего проводится химиофильтрация для удаления остатков препарата. Таким образом, химиопрепараты при региональной терапии никак не повлияют на поведение пиков Брэгга вне опухоли.

При введении препаратов внутримышечно, подкожно или в полости тела всасывание происходит медленнее, и доза сконцентрирована в небольшом объеме. Это значит, что при планировании облучения необходимо производить учет препарата.

В работе было исследовано влияние некоторых препаратов, используемых при внутримышечном, подкожном и внутривенном введении (цитарабин, метотрексат, митоминин и тиотепла). Для этого в Geant4 были созданы новые материалы в виде растворов: зная количество воды для приготовления инъекции, вычисляется массовая доля воды и препарата, затем добавляются элементы пропорционально количеству атомов в молекуле. Если для приготовления инъекции используется не вода, а другой раствор, он создается аналогично.

В качестве облучаемого образца в модельном эксперименте был взят параллелепипед со сторонами 10x5x5 см. На рис. 1 представлены положения пиков Брэгга для протонов с энергиями 30-130 МэВ, синим цветом обозначены результаты для моделирования в воде, другими цветами — в химиопрепаратах. Объем статистики соответствует 10000 протонам, прошедшим через среду.

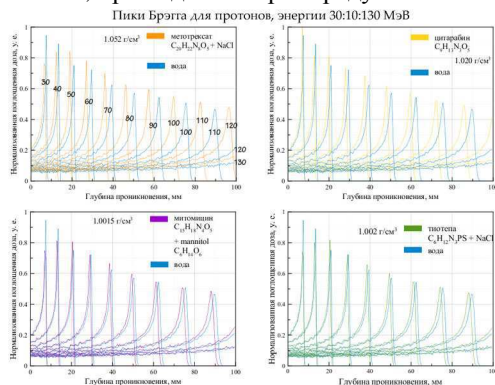


Рис. 1. Сравнительное положение пиков Брэгга в воде и растворах химиопрепаратов

Из рис. 1 видно, что наличие препаратов в исследуемом объеме влияет на форму кривой Брэгга. Разница есть даже при таком незначительном содержании препаратов в воде, причем расстояние между пиками для чистой воды и растворов возрастает с глубиной проникновения протонов в вещество и, соответственно, увеличением их энергии. Для исследования этого явления проведена еще одна серия экспериментов. В этой серии мишень представляет собой два куба со стороной 5 см, расположенных рядом вдоль оси движения протонов; первый состоит из воды, второй из раствора препарата (см. рис. 2).

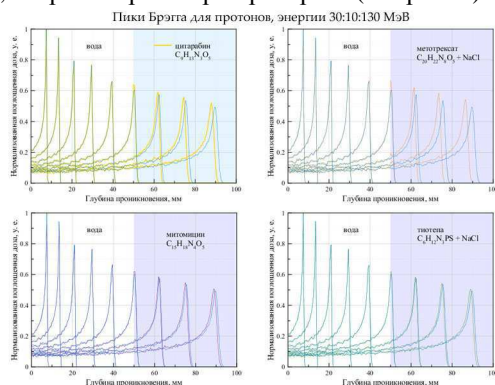


Рис. 2. Пики Брэгга в составной мишени

Из рис. 2 видно, что пики начинают различаться только для второй половины мишени, состоящей из раствора препарата, причем расстояние между ними увеличивается также по мере проникновения в вещество, то есть не зависит от начальной энергии пучка протонов.

Из графиков смещения положения пиков для различных препаратов (см. рис. 3) и разности энергии пиков относительно энергии пиков в воде (см. рис. 4) можно заметить следующее:

1. Смещение положений пиков Брэгга максимально для метотрексата и цитарабина. Эти растворы обладают наибольшими плотностями. Однако, смещение пиков зависит не только от плотности, но и от состава вещества, а точнее, от содержания в нем «тяжелых» элементов: несмотря на разницу в плотностях, смещения пиков практически одинаковы для растворов тиотеплы и митоминина.
2. Смещения положения пиков Брэгга, вызванные добавлением химиопрепаратов, возможно, могут быть существенны (при глубине проникновения около 10 см смещение составляет до 0.7 см для раствора метотрексата).
3. Разница в энергиях пиков в основном монотонно уменьшается с увеличением глубины проникновения. Интересно, что для некоторых препаратов она меняет знак. С чем это связано, пока непонятно.

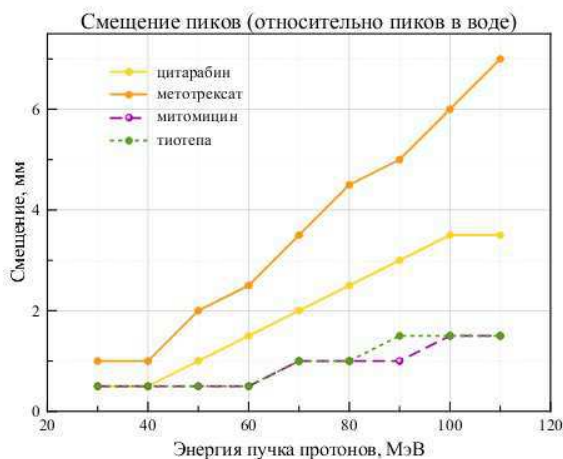


Рис. 3. Смещение положения пиков в растворах химиопрепаратов относительно положения пиков в воде

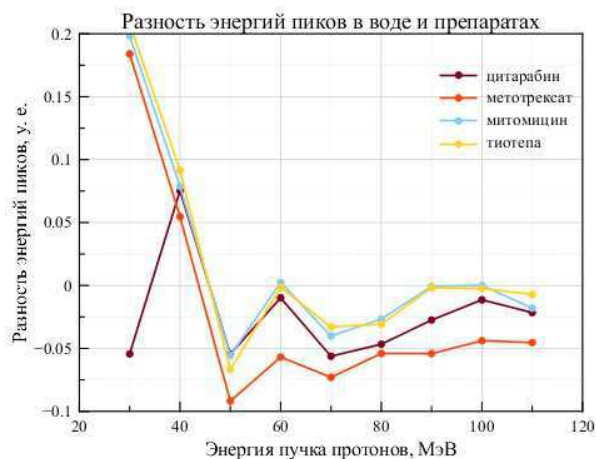


Рис. 4. Разница между энергиями пиков в воде и химиопрепаратах

Параллелизация вычислений распределенной кривой Брэгга

При планировании сеанса облучения необходимо уделить особое внимание тому факту, что облучаемая опухоль является объектом объемным, а не точечным. Это подразумевает определенные трудности. На рис. 5 схематически представлена простейшая геометрия облучаемой области и профили дозы при облучении различными типами частиц. Использование гамма-квантов приводит к нежелательному облучению как тканей входного канала, так и критического органа, расположенного сразу за опухолью. Протонная терапия сводит к минимуму облучение критического органа, но ткани входного канала по-прежнему получают существенную дозу. Применение же ионной терапии позволяет наиболее четко локализовать область максимальной дозы, сведя к минимуму облучение критического органа и тканей входного канала. Правда, из-за эффекта фрагментации ядер углерода возникает "хвост" поглощенной дозы непосредственно за опухолью. Этот "хвост" приведет к облучению критического органа.

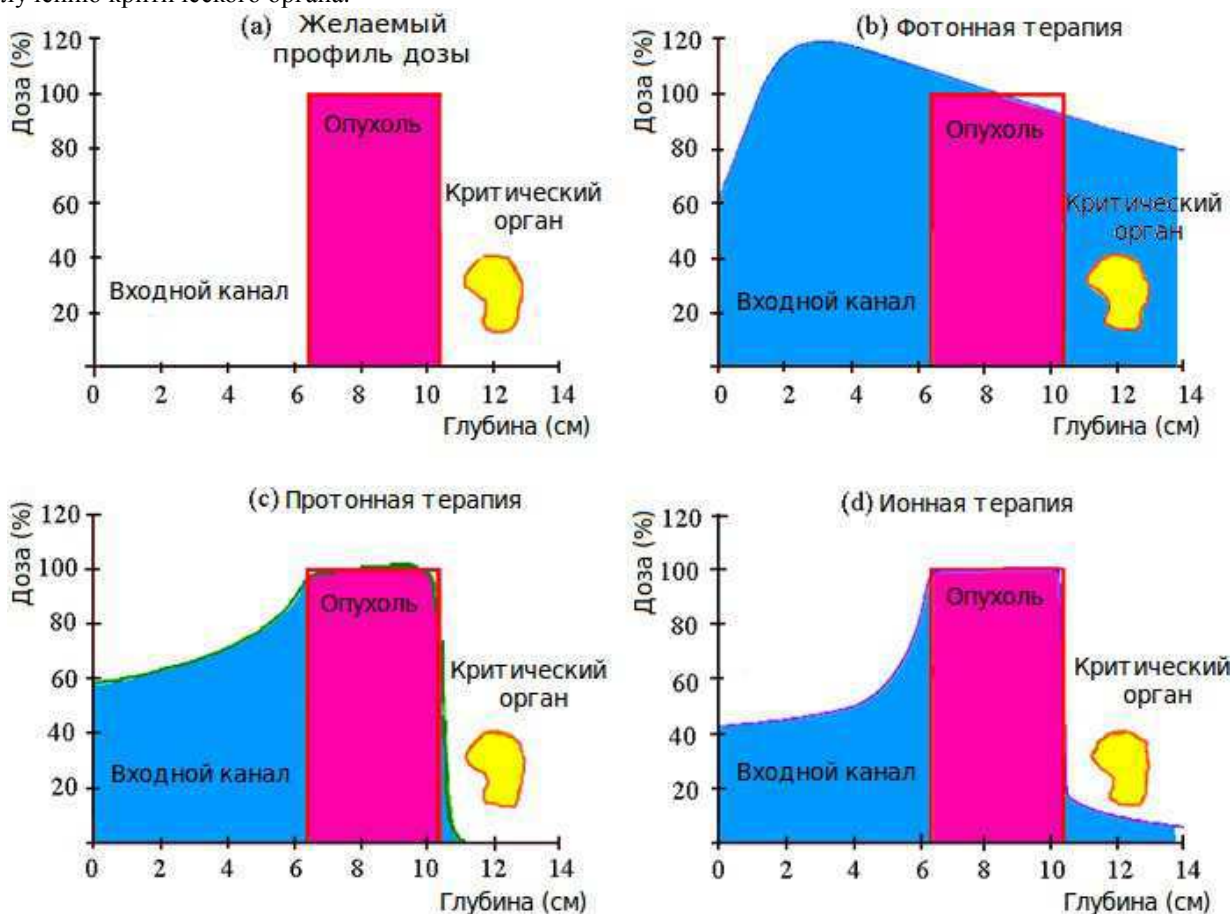


Рис. 5. Профили дозы при облучении различными типами частиц.

В работе представлены результаты оптимизации расчетов для такой вычислительноемкой задачи, как моделирование модифицированной кривой Брэгга для ионов углерода. Диапазон энергий равен 150-199 МэВ, что соответствует ширине плато модифицированной кривой Брэгга примерно 4 см. В качестве технологии параллельного программирования была выбрана библиотека OpenMP. Результаты работы алгоритма представлены на рис. 6.

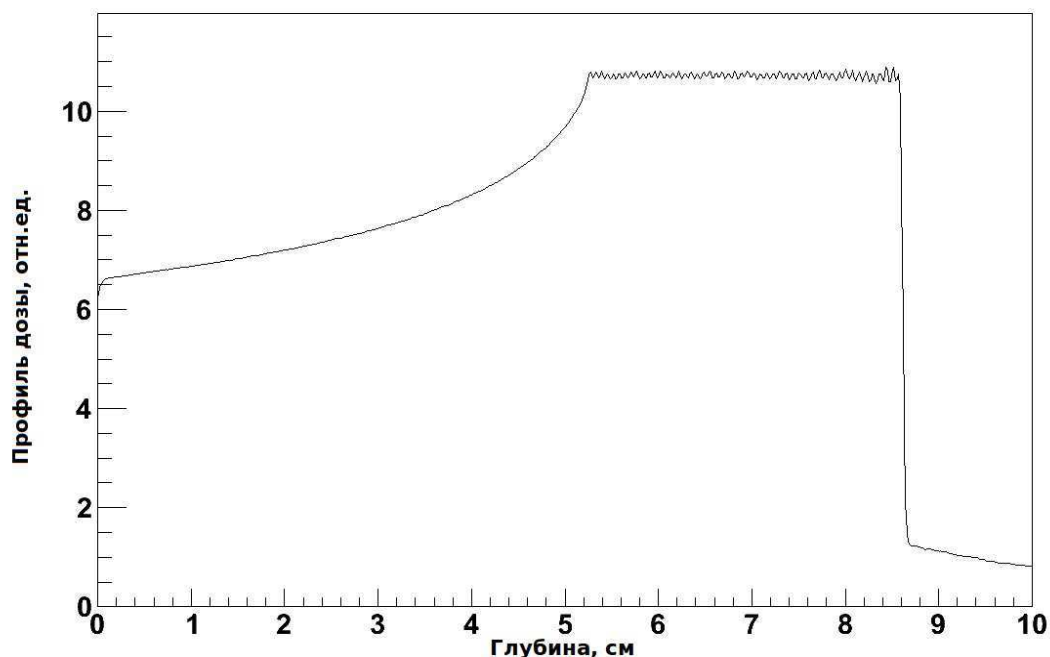


Рис. 6. Модифицированная кривая Брэгга, построенная по пятидесяти энергиям с помощью технологии OpenMP

График зависимости ускорения от числа используемых ядер при использовании технологии OpenMP представлен на рис. 7. Компьютер, на котором производились вычисления, оснащен 4-х ядерным процессором Intel® Core™ i7 920@2,67 ГГц с технологией Hyperthreading. С учетом гипертрейдинга число логических ядер возрастает до восьми. По этой причине расчеты были проведены вплоть до восьми потоков. Из графика видно, что ускорение растет быстро с числом ядер до четырех и идет достаточно близко к максимально возможному ускорению. Начиная с пяти ядер, рост кривой ускорения замедляется, но по-прежнему присутствует. Благодаря технологии Hyperthreading коэффициент ускорения получился больше четырех, что можно признать отличным результатом.

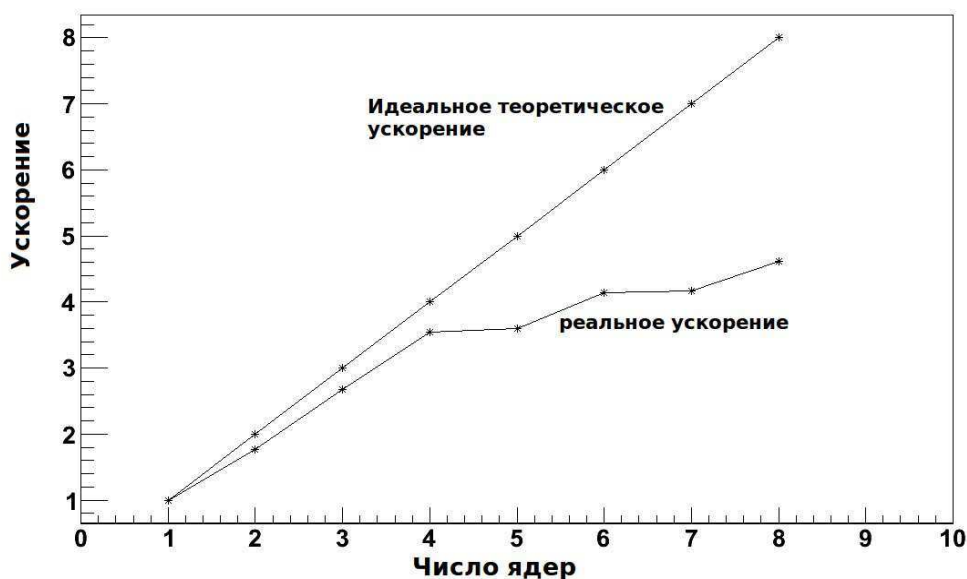


Рис. 7. Зависимость ускорения от числа используемых ядер

Моделирование сложной геометрии

Для возможности применения результатов компьютерного моделирования к реальным медицинским исследованиям необходимо использовать объемные геометрические модели наиболее приближенные к различным вариантам реальных человеческих тел. Для этих целей возможно использовать электронные результаты рентгеновских или томографических обследований реальных людей. Их результаты хранятся в индустриальном стандарте медицинских файлов DICOM 3.0 (Digital Imaging and COmmunications in Medicine [14]). Данный стандарт использует собственные внутренние технологии хранения, в связи с чем возникает необходимость перевода одиночных и серийных изображений в элементы трехмерной геометрии для использования в моделировании.

Для некоторых программных пакетов компьютерного моделирования уже существуют решения для работы с файлами стандарта DICOM. Например, в стандартных примерах Geant4 находится приложение, моделирующее взаимодействие на основе геометрии из DICOM-файлов. Но у него есть несколько недочетов:

1. Моделирование производится только малым заранее определенным и сложноизменяемым набором тканей.
2. Возможность моделировать лишь одно изображение из каждого DICOM-файла.
3. Нет описания источника для перевода из единиц шкалы Хаунсфилда в массовую плотность и выбора определенной ткани.

Таким образом, необходимо проведение изменения исходных кодов стандартного примера работы с файлами DICOM для устранения существенных недостатков.

Стандарт DICOM

DICOM -- индустриальный стандарт для обработки, хранения, печати и передачи медицинской информации между компьютерами, опирающийся на стандарт Open System Interconnection (OSI), разработанный Международной организацией по стандартам (International Standards Organization, ISO). Стандарт DICOM 3.0 редакции 2011 года описывает "паспортные" данные пациента, условия проведения исследования, положение пациента в момент получения изображения и т.п., для возможности проведения медицинской интерпретации данного изображения. Файловый уровень Стандарта DICOM описывает полную информацию о пациенте.

Главной единицей стандарта DICOM является элемент данных ("Data Element", DM), который состоит из четырех обязательных элементов и одного дополнительного:

1. Тэг элемента данных -- обязательное поле, содержащее пару 2х-байтовых целых чисел, однозначно определяющую элемент данных.
2. Формат представления данных -- необязательное поле, указывающее на формат представления данных. В зависимости от присутствия структуры элемента данных разделяют на структуры с явным и неявным полем формата данных.
3. Длина поля данных. Представляет собой либо 2х или 4х-байтовое целое число, указывающее на длину поля данных. Либо принимает значение неопределенной длины (FFFFFFFH), которое может быть установлено для данных только некоторых форматов представления.
4. Поле данных имеет четное количество байт и содержит значение элемента данных.

В зависимости от включения в элемент значения типа существуют несколько различных структур элементов данных.

Пример использования DICOM-файлов при моделировании

В модифицированном приложении, написанном на основе стандартного примера Geant4 взаимодействия на основе геометрии из DICOM-файлов и исходных кодов ПО для преобразования файлов DICOM в стандартные форматы изображений [15], были выполнены следующие изменения:

1. Добавлена возможность простого и удобного изменения количества и параметров тканей для моделирования.
2. Добавлена возможность использовать полный набор геометрических слоев из каждого файла dicom.
3. Изменена функция определения параметров тканей по величине рентгеновской плотности.

Ниже представлен пример моделирования мишени сложной геометрии с неоднородным составом. В качестве образца взяты результаты компьютерной томографии головы человека в виде 20 слоев (см. рис. 8).

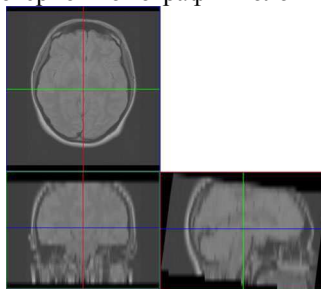


Рис. 8. Изображение черепа в трех проекциях

Для проведения моделирования был выполнен перевод DICOM-файлов в элементы трехмерной геометрии (см. рис. 9).

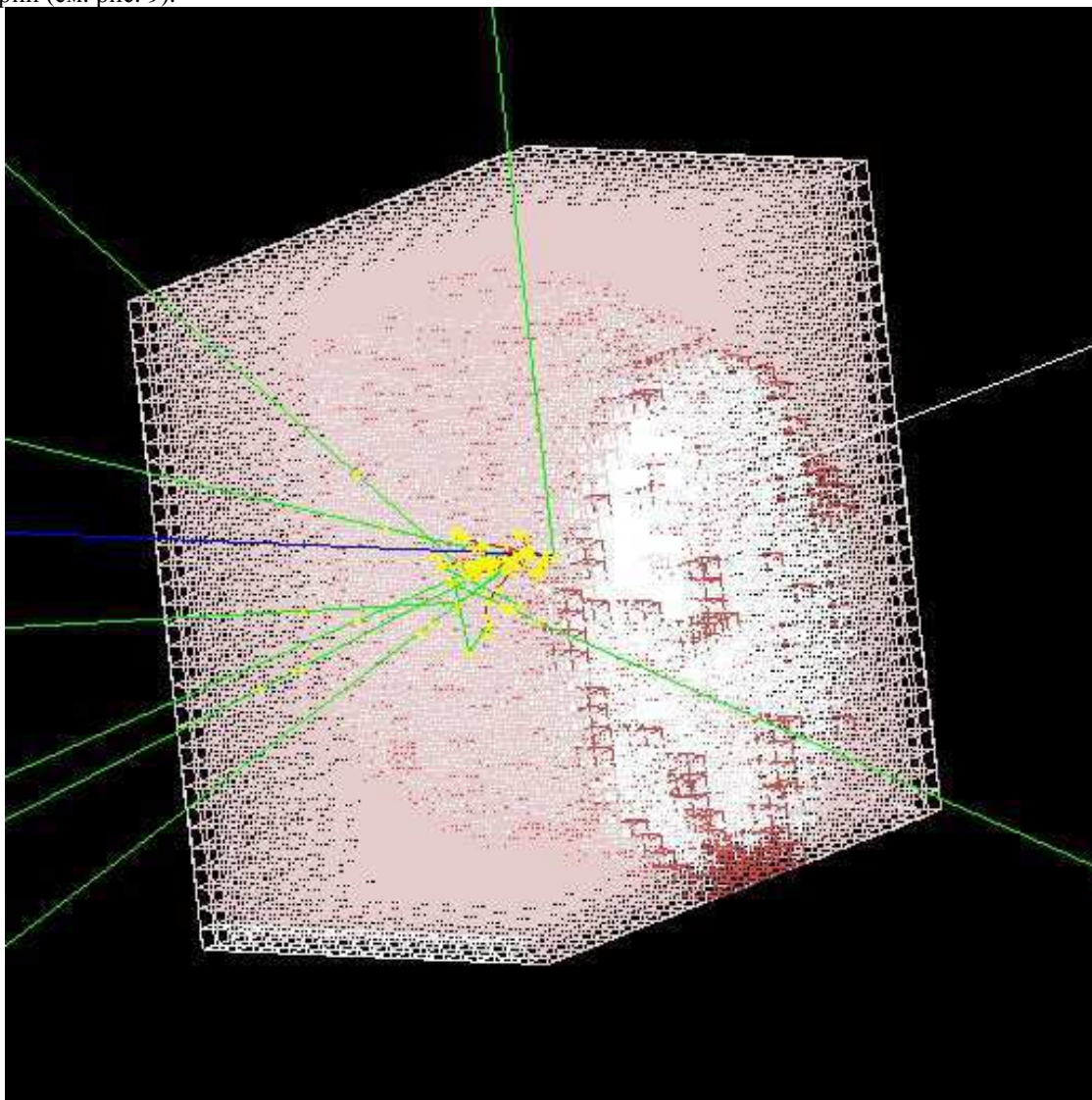


Рис. 9. Восстановленная мишень в Geant4 на основе DICOM-файла

Заключение

Адронная терапия является одним из перспективных методов лечения онкологических заболеваний. Её эффективность будет выше при точном выборе параметров облучения, что возможно только на основе результатов математического моделирования физических процессов в поражённом органе с учётом сложной геометрии органа и неоднородности химических и физических условий в нём, а также особенностей биологических тканей, окружающих орган. Источником информации для построения реалистической модели облучаемого органа может быть файл в формате DICOM, в котором хранятся результаты магниторезонансного томографирования.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ugo Amaldi. Nuclear physics applications in diagnostics and cancer therapy // Nuclear Physics. 2005. A751. P. 409-428.
2. Jones B. The Potential Clinical Advantages of Charged Particle Radiotherapy using Protons or Light Ions // Clinical Oncology. 2008. V 20. P 555-563.
3. Wilson R. Radiological use of fast protons // Radiology, Ed. by Radiological Society of North America. 1946. P 487-491.
4. Chu William T. Overview of Light-Ion Beam Therapy // Paper LBNL. 2006. 21 p.
5. Khoroshkov V. S. Radiation Beam Therapy Evolution: From X-rays to Hadrons // Physics of Atomic Nuclei. 2006. V 69. P 1724-1742.

6. Pshenichnov I. et al. Comparative study of depth-dose distributions for beams of light and heavy nuclei in tissue-like media // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. 2008. 266, №7. P 1094-1098.
7. Eickhoff H., Linz U. Medical Applications of Accelerators // Reviews of Accelerator Science and Technology. 2008. V 1. P 143-161.
8. Geant4: A Toolkit for the Simulation of the Passage of Particles Through Matter. <http://geant4.cern.ch>.
9. Fasso` A. et al. FLUKA: a multi-particle transport code // CERN-2005-10. 2005
10. The Official FLUKA Site. <http://www.fluka.org>.
11. The Official Geant4 Site: <http://geant4.web.cern.ch/>
12. G. Cuttone, F. Di Rosa, G. Ruso, S. Guatelli, B. Mascialino, M. G. Pia. Hadrontherapy GEANT4 application: how Monte Carlo helps hadrontherapy. 13th UK Monte Carlo User Group Meeting
13. <http://geant4.web.cern.ch/geant4/G4UsersDocuments/UsersGuides/ForApplicationDeveloper/html/index.html>
14. The Official DICOM website: <http://medical.nema.org>.
15. Соснов Д. Конвертирование изображений из медицинского формата DICOM в стандартный формат растровых изображений без искажений. // Материалы I Всерос. научной студенческой конф. "Медико-биологические науки: достижения и перспективы". Томск: СибГМУ. 2011. С.101-104