

МРТ-направляемая терапия

А. С. Богданова¹, Д. А. Федосеева², А. В. Никитина³, Ю. В. Богачев⁴

Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)

¹ alicebgdnv@mail.ru, ² fedos6564@mail.ru, ³ nastya_nikitina1996@mail.ru, ⁴ yu.bogachev@mail.ru

Аннотация. MRI-guided therapy is one of the new areas of modern medicine. This direction combines high diagnostic capabilities of the method of magnetic resonance imaging and therapeutic effect of physical fields of various nature on various organs of the human body. This report reviews the clinical applications of MRI methods and equipment, including MRI-guided high-intensity focused ultrasound surgery (tumor ablation), proton therapy, radiofrequency therapy, radiation therapy (X-rays), as well as their features.

Key words: magnetic resonance imaging (MRI); theranostics; MRI-guided therapy

I. МРТ-НАПРАВЛЯЕМАЯ ВЫСОКОИНТЕНСИВНАЯ ФОКУСИРОВАННАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХИРУРГИЯ (АБЛЯЦИЯ) (MR-HIFU)

Основным терапевтическим механизмом высокоинтенсивной фокусированной (HIFU) абляции является доставка тепловой энергии с помощью сфокусированного ультразвукового луча. Ультразвуковой луч генерируется высокомошным ультразвуковым преобразователем. Фокусировка луча достигается с помощью фазовой решетки ультразвукового преобразователя, выполненной в форме чаши, встраиваемой в столешницу МРТ-сканера.

При объемной абляции MR-HIFU фокус ультразвукового луча направляется вдоль нескольких точек по круговой или спиральной траектории, перпендикулярной ультразвуковому лучу. Быстрое (50 мс) переключение между различными точками фокусировки обеспечивает равномерный нагрев указанного объема ткани.

Луч HIFU проникает в кожу и другие мягкие ткани, не вызывая их повреждения, но ткань в фокальной области луча (порядка миллиметров) поглощает значительное количество энергии, что приводит к повышению температуры в зоне фокуса до (60–90) °С [1]. Нагрев происходит с высоким градиентом, на расстоянии 3 мм от фокуса температура не повышается, а на расстоянии 1 мм поднимается всего на несколько градусов, поэтому вне зоны фокуса ультразвук не оказывает никакого негативного воздействия. При нагревании ткани до температуры 54–60 °С в течение 3 секунд происходит денатурация белков и гибель всех клеток в облучаемой фокальной области. Один импульс ФУЗ продолжается в среднем 20 секунд. Зона коагуляции в результате одного импульса ФУЗ, так называемый «спот», имеет форму эллипсоида, диаметром от 1 до 10 мм и длиной от 2 до 70

мм. Комбинированием нескольких импульсов можно воздействовать на опухоль любого размера и любой формы.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в данном случае служит для направления ультразвукового луча по изображению. Это обеспечивает врачу анатомические и физиологические данные в режиме реального времени и позволяет осуществлять точную доставку энергии в пораженную область.

Для абляции методом MR-HIFU обязательна термометрия в реальном масштабе времени и контроль распределения энергии в зоне воздействия, потому что температура нагрева не должна превышать 90 °С, чтобы не было закипания межклеточной жидкости и повреждения ткани, пограничной к зоне абляции. Термограммы создаются через каждые 3 секунды во время импульса ФУЗ в виде изображений, окрашенных в соответствии с температурой и наложенных на МРТ изображение обрабатываемой области. Участки, где температура превысила «порог коагуляции» выделяются красным цветом на фоне черно-белого МРТ изображения.

Картирование температуры с помощью МРТ предоставляет врачу пространственно-временную температурную информацию в режиме реального времени, которая может быть использована для мониторинга лечения в процессе абляции [2–4]. Наиболее широко используемым методом MR-картирования является метод химического сдвига частоты протонного резонанса (PRFS). Этот метод основан на температурной зависимости постоянной электронного экранирования ядер водорода в воде. Протонный химический сдвиг является единственным параметром, определяемым исключительно по частоте резонансного сигнала, следовательно, протонный химический сдвиг может быть обнаружен независимо от других параметров, хотя он зависит от pH и присутствия ионов. Температурная зависимость химического сдвига протонов воды является с высокой корреляцией линейной в температурном диапазоне (20–80) °С. Химический сдвиг протонов воды позволяет измерять абсолютную температуру с помощью соответствующего внутреннего эталона.

Информация о температуре, полученная с помощью MR-картирования температуры, может быть использована для оценки объема удаляемой ткани двумя способами. Во-первых, коагуляционный некроз возникает при температурах выше 57 °С, значит любая часть ткани,

которая была нагрета до температуры выше 57 °С, может рассматриваться как некротическая.

Второй часто используемой величиной, отражающей нанесенное тепловое повреждение, является тепловая доза. Тепловая доза связывает температуру ткани и продолжительность подъема температуры нелинейным образом и позволяет оценить количество поврежденной ткани. Тепловая доза выражается в эквивалентных минутах при температуре 43°C (СЕМ43). Предклинические исследования показали, что тепловая доза, необходимая для некроза, составляет от ±50 до 240 СЕМ43 (в зависимости от типа ткани), поэтому 240 СЕМ43 часто используется в качестве предела летальной тепловой дозы при количественном определении площади некротической ткани.

II. ПРОЦЕДУРА ПРОВЕДЕНИЯ MR-HIFU

1. Планирование процедуры

Планирование заключается в очерчивании зоны воздействия на изображении опухоли, выборе «точек-мишеней» для коагуляции и проверке пути прохождения волн ультразвука. На основных точках привязки к анатомическим структурам ставятся координатные метки, позволяющие отслеживать смещения внутренних органов или движения пациента. При необходимости можно выделить несколько зон внутри опухоли, чтобы проводить лечение каждой из выделенных зон с различными параметрами.

2. Нацеливание энергии

После выбора зон воздействия необходимо проверить безопасность прохождения сфокусированного ультразвука через анатомические структуры и установить оптимальную траекторию луча. Местоположение запланированных спотов может интерактивно меняться оператором во время процедуры для полного покрытия выбранной зоны воздействия.

По достижении правильного позиционирования производятся тестовые импульсы HIFU. Эти импульсы имеют низкую мощность и используются только для проверки точности наведения. Температура ткани контролируется по термограммам. Затем генерируется импульс на терапевтическом уровне мощности для того, чтобы проверить, как нагревается ткань. При необходимости производится регулировка мощности импульсов HIFU в зависимости от реакции конкретного участка ткани. Каждые 3 секунды во время импульса HIFU на магнитно-резонансных термограммах показываются все изменения температуры в области воздействия.

3. Процедура лечения

Сама процедура лечения методом MR-HIFU состоит в обработке опухоли последовательными импульсами сфокусированного ультразвука. Системой ведется учет всех температурных воздействий на пациента. После каждого произведенного импульса HIFU объём обработанной ткани, где был нагрев выше «порога коагуляции», отмечается синим цветом.

Так создаётся «дозиметрическая карта» процедуры, позволяющая контролировать правильность выполнения процедуры. В ходе процедуры постоянно отслеживаются основные параметры жизнедеятельности пациента, который находится в непосредственном голосовом контакте с персоналом и держит в руке кнопку экстренной остановки процедуры. Сразу по завершении процедуры проводится контрольное МРТ-сканирование с введением контрастирующего агента, позволяющее визуализировать участки отсутствия поглощения контраста, что указывает на деваскуляризацию и некроз ткани.

Первые клинические применения метода MR-HIFU были реализованы с помощью системы «ExAblate» фирмы INSIGHTEC (Израиль), интегрированной в единый комплекс с магнитно-резонансным томографом фирмы General Electric с индукцией магнитного поля 1,5 Тл для неинвазивной абляции опухолей.

III. МРТ-НАПРАВЛЯЕМАЯ РАДИАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ (MR-XRT)

MR Linac-это первая в мире технология, позволяющая одновременно генерировать магнитно-резонансные изображения и доставлять пучки рентгеновского излучения, что позволяет проводить лучевую терапию в режиме реального времени и доставлять ее более точно и эффективно, что актуально для опухолей, которые меняют свое положение через дыхание, наполнение мочевого пузыря или сокращение кишечника, что помогает уменьшить побочные эффекты для пациента.

МРТ-направляемая радиационная (рентгеновскими лучами) терапия представляет концепцию объединения МРТ-сканера и линейного ускорителя [5]. В качестве базовой модели был выбран линейный ускоритель 6 MB Elekta (Crawley, Великобритания), установленный на кольцевой системе («гентри»), вращающейся вокруг модифицированной 1,5 Тл магнитной системы МРТ Philips Achieva (Best, Нидерланды). Начиная с первоначального проекта, модификации обеих систем были направлены на обеспечение одновременной и беспрепятственной работы МРТ и ускорителя.

В линейном ускорителе магнетрон генерирует радиоволны в СВЧ-диапазоне, которые используются для ускорения электронов. Ускоренные до высоких скоростей электроны сталкиваются с твердой металлической мишенью (обычно вольфрам), производя при столкновении высокоэнергетические рентгеновские лучи. Рентгеновские лучи после фокусировки многолепестковым коллиматором проходят через закрытый канал МРТ-сканера, расположенный в отверстии, расщепленного на две части магнита, и затем попадают в опухоль пациента. Эти высокоэнергетические рентгеновские лучи разрушают раковые клетки, вызывая непоправимое повреждение ДНК клеток.

MR-Linac имеет специализированную конструкцию, которая экранирует радиочастотные волны и магнитные поля, создаваемые отдельными частями установки. Применяемые в МРТ-сканере быстрые импульсные последовательности позволяют сканировать

интересующие области несколько раз за секунду, а также отслеживать анатомическое движение опухолей в процессе облучения, что позволяет оптимизировать дозу радиации и место ее доставки, сохраняя при этом окружающие здоровые ткани.

На сегодняшний день доступность гибридных систем MR-Linac ограничена. Проводятся клинические испытания установки, отрабатываются вопросы оптимизации распределения доз в режиме онлайн. Благодаря постоянному технологическому совершенствованию применяются как передовые лучевые методы, включая интенсивную модулированную лучевую терапию (IMRT), объемную модулированную дуговую терапию (VMAT) или высокодозовую стереотаксическую лучевую терапию тела (SBRT), которые преследуют цель доставки высоких доз к опухоли, уменьшая при этом зону риска облучения окружающих опухоль тканей и органов, так и современные методы МРТ-диагностики, например, технология «Cine MR».

Метод МРТ-направляемой радиационной (рентгеновскими лучами) терапии уже используется для лечения опухолей головного мозга (метастазы, глиомы, анапластические астроцитомы, олигодендроглиомы, глиобластомы, экстрааксиальные опухоли, такие как менингиома, и другие доброкачественные образования, включая аденомы гипофиза и вестибулярные шванномы), шеи (рак ротоглотки), легких (немелкоклеточного рака), молочной железы, желудочно-кишечных опухолей (печени, поджелудочной железы, прямой кишки), опухолей мочеполовой системы (почек, предстательной железы, мочевого пузыря), гинекологических опухолей и различных метастазов.

IV. МРТ-НАПРАВЛЯЕМАЯ ПРОТОННАЯ ТЕРАПИЯ (MR-PT)

Протонная терапия является одним из видов радиационной терапии, которая использует протоны для облучения больной ткани [6]. Протонная терапия, подобно другим видам радиотерапии, воздействует нацеливанием ускоренных ионизирующих частиц (в данном случае, протонов, разогнанных в ускорителе частиц) на облучаемую опухоль. Эти частицы повреждают ДНК клеток, вызывая в конечном случае их гибель. Благодаря сравнительно большой массе, протоны испытывают лишь небольшое поперечное рассеяние в ткани, а разброс длины их пробега очень мал; пучок можно сфокусировать на опухоль, не внося неприемлемых повреждений в окружающие здоровые ткани. Все протоны заданной энергии имеют совершенно определенный пробег; ничтожное их число превышает это расстояние. Более того, практически вся радиационная доза выделяется в ткани на последних миллиметрах пробега частиц; этот максимум называют Брэгговским пиком. Местоположение Брэгговского пика зависит от энергии, до которой были разогнаны частицы в ускорителе, эта энергия в большинстве случаев должна находиться в диапазоне от 70 до 250 мегаэлектронвольт (МэВ). Следовательно, появляется возможность сфокусировать область разрушения клеток протонным пучком в глубине здоровой ткани, окружающей опухоль; ткани, расположенные до

Брэгговского пика получают некоторую незначительную дозу. Ткани, расположенные за Брэгговским пиком, практически не получают ионизационной дозы.

Метод протонной лучевой терапии позволяет прецизионно нацеливаться на опухоль и уничтожить её на любой глубине тела. По этой причине протонная терапия особенно хороша для некоторых видов опухолей, где обычная радиационная терапия наносит неприемлемый ущерб окружающим тканям. Это особенно важно при лечении детей, когда длительное облучение приводит к возникновению вторичных опухолей, возникающих при избыточных радиационных дозах. Из-за меньшей дозовой нагрузки на здоровые ткани протоны создают гораздо меньше побочных радиационных эффектов, чем в обычной радиационной терапии.

Облучение протонами достигло впечатляющего прогресса при терапии многих видов рака, включая рак мозга, рак позвоночника, рак простаты.

Одним из препятствий для широкомасштабного использования протонов для лечения рака является размер и стоимость необходимого циклотронного или синхроциклотронного оборудования. Ряд научно-исследовательских и производственных организаций ведет разработку сравнительно компактной ускорительной системы для облучения пациентов протонами. Как только эта технология будет отлажена, и будут достигнуты дозовые нагрузки в тканях, необходимые для эффективной терапии, возможно значительное увеличение числа установок протонной терапии в мире. После недавнего клинического внедрения МРТ-направляемой рентгеновской лучевой терапии в реальном масштабе времени (MR-XRT), большое внимание обращается на концепцию сочетания МРТ с протонной лучевой терапией, т.е. МРТ-направляемой протонной лучевой терапией (MR-PT) в реальном масштабе времени. Руководство процессом лечения с помощью МРТ для протонной лучевой терапии, как ожидается, поможет значительно улучшить процесс лечения, поскольку протонная терапия имеет целый ряд преимуществ по сравнению с другими лучевыми методами радиационной терапии.

Предварительные исследования по объединению магнитно-резонансной томографии (МРТ) с протонным пучком продемонстрировали, что этот широко используемый метод визуализации может работать при лечении рака пучком частиц. Определенные трудности, возникают из-за поведения протонного пучка: когда электрически заряженные частицы движутся в магнитном поле МРТ-сканера, силы Лоренца отклоняют луч от его прямолинейной траектории. Однако это отклонение можно предвидеть и скорректировать соответствующим образом. С помощью экранирования удалось исключить электромагнитные взаимодействия между МРТ-сканером и оборудованием для протонной терапии.

В настоящее время проводятся исследования по инновационным подходам и технологиям для MR-PT, чтобы индивидуализировать протонную терапию биологически и оптимизировать ее технологически в сторону ее физических пределов. Цель следующей фазы

исследований – создание первого в мире прототипа для МР-управляемой терапии частицами, который будет применим для клинического использования.

Клиника при Гейдельбергском Университете планирует использовать установку «Ray Station» для всего планирования лечения протонной и углеродно-ионной терапией, включая гелий-ионную терапию, начиная с 2020 года.

V. МРТ-УПРАВЛЯЕМАЯ РАДИОЧАСТОТНАЯ ТЕРАПИЯ (MR-RFT)

Лечебная радиочастотная гипертермия - это селективное нагревание пораженных раковыми клетками тканей до высоких температур (42.5° – 45°C) при помощи высокочастотных волн. Для того чтобы нагревание было точным и глубоким, но при этом разрушало только раковые клетки, не нанося вреда близлежащим здоровым тканям, процесс тщательно контролируется. Многочисленные международные исследования доказали, что гипертермия значительно повышает эффективность химиотерапии и лучевой терапии у онкологических пациентов. Гипертермия практически не имеет побочных эффектов.

Радиочастотная (RF) умеренная гипертермия является эффективным адъювантным лечением для нескольких типов рака. Были проведены исследования характеристик РЧ гипертермии с помощью МРТ-совместимого аппликатора гипертермии Ругехаг BSD2000-3D.

Ругехаг BSD2000-3D1, также известный как Sigma Eye, МРТ-совместимый аппликатор имеет эллиптическое поперечное сечение [7]. Аппликатор состоит из 24 дипольных антенн, которые расположены в трех кольцах ("голова", "середина", "ноги") с четырьмя ("сверху", "снизу", "слева" и "справа") парами дипольных антенн на кольцо. Силу и участок нацеливания РЧ сигналов (100МГц) от каждой пары диполей можно изменять независимо друг от друга, что позволяет управлять 3D фокусом РЧ энергии. Воспроизводимо расположенный фантом нагревался мощностью РЧ излучения 1000 Вт в течение 12,4 мин, необходимых для измерения восьми распределений температуры с помощью MRTI. Место нагрева мишени систематически варьировалось между экспериментами. Были проанализированы характеристики формы фокуса, точность рулевого управления, наличие нецелевого нагрева и воспроизводимость.

Чтобы компенсировать разницу в длине пути от антенн до центра аппликатора, к верхней и нижней антеннам через дополнительный кабель добавляется фазовая задержка. Между антеннами и фантомом находился водяной болус, который заполнен деионизированной водой. Это позволило эффективно передавать электромагнитную энергию от антенн к фантому, а также обеспечивало охлаждение поверхности.

МРТ-совместимый аппликатор BSD2000-3D, с фантомом внутри, располагался в широком отверстии магнитной системы GE MR450w 1.5 T MRT-сканера, диаметром 70см. Размеры аппликатора обеспечивали

использование РЧ катушки для всего тела. Смещение поля B_0 МР-сканера во времени, которое может вызвать видимые изменения температуры между сканированиями, корректировалось использованием эталонных трубок, заполненных жиробразным материалом, которые были интегрированы в аппликатор.

Метод сдвига частоты протонного резонанса (PRFS) был использован для расчета распределений температуры нагрева.

Исследования показали, что МРТ-совместимый аппликатор Ругехаг BSD2000-3D обеспечивает надежный и воспроизводимый нагрев. Верхняя граница 95% доверительного интервала пространственной точности рулевого управления составляет 0,9 см, т.е. достаточно для выполнения критерия изменения температуры на 0,2° C из-за ошибок позиционирования [7].

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МРТ-направляемая терапия является новым, интенсивно-развивающимся направлением, в котором высокие диагностические возможности метода МРТ сочетаются с терапевтическим воздействием на организм с помощью других физических методов. МРТ выступает не только как средство диагностики, но и в качестве гида, направляющего лечебное воздействие физических полей разнообразной природы. В этом обзоре рассмотрены методы МР-тераностики, уже нашедшие клиническое применение или находящиеся в стадии подготовки к клиническому апробированию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Hynynen K., Freund R., Chung H., et al. // Radiographics. 1996. Vol. 16. P. 185-195. PMID:10946699.
- [2] Rieke V., Butts P.K. // J. Magn. Resonance Imaging. 2008. Vol. 27. P. 376-390. DOI:10.1002/jmri.21265.
- [3] Keohler M.O., Mougnot C., Quesson B., et al. // Med. Phys. 2009. Vol. 36. N 3521.
- [4] Ishihara Y., Calderon A., Watanabe H., et al. // Magn. Resonance Med. 1995. Vol. 34. P. 814 - 823. DOI:10.1002/mrm.1910340606.
- [5] Raaijmakers B.W., Lagendijk J.J.W., Overweg J., Kok J.G.M., Raaijmakers A.J.E., Kerkhof E.M., van der Put R.W., Meijnsing I., Crijns S.P.M., Benedosso F., van Vulpen M., de Graaff C.H.W., Allen J., Brown K.J. // Phys. Med. Biol. 2009. Vol. 54. P. N229-N237. DOI:10.1088/0031-9155/54/12/N01.
- [6] Allen A.M., Pawlicki T., Lei Dong, Fourkal E., Buyyounouski M., Cengel K., Plataras J., Bucci M.K., Yock T.I., Bonilla L., Price R., Harris E.E., Konski A.A. // Radiotherapy and Oncology. 2012. Vol. 103. N1. P. 8-11. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.02.001.
- [7] Mulder H.T., Curto S., Paulides M.M., Franckena M., G.C. van Rhoon // International Journal of Hyperthermia. 2018. P.1-9. DOI: 10.1080/02656736.2018.1497209.