

## РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЗЫ И ЛПЭ В БИООБЪЕКТАХ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ПРОТОНАМИ

С.Е. Ульяненко<sup>1</sup>, А.А. Лычагин<sup>1</sup>, С.Н. Корякин<sup>1</sup>, А.Е. Чернуха<sup>1</sup>,  
М.В. Трошина<sup>1,2</sup>, И.А. Гулидов<sup>1</sup>, А.Н. Соловьев<sup>1,2</sup>, О.И. Лепилина<sup>1</sup>,  
В.И. Потетня<sup>1</sup>, А.Е. Шемяков<sup>3</sup>, В.Н. Галкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба Минздрава России,  
Москва

<sup>2</sup> Институт физики высоких энергий, Москва

<sup>3</sup> ЗАО "ПРОТОМ", Москва

Представлены результаты исследования распределений дозы и ЛПЭ в биологических объектах при облучении протонами как расчетными методами, так и при экспериментальном моделировании. Верификация дозиметрических данных, полученных с помощью различных приборов и средств, включая радиохромные пленки, показала, что результаты исследования могут быть использованы для оптимизации системы планирования облучения на комплексе "Прометеус".

Ключевые слова: *лучевая терапия, протоны, распределение дозы, ЛПЭ*

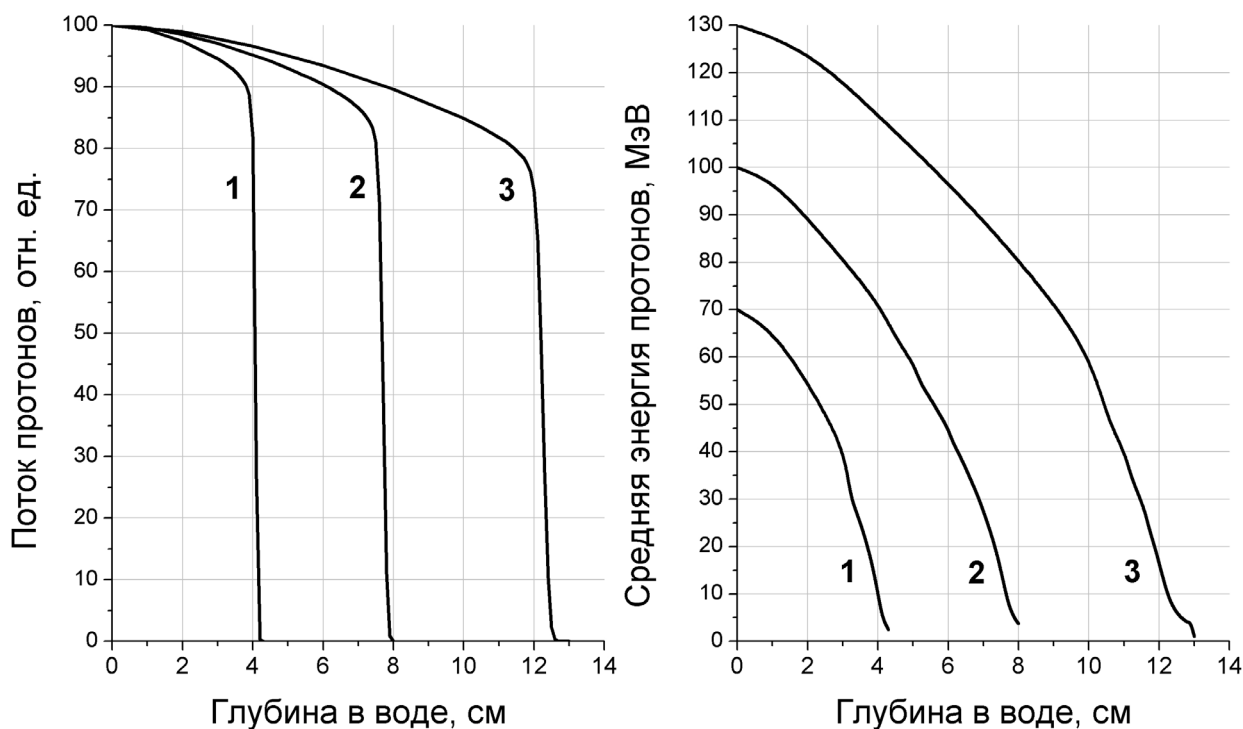
### Введение

Расширяющееся использование протонов в лучевой терапии и начало клинических исследований нового терапевтического комплекса на базе синхротронного ускорителя «Прометеус» актуализируют разработку методов и средств получения детальной физической, дозиметрической и радиобиологической информации о характеристиках пучков протонов разных энергий в разнообразных экспериментальных и клинических условиях. Большой научный и практический интерес представляют данные по изменению поглощенной дозы и качества протонных пучков по мере их проникновения в тканеэквивалентный материал, оценки диапазона изменения ЛПЭ при облучении биологических объектов с нескольких направлений.

Целью настоящей работы является исследование распределения энергии при расчетном и экспериментальном моделировании облучения биологических объектов протонами разной энергии с одного или с нескольких направлений на установке "Прометеус".

### Результаты расчетов энерговыведения протонов разных энергий в воде

Для решения задачи были проведены расчетные исследования с использованием программных комплексов на основе метода Монте-Карло: SRIM-2013, MCNPX 2.6, GEANT4. 10.2.



**Рис. 1.** а – изменение потока; б – изменение средних энергий пучка протонов с разной начальной энергией в водном фантоме: 1 – 70 МэВ, 2 – 100 МэВ, 3 – 130 МэВ

SRIM\_2013 использовали для первичной оценки удельных потерь, дистального и латерального страгглинга и пробегов протонов разных энергий в простой барьерной геометрии из набора слоев различных материалов. Результаты исследований служили основой для выбора начальных энергий протонов при моделировании процессов выделения энергии в фантомах, близких к реальным по геометрическим параметрам и элементному составу.

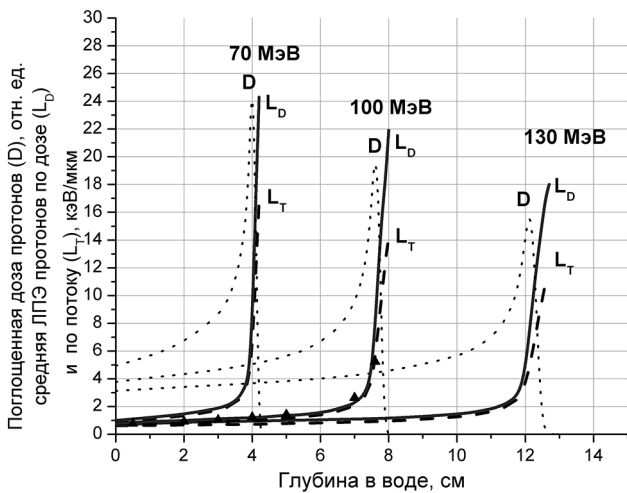
С помощью MCNPX и GEANT4 оценивали дозовые распределения пучков протонов в диапазоне энергий, который соответствует возможностям синхротрона, а также зависимость линейной передачи энергии (ЛПЭ) протонов от их начальной энергии как в рамках стандартных физических моделей (QGSP\_INCLXX, QGSP\_BIC) библиотек GEANT4, так и с использованием оптимально подобранных параметров процессов. Оптимизацию параметров проводили с применением разработанной нами ранее библиотеки NPLibrary [1].

Результаты расчетов анализировали и сравнивали с экспериментальными данными, в том числе с результатами дозиметрического сопровождения радиобиологических экспери-

ментов, полученных с помощью традиционных дозиметров (ионизационные камеры, алмазный детектор) или с использованием радиохромных пленок ЕВТ.

Изменение основных характеристик (потока и энергии) широких плоско-параллельных пучков протонов разных энергий в водном фантоме представлено на рис. 1. Из-за стохастической природы передачи энергии частицы веществу существует разброс протонов по энергии (спектр) в каждой точке по ходу пучка, поэтому на графике приведены усредненные по спектру значения. Обращает на себя внимание незначительное (~10 %) уменьшение потока протонов с энергий 70–130 МэВ с глубиной (рис. 1а). При этом средняя энергия протонов (рис. 1б), монотонно уменьшается. К пику Брэгга протоны приходят со средней энергий порядка 10–15 МэВ, а их энергия за пиком падает до нуля.

Глубинные кривые величин поглощенной дозы  $D$  протонных пучков в тканеэквивалентном материале представлены на рис. 2. Для макродозиметрической характеристики излучения использована величина ЛПЭ, усредненная с весом потока (среднетрековая ЛПЭ  $L_T$ )



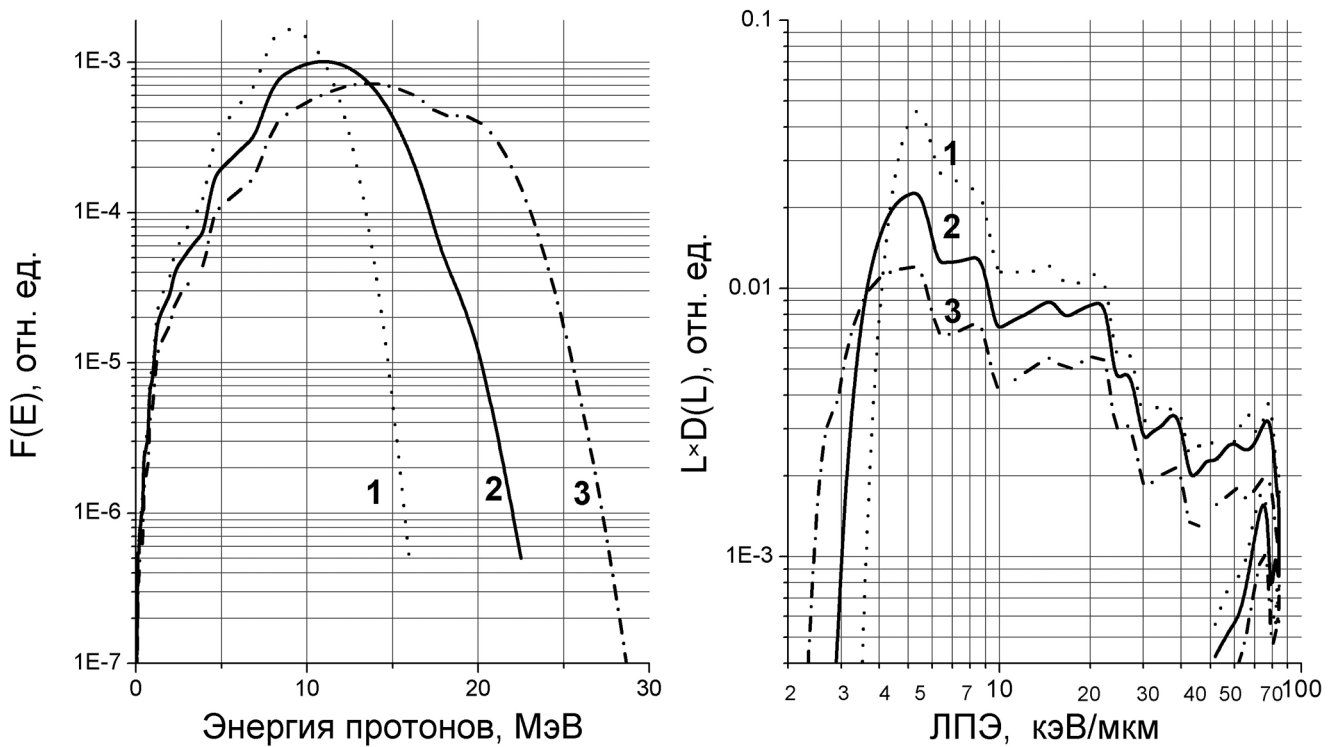
**Рис. 2.** Поглощенная доза и ЛПЭ широких пучков протонов разных энергий в водном фантоме: 1 – 70 МэВ, 2 – 100 МэВ, 3 – 130 МэВ. Сплошные линии – расчет по программ MCNPX, треугольники – расчет по программе GEANT4. D – поглощенная доза,  $L_T$  – среднетрековая ЛПЭ,  $L_D$  – среднедозовая ЛПЭ

или дозы (среднедозовая ЛПЭ LD). Дозовые глубинные кривые представляют собой классические кривые Брэгга, поведение которых хорошо известно [2]: снижение величины дозы в пи-

ке с увеличением энергии протонов сопровождается “уширением” пиков в результате многократного рассеяния и флуктуаций при передаче энергии (рис. 2).

При этом максимальные значения средних в расчетном слое ЛПЭ, взвешенных как по потоку, так и по дозе, уменьшаются с увеличением начальной энергии протонов ( $L_T$ :  $16,8 > 14,2 > 12,1$ ;  $L_D$ :  $24,3 > 21,9 > 18,0$  кэВ/мкм соответственно для 70, 100 и 130 МэВ). В пике Брэгга значения ЛПЭ в 2,6–2,9 раза меньше соответствующих максимальных в конце пробега ( $L_T$ :  $6,3 > 5,5 > 4,6$ ;  $L_D$ :  $8,3 > 7,9 > 6,9$  кэВ/мкм для 70, 100 и 130 МэВ). Следует отметить совпадение результатов расчетов средних ЛПЭ средствами MCNPX и GEANT4. Обращает на себя внимание увеличение расстояния между максимальными значениями поглощенных доз и ЛПЭ с ростом начальной энергии пучка: 2 мм (70 МэВ), 4 мм (100 МэВ) и 6 мм (130 МэВ) (рис. 2).

Основные закономерности поведения средних ЛПЭ в пике Брэгга в зависимости от энергии (глубины проникновения) протонов становятся понятными, благодаря представленным на рис. 3 результатам расчетов спектров энергии частиц и ЛПЭ. Энергетические



**Рис. 3.** Спектры протонов в пике Брэгга: а – энергетический, где  $F(E)$  – поток протонов в пике Брэгга; б – спектр ЛПЭ, где  $L \times D(L)$  – взвешенное распределение дозы по ЛПЭ ( $L, D(L)$  – ЛПЭ). 1 – 70 МэВ, 2 – 100 МэВ, 3 – 130 МэВ

спектры протонов в пике Брэгга показывают, что с увеличением пробега растет разброс частиц по энергии за счет увеличения вклада эффекта страгглинга. Максимальная энергия в спектре увеличивается от  $\approx 15$  до 27 МэВ. Более быстрые протоны, как видно из спектра ЛПЭ и зависимости величины  $dE/dx$  от энергии, имеют меньшие значения ЛПЭ и тем самым снижают среднюю её величину в рассматриваемой точке. Двойной ход кривых в области максимальных значений ЛПЭ протонов связан с тем, что в диапазоне энергий 10–450 кэВ одному значению ЛПЭ соответствуют два значения энергии до и после максимума. Нижние кривые соответствуют протонам с энергией меньше 90–100 кэВ.

### Принципы динамического планирования облучения на медицинском протонном комплексе со сканирующим пучком. Показатель однородности дозы

Оптимизация дозиметрического планирования на протонном комплексе со сканирующим пучком представляет собой итеративный динамический процесс и заключается в следующем. На каждой итерации в объеме опухоли проводится поиск точки с минимальным значением дозы. С учетом ограничений на дозу в окружающих тканях, в окрестность этой точки (кластер минимальной дозы) добавляется вариация дозы – очередной пучок протонов с оцененным числом частиц (весом), распреде-

ленным по Гауссу в двух осях в зависимости от энергии. Энергия и направление пучка зависят от положения кластера минимальной дозы и ракурса (поля) облучения. При этом ось пучка проходит через центр тяжести кластера, рассчитанный с весом квадрата обратной дозы. Важной характеристикой состояния планирования является показатель однородности дозы ( $\min/\max$ ), равный отношению глобального минимума дозы в объекте облучения к глобальному максимуму дозы, которое вычисляется на каждой итерации в процессе планирования [3]. Под состоянием динамического плана [4, 5] в любой момент времени (на любой итерации) понимается вся совокупность вариаций дозы (планируемых пучков), от начального распределения до текущей итерации, т. к. вариация дозы на каждой следующей итерации в процессе планирования зависит от отношения  $\min/\max$  на предыдущей итерации [6].

Завершение планирования происходит по заданному числу итераций или по показателю однородности дозы  $\min/\max$ , близкого к некоторому порогу. На рис. 4 представлен временной ряд показателя однородности, который имеет фрактальный характер. Пороговое значение показателя обозначено пунктирной линией, а близкие к порогу значения  $\min/\max$  (состояния плана) выделены овалом. Ограничения по средней или максимальной дозе в окружающих тканях и зонах риска проверяются на каждой итерации планирования.

Выбор плана по показателю однородности в существующей CUDA архитектуре параллельных вычислений – непростая техническая задача с точки зрения вычислительных ресурсов (в стадии разработки). Тем не менее, опти-

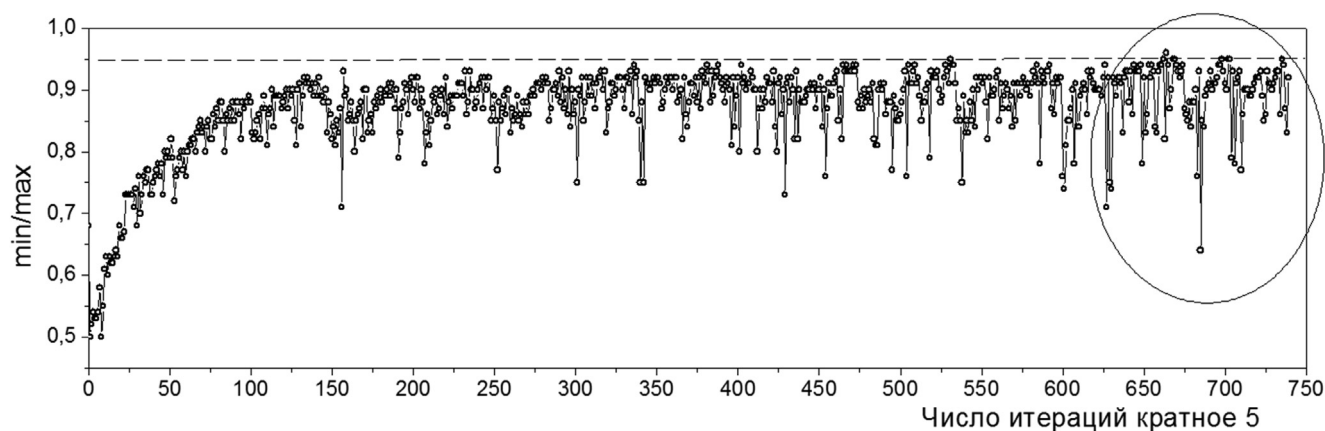


Рис. 4. Временной ряд показателя однородности дозы  $\min/\max$ , рассчитанный через каждые 5 итераций планирования модельного облучения [4, 5]

мальное планирование с показателем однородности дозы по порогу 0,95, при объеме объекта облучения порядка  $50 \text{ см}^3$  занимает от 1,5 до 2 ч.

Измерение фактического показателя однородности дозы проводили с помощью пакета из семи радиохромных пленок ЕВТЗ размером  $40 \times 70 \text{ мм}$ , облучаемых в водном фантоме с 4 направлений при планировании облучения объема  $45 \times 45 \times 25 \text{ мм}$ , центр которого совпадал с геометрическим центром пакета пленок. Показатели однородности дозы, соответствующие распределениям дозы, измеренным каждой пленкой пакета, получились не ниже 0,8.

Пакет пленок, который использовали для измерения показателя однородности дозы, применяли и для визуализации объемного распределения дозы. Достаточно точное воспроизведение геометрических размеров и дозовой нагрузки объекта облучения обеспечивалось точной сборкой пакета пленок, установкой пленок в прорези стенок кассеты, сделанные тонкой фрезой. Восстановление дозы в пространстве между пленками, т. е. заполнение промежуточных гистограмм, составляющих вместе с пленками матрицу значений дозы, при необходимости, осуществляли попиксельно путем линейной интерполяции. В рамках библиотеки ROOT, специально разработанным модулем осуществлялось получение данной матрицы, а также визуализация объемного распределения дозы и связанных с ним распределений по трем осям относительно любой точки.

### **Реконструктивные расчеты изменения ЛПЭ при облучении с нескольких полей**

Облучение биологического объекта сканирующим пучком протонов с нескольких направлений оправдано с точки зрения медицинской практики, поскольку уменьшается дозовая нагрузка на входе пучка и прореализуются ограничения средней и/или максимальной доз в тканях и органах, расположенных в непосредственной близости от мишени. В этом случае, по сравнению с облучением с одного направления пучком с фиксированной энергией, можно отметить следующие факторы/особенности: увеличение размеров полутени в пределах границ дозного профиля; уменьшение диапазона значений ЛПЭ в пределах объема облучения за счет увеличения нижней

и уменьшения верхней границ; небольшое увеличение затрат на планирование облучения с тем же показателем однородности дозы.

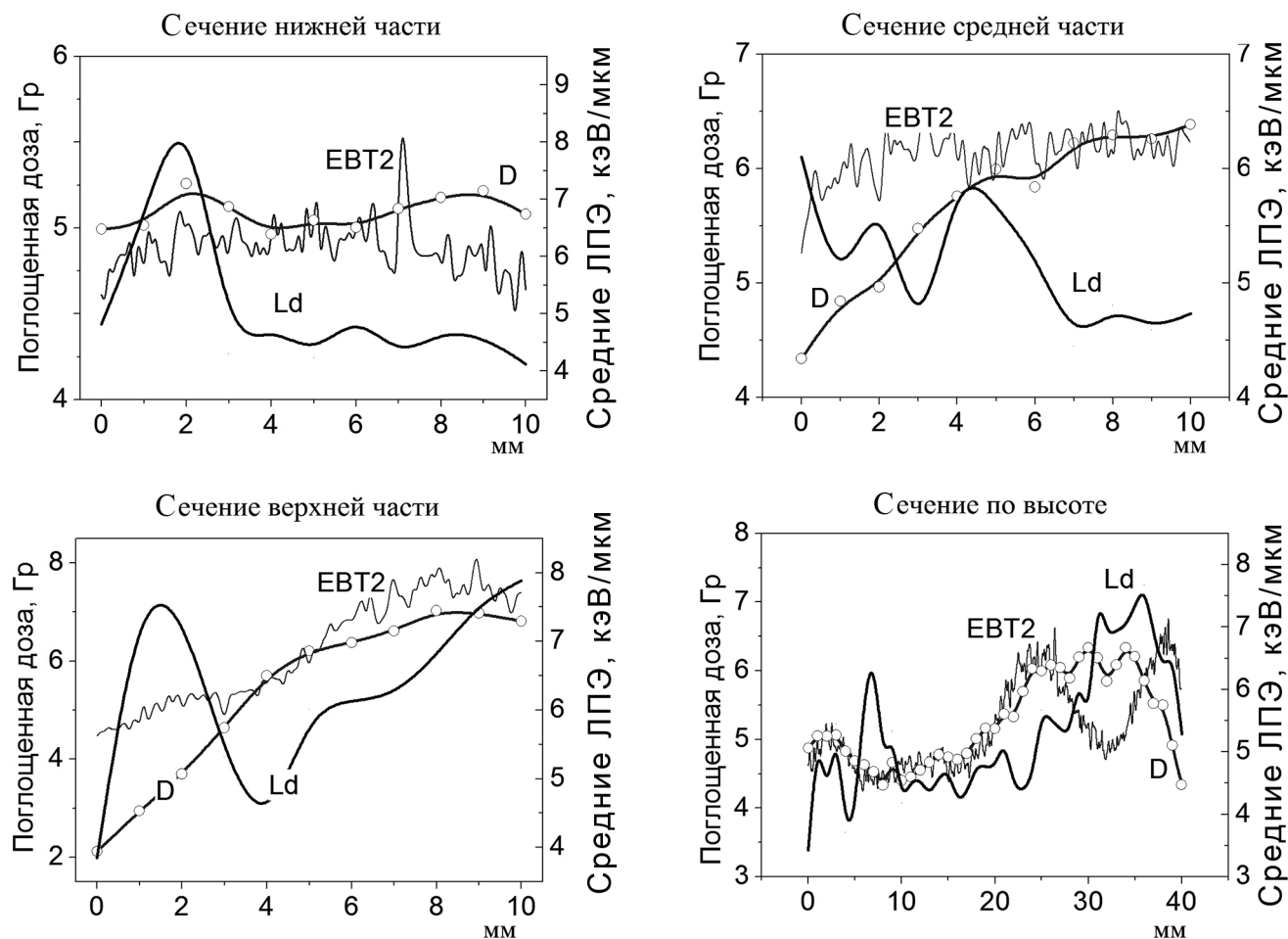
Метод реконструктивных расчетов [6] заключается в точном воспроизведении средствами MCNPX плана облучения, выполненном на установке "Прометеус". При этом объем облучения имел воксельную структуру, не связанную с параметрами КТ-изображения как при планировании. Кроме того, воксельное представление биологического объекта позволяет рассчитывать локальные изменения средних по дозе/спектру значений ЛПЭ [7]. Специально разработанные модули позволяют восстанавливать материальный состав объекта облучения по его томограмме и проводить агрегацию вокселей в более крупные материальные ячейки. Вероятностное моделирование средствами MCNPX системы сканирования и системы позиционирования комплекса "Прометеус" позволяет анализировать вклад любого пучка в различные физические характеристики протонов для выбранной совокупности вокселей.

На рис. 5 представлены результаты MCNPX-реконструкции одного из планов облучения с 4 полей ( $30^\circ$ ,  $90^\circ$ ,  $230^\circ$  и  $320^\circ$ ) суспензии клеток мышиной меланомы В-16 (или клеток китайского хомячка линии V-79), в микропробирке Эппендорфа, расположенной вертикально к плоскости сканирования. Рассчитанные профили поглощенной дозы  $D$  и ЛПЭ, средней по дозе  $L_d$ , измеренные радиохромной пленкой профили поглощенной дозы ЕВТ2 в нулевом направлении, представлены в трех горизонтальных сечениях пробирки (нижнем, среднем, верхнем) и в одном сечении по высоте пробирки.

Значительные, с точки зрения радиобиологии, локальные изменения ЛПЭ находятся в пределах 2–3 мм, а диапазон их значений лежит в пределах 3–9 кэВ/мкм. Точность оценки ЛПЭ примерно 10 %. Наличие незначительных колебаний ЛПЭ в сечениях микропробирки связано с присутствием в объеме облучения пучков, поперечных к профилю ЛПЭ.

### **Заключение**

Расчетные исследования общезначимого характера в водном фантоме широких плоскопараллельных пучков протонов выявили основные физические и дозиметрические закономерности формирования поля излуче-



**Рис. 5.** Профили поглощенной дозы и ЛПЭ при облучении суспензии клеток в микропробирке типа Эппендорф с четырех направлений в указанных сечениях

ния, которые хорошо соответствуют литературным данным.

Реконструктивные расчеты показывают, что наряду с очевидным снижением лучевых нагрузок на здоровую ткань многопольное облучение приводит к локальным изменениям ЛПЭ в очаге поражения, зависящим от конфигурации и веса (потока частиц) пучков. Оцененный диапазон изменения ЛПЭ и размеры локализации изменений являются значительными для радиобиологии и клинической практики, что делает актуальной разработку оптимального планирования с учетом биологического эффекта, т.е. в какой-то степени персонализированного планирования.

Обращает на себя внимание и другое обстоятельство, связанное с методом динамического планирования. Введенный выше показа-

тель однородности дозы в силу точечного определения не имеет практического значения в клинической практике, поскольку является весьма строгим и неоднозначным критерием качества плана облучения – небольшая группа вокселей (например, 10 из 100 000) может “испортить картину”, оставляя при этом неизменной широко используемую интегральную DVH в объеме облучения. Точечное определение показателя однородности наилучшим образом отражает динамику процесса планирования – визуализация временного ряда этого показателя дает возможность интерактивно завершить планирование и даже выбрать несколько планов для последующего анализа с точки зрения медицинской физики. Некоторые разработки в этом направлении уже внедрены в клиническую практику.

Наконец, полученные результаты и опыт предыдущих исследований открывают возможность использования динамического планирования в качестве начального приближения для последующего оптимального планирования путем вариации веса пучка – “доработки” динамического плана, в том числе до неоднородного распределения дозы в объеме облучения (программное обеспечение в стадии разработки).

### Список литературы

1. Solovov A.N., Stepanova U.A., Uliyanenko S.E. et al. Geant4-based framework for hadronic radiotherapy simulations // Intern. J. Comput. Assist. Radiol. Surg. 2015. Vol. 10. Suppl. 1. P. 201–210.
2. Guan F., Peeler Chr., Bronk L. et al. Analysis of the track – and dose-averaged LET and LET spectra in proton therapy using the GEANT4 Monte Carlo code // Med. Phys. 2015. Vol. 42. P. doi: 10.1118/1.4932217.
3. Клеппер Л.Я., Ушкова В.Л., Рыбина Т.В. Оптимизация планов контактного облучения злокачественных опухолей с помощью радиационного комплекса “АГАТ-ВТ” // Мед. физика. 2002. № 4. С. 16–22.
4. Павлов А.Н. Методы анализа сложных сигналов. Уч. пособие. – Саратов, Изд-во “Научная книга”. 2008. 120 с.
5. Любушкин А.А. Фрактальный анализ временных рядов. – Москва. 2006.
6. Постнов Д.Э. Введение в динамику итерированных отображений. – Саратов: Изд-во Саратовского госуниверситета. 2007. 160 с.
7. Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer // Phys. Med. Biol. 2014. Vol. 59. R419–R472, P. 32–41. doi:10.1088/0031-9155/59/22/R419.

### SIMULATION OF DOSE AND LET DISTRIBUTIONS WITHIN BIOLOGICAL OBJECTS IN PROTON FIELDS

S.E. Ulyanenko<sup>1</sup>, A.A. Lychagin<sup>1</sup>, S.N. Koryakin<sup>1</sup>, A.E. Chernukha<sup>1</sup>, M.V. Troshina<sup>1,2</sup>, I.N. Goulidov<sup>1</sup>, A.N. Solovov<sup>1,2</sup>, O.I. Lepilina<sup>1</sup>, V.I. Potetnya<sup>1</sup>, A.E. Shemyakov<sup>3</sup>, V.N. Galkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obnisk, Russia

<sup>2</sup> Institute for High Energy Physics, Moscow, Russia

<sup>3</sup> JSC “PROTOM”, Moscow, Russia

The purpose of this research is to investigate the energy absorption issues by biological objects at proton beams with both mathematical simulations and experimental studies. The practical verification of evaluated dosimetry data obtained with various methods and instruments, including radiochromic films, confirmed that the Russian scanning proton radiation facility “Prometheus” might be used for optimization of radiation treatment planning system of “Prometheus” facility.

Key words: *radioation therapy, protons, dose distribution*

E-mail: [ustev@mail.ru](mailto:ustev@mail.ru)