

# ДОЗИМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДВИЖЕНИЯ МИШЕНИ В ФАНТОМНЫХ ИЗМЕРЕНИЯХ ПРИ ТОЧЕЧНО СКАНИРУЮЩЕМ ПРОТОННОМ ПУЧКЕ

М.А. Белихин<sup>1,2</sup>, А.Е. Шемяков<sup>1</sup>, А.П. Черняев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> АО ПРОТОМ, Протвино,

<sup>2</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

## DOSIMETRIC EVALUATION OF TARGET MOTION EFFECTS IN SPOT-SCANNING PROTON THERAPY: A PHANTOM STUDY

M.A. Belikhin<sup>1,2</sup>, A.E. Shemyakov<sup>1</sup>, A.P. Chernyaev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> JSC Protom, Protvino, Russia

<sup>2</sup> M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

### Реферат

**Цель:** Исследовать внутрифракционные эффекты движения в зависимости от амплитуды и периода движения при однопольном однофракционном и однопольном многофракционном облучении движущейся мишени при протонной терапии с точечным сканированием.

**Материал и методы:** Для моделирования движения с амплитудой 5, 10 и 20 мм и периодом 2, 4 и 8 с использовался динамический фантом собственного производства. Распределение дозы в движущейся мишени измерялось с помощью радиохромных пленок. При перпендикулярном движении пленка фиксировалась и перемещалась перпендикулярно направлению пучка без изменения водозквивалентной толщины (WET – Water Equivalent Thickness). При продольном движении пленка фиксировалась и перемещалась вдоль направления доставки пучка, вызывая изменение WET. Для оценки распределений дозы применялся анализ с использованием гамма-индекса с критериями 3 %/3 мм и 3 %/2 мм.

**Результаты:** При однофракционном облучении изменение периода не приводило к значительной разнице ни по одной из анализируемых метрик ( $p > 0,05$ ), за исключением локальной дозы в пределах планируемого целевого объема ( $p < 0,001$ ). Напротив, изменение размаха движения приводило к значительной разнице во всех метриках ( $p < 0,001$ ), кроме средней дозы в пределах планируемого целевого объема ( $p \approx 0,88$ ) и локальной дозы ( $p \approx 0,47$ ). Перпендикулярное движение вызвало большее снижение гамма-индекса (3 %/3 мм), чем вариации WET (65±5 % против 85±4 %) при размахе движения 20 мм.

**Заключение:** Применение многофракционного облучения позволило компенсировать возникновение “горячих” и “холодных” точки, но не уменьшило размытие дозы. Порог движения варьировался от 7 до 11 мм и зависел от количества фракций, типа движения, критерия гамма-анализа и используемого метода расчета.

**Ключевые слова:** протонная терапия с точечным сканированием, внутрифракционное движение мишени, динамический фантом, дозиметрия, эффекты движения

### Abstract

**Purpose:** To evaluate intrafractional motion effects as a function of peak-to-peak motion and period during single-field, single-fraction and single-field, multifraction irradiation of the moving target in spot-scanning proton therapy.

**Materials and methods:** An in-house dynamic phantom was used to simulate peak-to-peak motion of 5, 10, and 20 mm with periods of 2, 4, and 8 seconds. The dose distribution in the moving target was measured using radiochromic films. During the perpendicular motion, the film was fixed and moved perpendicular to the beam direction without changing the water equivalent thickness (WET). During longitudinal motion, the film was fixed and moved along the beam direction, causing a change in WET. Gamma index analysis was used with criteria of 3 %/3 mm and 3 %/2 mm to analyze the dose distributions.

**Results:** For single-fraction irradiation, varying the period did not result in a significant difference in any of the metrics used ( $p > 0.05$ ), except for the local dose within the planning target volume ( $p < 0.001$ ). In contrast, varying peak-to-peak motion was significant ( $p < 0.001$ ) for all metrics except for the mean planning target volume dose ( $p = 0.88$ ) and the local dose ( $p = 0.47$ ). The perpendicular motion caused a greater decrease in gamma passing rate (3 %/3 mm) than WET variations ( $65 \pm 5$  % vs  $85 \pm 4$  %) at 20 mm peak-to-peak motion.

**Conclusion:** The implementation of multifraction irradiation allowed to reduce hot and cold spots but did not reduce dose blurring. The motion threshold varied from 7 to 11 mm and depended on the number of fractions, the type of motion, the acceptance criteria, and the calculation method used.

**Key words:** spot-scanning proton therapy, intrafractional target motion, dynamic phantom, dosimetry, interplay effect

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

<https://doi.org/10.52775/1810-200X-2024-103-3-9-22>

## Введение

Протонная терапия “карандашным” (точечно сканирующим) пучком потенциально может снижать острую токсичность для нормальных тканей по сравнению с традиционной фотонной радиотерапией при лечении опухолей легких, молочной железы и печени. Однако внутрифракционное движение опухоли [1] приводит к клинически значимым искажениям дозового распределения из-за эффекта размытия, эффекта рассинхронизации и эффекта вариаций водэквивалентной толщины (WET – Water Equivalent Thickness). Эффект размытия вызван перпендикулярным движением мишени относительно направления доставки пучка и проявляется в виде размытия дозы вдоль траектории движения. Эффект рассинхронизации приводит к появлению локальных точек с передозировкой и недостаточной дозировкой (“горячих” и “холодных” точек соответственно) из-за движения мишени относительно траектории движения сканирующего пучка при облучении моноэнергетического слоя. Эффект вариации WET проявляется в виде изменений глубины пика Брэгга при анатомических изменениях WET.

Предыдущие исследования в основном были направлены на изучение эффектов движения с помощью четырехмерных (4D) расчетов, основанных на наборах данных 4D ком-

пьютерной томографии (4DCT) [2–8]. Экспериментальная оценка проводилась с использованием 4D фантомов, радиоохромных пленок и двумерных (2D) детекторов на основе массива ионизационных камер (ИК) [9–11]. Внутрифракционное движение опухоли ограничивает возможности лечения движущихся мишеней на свободном дыхании и не может быть компенсировано простым увеличением отступа вокруг опухоли [2], что требует применения более совершенных методов компенсации движения, рекомендованных в отчете AAPM TG-290 [12]. Порог движения, при котором следует применять методы активной компенсации, варьируется в разных исследованиях от 4 мм [13] до 10 мм [10] и зависит от параметров конкретной системы доставки пучка [3] и количества полей и фракций облучения [6].

В данном исследовании эффекты движения при однополюсной однофракционной и однополюсной многофракционной протонной терапии с точечным сканированием (SSPT – Spot Scanning Proton Therapy) были дозиметрически оценены в зависимости от размаха и периода движения с помощью динамического фантома и радиоохромных пленок. Результаты были использованы для определения порога активной компенсации движения, специфичного для конкретной установки протонной терапии.

## Материал и методы

### Установка для протонной терапии

Данное исследование было выполнено на комплексе протонной терапии “Прометеус” (АО ПРОТОМ, Протвино, Россия), расположенном в городской больнице г. Протвино [14, 15]. Это коммерчески доступная система на основе синхротрона для протонной терапии с модуляцией интенсивности и доставки пучка в режиме точечного сканирования. “Прометеус” содержит систему доставки пучка с горизонтальным пучком без гантри, которая предназначена для лечения пациентов в вертикальном положении [16]. Синхротрон обеспечивает узкий сканирующий пучок с плотностью потока около  $10^9$  протонов за цикл в диапазоне энергий 30–330 МэВ, который подходит как для лечения [17], так и для протонной визуализации [18]. Время переключения энергии варьируется в диапазоне 1,2–1,5 с, типовое время перехода между спотами составляет 5 мс. Размер пучка ( $\sigma$ ) составляет 9,1–1,7 мм для диапазона энергии пучка 40–250 МэВ. Данный синхротрон также был ранее интегрирован в другие коммерчески доступные системы протонной терапии, включая систему протонной терапии Radiance 330 (ProTom International Holding Corporation) [19] и систему протонной терапии P-Cure (P-Cure Ltd., Шилат, Израиль) [20].

### Динамический фантом и дозиметрия

Для моделирования внутрифракционного движения мишени использовался динамический водный фантом собственной разработки [21]. Фантом (рис. 1а) состоял из контейнера, выполненного из оргстекла и наполненного водой, и пластиковой мишени, закрепленной на сервоприводе. Радиохромные пленки EBТЗ (Ashland, США) размером 100×92 мм были установлены в центральную щель мишени (рис. 1) для измерения двумерного распределения дозы. Мишень имела боковые окна для беспрепятственной доставки пучка, так что на пути пучка находилась только вода. Через 24 часа после облучения облученные пленки были отсканированы с помощью сканера Epson V700 (Epson, Токио, Япония) с разрешением 72 точки на дюйм в альбомной ориентации. Изображения пленок были преобразованы в дозовые матрицы с помощью полиномиальной калибровки третьего порядка, выполненной на источнике  $^{60}\text{Co}$  [22] в диапазоне доз 0,1–15,0 Гр с использованием красного цветового канала. Фантом позиционировался в соответствии с предварительно нанесенными на его корпус метками (рис. 1а) с помощью лазерных указателей, интегрированных в процедурный кабинет. Верификация положения также проводилась непосредственно перед облучением с помощью встроенной в комплекс рентгеновской системы.

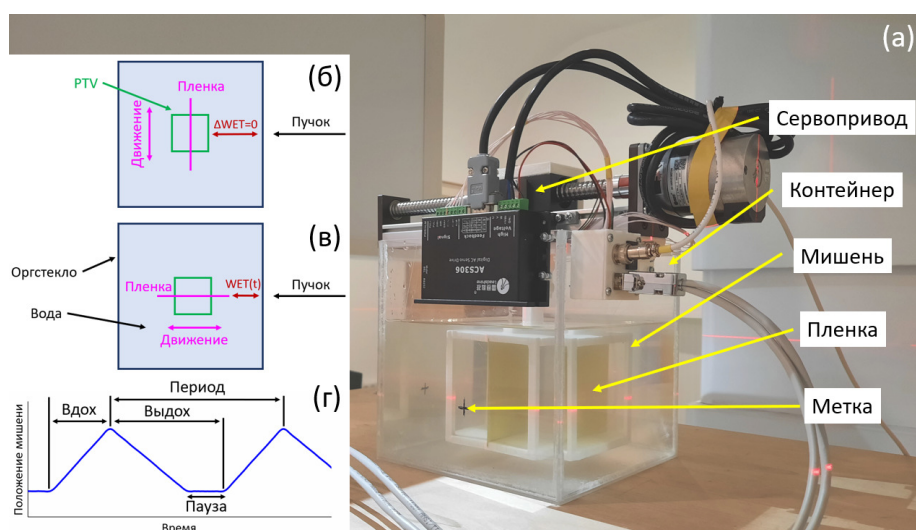


Рис. 1. (а) – установка для моделирования (б) перпендикулярного и (в) продольного движения (вид сверху) с помощью динамического фантома и (г) диаграммы треугольной модели движения

### Модели движения

Фантом производил движение пленки в одном направлении с треугольными паттернами движения (рис. 1г). Эти паттерны обеспечивали регулярное движение мишени с размахом в диапазоне от 5 мм до 20 мм (от пика до пика) и постоянным периодом цикла от 2 с до 8 с. Моделируемое движение мишени было приближено к движению, вызванному дыханием, и включало две фазы: фазу вдоха и фазу выдоха, которая была несколько длиннее, чем фаза вдоха. В частности, фаза выдоха включала два состояния: динамическое состояние, когда мишень двигалась, и паузу, когда мишень была неподвижна. Используемые треугольные паттерны были асимметричны относительно средней линии. Асимметричный паттерн больше похож на паттерн дыхания большинства реальных пациентов и может вносить дозиметрический эффект при многофракционном облучении [11] по сравнению с наиболее часто используемым синусоидальным паттерном. Таким образом, в представленном исследовании было использовано в общей сложности 9 треугольных паттернов движения с различным размахом и периодами движения (размах – период): 5 мм – 2 с, 10 мм – 2 с, 20 мм – 2 с, 5 мм – 4 с, 10 мм – 4 с, 20 мм – 4 с, 5 мм – 8 с, 10 мм – 8 с, 20 мм – 8 с. Фаза выдоха занимала примерно 63 % от всего цикла движения для всех использованных паттернов, а состояние паузы составляло 18–43 % от фазы выдоха для периодов движения 2–8 с.

Кроме того, были реализованы движения мишени двух типов – перпендикулярное и продольное. При перпендикулярном движении (рис. 1б) пленка устанавливалась и перемещалась перпендикулярно направлению доставки пучка, при этом толщина воды между выводным раструбом ускорителя и движущейся пленкой не изменялась. При продольном движении (рис. 1в) пленка устанавливалась и перемещалась вдоль направления луча без перпендикулярных сдвигов, вызывая изменение толщины воды, эквивалентное изменениям WET в реальной анатомии пациента.

### Планирование и облучение

Текущее исследование включало однопольное, однофракционное и однопольное, многофракционное облучения неподвижной и движущейся мишени. Кубический планируемый целевой объем (PTV – Planning Target Volume) размером 5×5×5 см был расположен в

центре фантома (рис. 1б) таким образом, чтобы пленка перемещалась в воде относительно неподвижного PTV. Три плана облучения были рассчитаны с помощью системы планирования лечения (TPS – Treatment Planning System), основанной на методе Монте-Карло и интегрированной в “Прометеус”. В TPS был задан размер вокселя 1×1×1 мм. Во всех рассчитанных планах было 33 моноэнергетических слоя, энергия пучка варьировалась от 101 МэВ до 133 МэВ, а размер пучка ( $\sigma$ ) – от 3,7 мм до 3,1 мм.

Валидация рассчитанных планов проводилась с помощью ИК PinPoint 31022 (PTW, Фрайбург, Германия). Доза измерялась в центральной точке PTV и в 6 точках на расстоянии 2 см от центральной точки в 6 ортогональных направлениях. Расхождение между рассчитанной и измеренной дозой было в пределах 3 % для всех точек. Кроме того, трижды измерялось распределение дозы в неподвижной мишени с помощью пленок EBТЗ, расположенных в перпендикулярной и продольной ориентации относительно выводного раструба системы доставки пучка (рис. 1б и в).

Для однофракционного облучения был рассчитан план с предписанной дозой 1,5 Гр. Облучение движущейся мишени проводилось с использованием всех 9 описанных выше паттернов для перпендикулярного движения и только 3 паттернов для продольного движения: 5 мм – 4 с, 10 мм – 4 с и 20 мм – 4 с. Доставка пучка начиналась случайным образом относительно фазы движения мишени. Для всех используемых паттернов движения измерение распределения дозы с помощью EBТЗ повторялось 3 раза для расчета статистических вариаций. Всего было проведено 36 сеансов однофракционного облучения и измерений. Среднее время исполнения плана составило 1 мин 34 с.

Для многофракционного облучения были рассчитаны два плана с предписанной дозой 15 Гр и с 10 и 30 фракциями. Облучение движущейся мишени проводилось для перпендикулярного и продольного движения с использованием трех паттернов: 5 мм – 4 с, 10 мм – 4 с и 20 мм – 4 с. Сеанс облучения представлял собой множество фракций, которые выполнялись последовательно одна за другой, каждая из которых начиналась случайным образом относительно фазы движения мишени. Распределение дозы измерялось однократно с помощью EBТЗ для каждого используемого паттерна движения. В результате было проведено 12 сеансов

многофракционного облучения и измерений. Среднее время доставки пучка на фракцию составило 1 мин 34 с и 1 мин 1 с для 10-фракционного и 30-фракционного планов соответственно. Общее время сеанса облучения составило примерно 20 мин и 45 мин для 10- и 30-фракционного планов соответственно.

**Анализ данных**

Распределения доз, полученные с помощью пленки ЕВТЗ, были представлены в виде двумерных матриц доз и проанализированы с помощью собственного программного обеспечения, разработанного в LabWindows/CVI (National Instruments, Austin, США). Для количественного анализа были выделены две области интереса (ROI – Region of Interest) (рис. 2). Две ROI имели прямоугольную форму и были ограничены пикселями с координатами (i1;j1), (i1;j2), (i2;j1), (i2;j2), как показано на рис. 2а. ROI<sub>1</sub> имела размер 50×50 мм и соответствовала контуру ПТВ. При перпендикулярной ориентации пленки ROI<sub>2</sub> состояла из двух областей размером 50×15 мм, симметрично примыкающих к ROI<sub>1</sub> с обеих сторон (рис. 2а). При продольной ориентации была выделена только одна область размером 50×15 мм (рис. 2б). ROI<sub>2</sub> использовалась для оценки распределения дозы за пределами ПТВ. Кроме того, один пиксель был выбран случайным образом в пределах ROI<sub>1</sub> для оценки локальных вариаций дозы.

Все распределения дозы, полученные в движущейся мишени, были нормированы на

среднюю дозу в ROI<sub>1</sub> в неподвижной мишени. Для анализа дозовых распределений использовали несколько метрик, включая среднюю дозу (D<sub>m</sub>) в ROI<sub>1</sub> и ROI<sub>2</sub>, неоднородность дозы (IH) в ROI<sub>1</sub> и гамма-индекс (GPR – Gamma Passing Rate). Кроме того, для статистического сравнения распределений доз, полученных при различных паттернах движения, применялся однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с уровнем значимости p<0,05. Неоднородность определяла ухудшение однородности дозы в движущейся мишени (H<sub>mov</sub>) из-за эффектов движения по сравнению с дозой в неподвижной мишени (H<sub>st</sub>) и рассчитывалась по формуле:

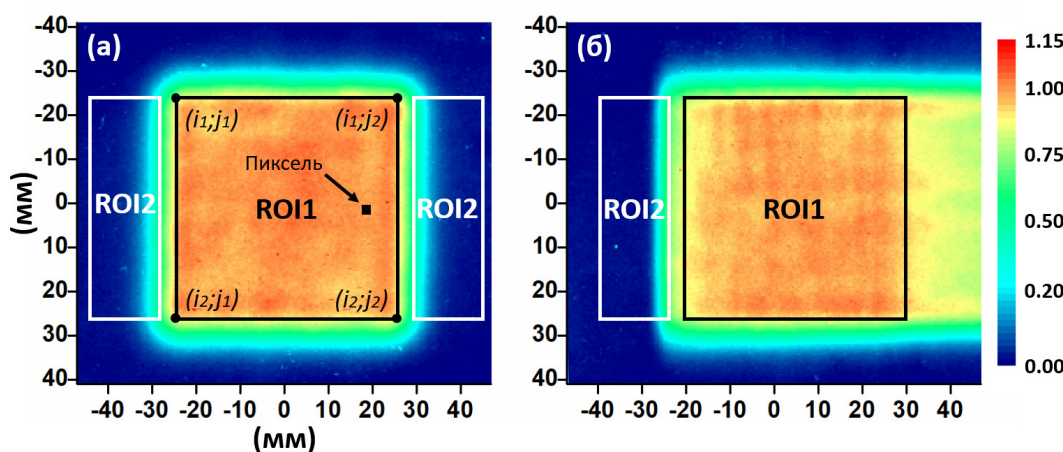
$$IH = H_{st} - H_{mov} \tag{1}$$

Однородность рассчитывалась как среднеквадратичное отклонение (СКО) в распределении дозы на уровне пикселей и выражалась формулой:

$$H_{st}, H_{mov} = 100\% - \frac{1}{D_m} \sqrt{\frac{\sum_{i=i_1, j=j_1}^{i_2, j_2} (D_{ij} - D_m)^2}{(i_2 - i_1)(j_2 - j_1)}} \cdot 100\% \tag{2}$$

где D<sub>ij</sub> – доза в пикселе с координатами (i;j). Данный подход был аналогичен подходу, предложенным ранее Bert C. et al, что позволило напрямую сравнить результаты нашего исследования с исследованием [9].

Анализ с использованием гамма-индекса по двум критериям 3%/3 мм и 3%/2 мм был использован для количественной оценки распределений дозы, измеренных в движущейся



**Рис. 2.** Пример распределения дозы, полученного в неподвижной мишени при двух ориентациях пленки: (а) перпендикулярной (вид со стороны доставки пучка, рис. 1б) и (б) продольной (вид сбоку, рис. 1в). Показаны случайный пиксель и области интереса, которые были расположены аналогичным образом для движущейся мишени. Распределения доз были нормированы на среднюю дозу в ROI<sub>1</sub>. Аббревиатура: (ROI – Region of Interest) – область интереса

мишени. Для обоих критериев локальный гамма-индекс и глобальный гамма-индекс, нормированные на среднюю дозу в  $ROI_1$  в неподвижной мишени, рассчитывались с использованием 10 %-го порога малых дозы (LDT – Low Dose Threshold) относительно средней дозы в  $ROI_1$  в неподвижной мишени. Пороги GPR в 95 % и 90 % использовались для критериев приемлемости 3 %/3 мм и 3 %/2 мм соответственно. Порог 95 % обычно используется в клинической практике, а порог 90 % был выбран на основе пределов действия, рекомендованных в докладе AAPM TG-218 [23].

Помимо статистического разброса всех используемых показателей, рассчитанных на основе многократного облучения, при анализе дозы учитывались неопределенности, связанные с измерением абсолютной дозы с помощью пленок EBТЗ. Эти неопределенности включали эффект насыщения [24], погрешности калибровки, потемнение пленки со временем и ошибки позиционирования пленки в фантоме. Эффект насыщения – это заниженный отклик дозы на пике кривой Брэгга, который может достигать 20 %, если пленка расположена параллельно центральной оси пучка, как сообщается в работе Zhao L. et al [25]. Этот эффект наблюдается на рис. 2б в виде снижения дозы на левой стороне  $ROI_1$ , где доза преимущественно доставлялась на пике Брэгга. В то же время запланированное распределение дозы было более равномерным, что было подтверждено валидацией с помощью ионизационной камеры (ИК), описанной выше. Погрешность калибровки определялась как расхождение между дозой, измеренной ИК во время процедуры калибровки, и дозой, полученной с помощью пленки при пересчете по полиномиальному уравнению. Расхождение составило 3,2 % (стандартное отклонение (СО)) и варьировало от –4,7 % до +6,8 % в диапазоне доз 0,2–15,0 Гр. Погрешности позиционирования пленки были связаны со смещением пленки в слоте мишени и неровными краями нарезанной пленки в ходе нарезки, что вносило незначительную неопределенность в используемые метрики. Несмотря на то, что мишень фантома имела боковой упор, который позволял размещать каждую пленку примерно в одном и том же положении, погрешность позиционирования оценивалась в  $\pm 1$  мм (диапазон). Ошибки позиционирования пленки не могут быть компенсированы процедурами верификации положения, которые применяют-

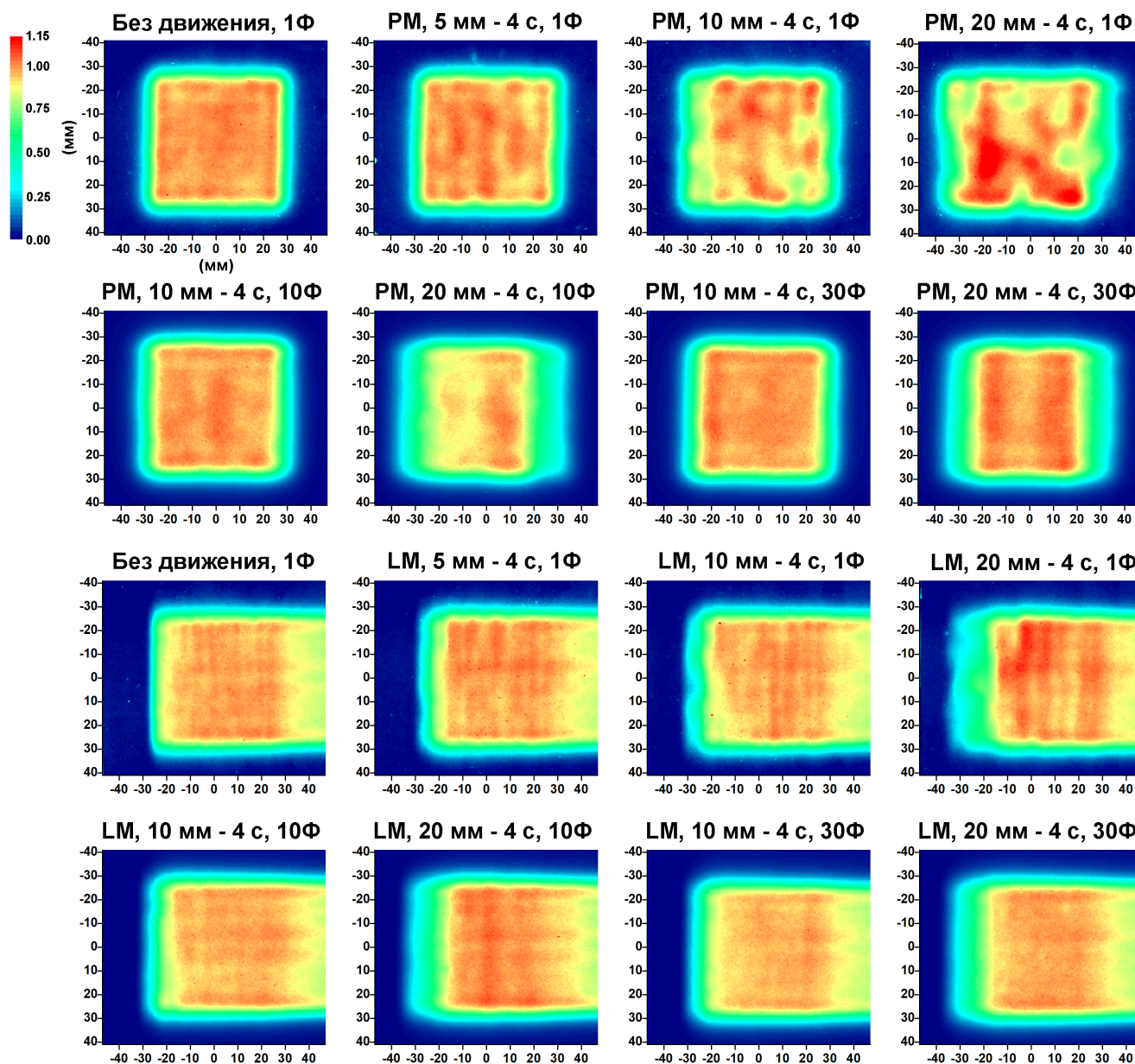
ся к корпусу фантома, а не к пленке, устанавливаемой в мишень.

При анализе гамма-индекса распределения дозы, измеренные с помощью пленки EBТЗ в неподвижной мишени, использовались в качестве эталона для расчета гамма-индекса распределения в движущейся мишени, в то время как чаще всего в качестве эталона используется рассчитанное дозовое распределение [26]. Такой подход позволил провести относительное сравнение распределения дозы в движущейся мишени, искаженного эффектами движения, и запланированного распределения, что уменьшило неопределенность, связанную с измерением абсолютной дозы с помощью пленок EBТЗ. Для расчета статистической вариации в GPR для распределения дозы в неподвижной мишени эти распределения сравнивались между собой.

Экспериментальные данные по однородности и GPR в зависимости от размаха движения мишени были аппроксимированы с помощью квадратичной модели, как было предложено Protik A. et al [8]. По аппроксимированной кривой величина размаха движения, соответствующая порогам GPR и H, была рассчитана, чтобы определить порог движения. Порог GPR был установлен на 95 % и 90 % для критериев 3 %/3 мм и 3 %/2 мм соответственно, а порог H – на 95 %. Порог движения оценивался для перпендикулярного и продольного движения, а также для 1, 10 и 30 фракций облучения.

## Результаты

Полученные распределения дозы представлены в виде цветных карт на рис. 3. Когда движущаяся мишень облучалась одной фракцией, искажение дозы проявлялось в виде “горячих” и “холодных” точек и размытия вдоль направления движения. “Горячие” и “холодные” точки были более ярко выражены при перпендикулярном движении, чем при продольном. В то же время размытие дозы вдоль направления движения наблюдалось при движениях обоих типов. Применение многофракционного облучения позволило в некоторой степени сгладить “горячие” и “холодные” точки, но не уменьшило размытие дозы. При размахе движения в 10 мм многофракционное облучение движущейся мишени обеспечило распределение дозы, визуально сходное с распределением дозы неподвижной мишени.



**Рис. 3.** Примеры распределений дозы в неподвижной мишени и движущейся мишени, облученной 1 фракцией (1Ф), 10 фракциями (10Ф) и 30 фракциями (30Ф) при паттернах движения 5 мм – 4 с, 10 мм – 4 с и 20 мм – 4 с при перпендикулярном (вид со стороны доставки пучка) и продольном движении (вид сбоку, пучок подается справа). Сокращения: (LM – Longitudinal Motion) – продольное движение; (PM – Perpendicular Motion) – перпендикулярное движение

Результаты количественного анализа распределений дозы приведены в табл. 1. Для движущейся мишени изменение периода в диапазоне 2–8 с не привело к статистически значимой разнице ни в одной из используемых метрик ( $p > 0,05$ ), за исключением дозы в случайном пикселе в  $ROI_1$  (рис. 2а) ( $p < 0,001$ ). Напротив, при различной величине размаха движения

наблюдались значительные различия в средней дозе в  $ROI_2$ , неоднородности в  $ROI_1$  и GPR ( $p < 0,001$ ), за исключением средней дозы в  $ROI_1$  ( $p \approx 0,88$ ) и дозы в случайном пикселе внутри  $ROI_1$  ( $p \approx 0,47$ ). Доза в пикселе изменялась бессистемно от  $0,81 \pm 0,03$  (среднее  $\pm$  CO) до  $1,19 \pm 0,05$ . Даже когда период и размах движе-

Таблица 1

Сводка количественных результатов, включая пороги движения (MTGPR) на основе гамма-индекса (GPR – Gamma Passing Rate), для распределений дозы в движущейся мишени, облученной различным количеством фракций (N) при перпендикулярном движении (PM – Perpendicular Motion) и продольном движении (LM – Longitudinal Motion). Все данные выражены как среднее  $\pm$  CO

N	Тип движения	Период, с	Размах движения, мм	$D_m$ в ROI <sub>2</sub>	IH, %	GPR, %				MT <sub>GPR</sub> , мм	
						3%/3 мм		3%/2 мм			
						Глобальный	Локальный	Глобальный	Локальный		
1	Без движения	НД*	НД	1,00 $\pm$ 0,10	0,0 $\pm$ 0,1	99,2 $\pm$ 0,4		98,0 $\pm$ 0,6		НД	
1	PM	2	5	1,11 $\pm$ 0,21	2,1 $\pm$ 0,4	90,2 $\pm$ 2,5	90,1 $\pm$ 2,6	85,5 $\pm$ 2,6	85,2 $\pm$ 2,5	3	
			10	1,44 $\pm$ 0,49	7,9 $\pm$ 2,3	77,3 $\pm$ 5,4	77,1 $\pm$ 5,6	66,3 $\pm$ 7,2	65,5 $\pm$ 7,8		
			20	2,86 $\pm$ 0,48	11,4 $\pm$ 2,9	66,0 $\pm$ 4,1	65,4 $\pm$ 5,3	52,9 $\pm$ 5,3	52,3 $\pm$ 5,2		
		4	5	1,25 $\pm$ 0,30	1,6 $\pm$ 0,4	96,5 $\pm$ 1,6	96,4 $\pm$ 1,7	92,2 $\pm$ 1,8	91,9 $\pm$ 1,9		
			10	1,42 $\pm$ 0,38	5,0 $\pm$ 1,2	87,7 $\pm$ 2,5	87,6 $\pm$ 2,5	75,6 $\pm$ 5,8	74,8 $\pm$ 6,3		
			20	2,69 $\pm$ 1,12	10,1 $\pm$ 2,8	66,0 $\pm$ 5,1	65,8 $\pm$ 5,1	53,9 $\pm$ 4,7	53,3 $\pm$ 4,5		
	8	5	1,03 $\pm$ 0,10	3,2 $\pm$ 0,3	89,2 $\pm$ 1,1	89,0 $\pm$ 1,1	82,9 $\pm$ 1,2	82,6 $\pm$ 1,1			
		10	1,53 $\pm$ 0,20	10,8 $\pm$ 0,9	72,9 $\pm$ 2,7	72,7 $\pm$ 2,8	60,5 $\pm$ 1,8	59,5 $\pm$ 1,5			
		20	2,44 $\pm$ 0,27	13,4 $\pm$ 2,8	65,0 $\pm$ 2,3	64,7 $\pm$ 2,2	51,8 $\pm$ 2,0	51,2 $\pm$ 2,1			
	LM	4	5	1,18 $\pm$ 0,14	0,6 $\pm$ 0,2	98,4 $\pm$ 1,2	97,1 $\pm$ 1,2	95,9 $\pm$ 1,1	93,3 $\pm$ 1,1		8–11
			10	1,52 $\pm$ 0,30	1,8 $\pm$ 1,0	95,2 $\pm$ 2,2	94,3 $\pm$ 2,3	90,2 $\pm$ 3,9	88,2 $\pm$ 3,7		
			20	3,00 $\pm$ 0,80	4,5 $\pm$ 1,2	86,0 $\pm$ 4,1	84,0 $\pm$ 4,2	78,8 $\pm$ 4,2	75,8 $\pm$ 4,4		
10	PM	4	5	1,05 $\pm$ 0,10	0,4 $\pm$ 0,1	98,4	96,1	96,7	92,0	7–11	
			10	1,42 $\pm$ 0,10	1,3 $\pm$ 0,1	98,0	96,0	93,3	89,1		
			20	2,06 $\pm$ 0,12	9,1 $\pm$ 0,1	52,8	51,2	42,5	40,1		
	LM	4	5	0,99 $\pm$ 0,13	0,2 $\pm$ 0,1	98,7	97,1	97,0	94,1		
			10	1,45 $\pm$ 0,14	0,3 $\pm$ 0,2	94,2	92,5	88,0	84,7		
			20	2,76 $\pm$ 0,16	2,7 $\pm$ 0,3	91,7	91,3	87,3	86,1		
30	PM	4	5	1,01 $\pm$ 0,10	0,3 $\pm$ 0,1	96,8	95,5	94,6	92,1	9–11	
			10	1,37 $\pm$ 0,11	0,7 $\pm$ 0,1	97,0	95,5	92,2	88,8		
			20	2,12 $\pm$ 0,12	6,3 $\pm$ 0,1	76,0	74,1	64,2	60,8		
	LM	4	5	0,85 $\pm$ 0,13	0,6 $\pm$ 0,1	97,1	95,1	94,2	90,7		
			10	1,54 $\pm$ 0,14	0,8 $\pm$ 0,2	97,0	95,6	92,6	90,2		
			20	3,14 $\pm$ 0,17	1,1 $\pm$ 0,3	95,8	94,7	91,2	88,9		

\*НД – нет данных

ния оставались постоянными, доза в пикселе варьировала на 19 % в отдельных сеансах облучения движущейся мишени.

И перпендикулярное, и продольное движения приводили к размытию дозы вдоль направления движения, что вызывало увеличение дозы в ROI<sub>2</sub>. При однофракционном облучении доза в ROI<sub>2</sub> в движущейся мишени увеличивалась в 2–3 раза при размахе движения в 20 мм по сравнению с дозой в неподвижной

мишени (табл. 1). Применение многофракционного облучения движущейся мишени не снижало дозу в ROI<sub>2</sub>. Ни 10, ни 30 фракций не оказали существенного влияния ( $p \approx 0,90$ ). В среднем доза в ROI<sub>2</sub> при продольном движении была на 70 % выше, чем при перпендикулярном, хотя статистически значимой разницы в дозе ROI<sub>2</sub> не наблюдалось ни при перпендикулярном, ни при продольном движении ( $p \approx 0,57$ ).

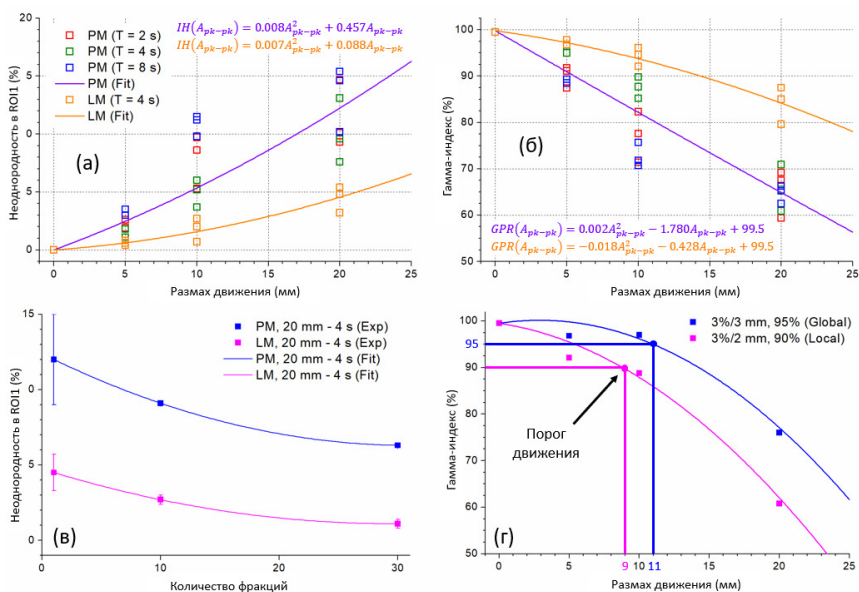


Как перпендикулярное, так и продольное движение вызывало увеличение неоднородности в ROI<sub>1</sub>. При однофракционном облучении неоднородность ROI<sub>1</sub> в движущейся мишени увеличилась до 12±3 % (среднее ± CO) и 4,5±1,2 % (табл. 1, рис. 4а) для 20 мм перпендикулярного и продольного движения, соответственно. Перпендикулярное движение оказывает большее влияние на неоднородность, чем продольное (p≈0,003). Многофракционное облучение с 30 фракциями позволило снизить неоднородность ROI<sub>1</sub> до 6,3±0,1 % (среднее ± CO) и 1,1±0,3 % (табл. 1) для перпендикулярного и продольного движения 20 мм соответственно. Для аппроксимации экспериментальных данных по неоднородности в зависимости от количества фракций была использована квадратичная модель (рис. 4в). Согласие между экспериментальными и аппроксимированными данными было в пределах 0,1 %.

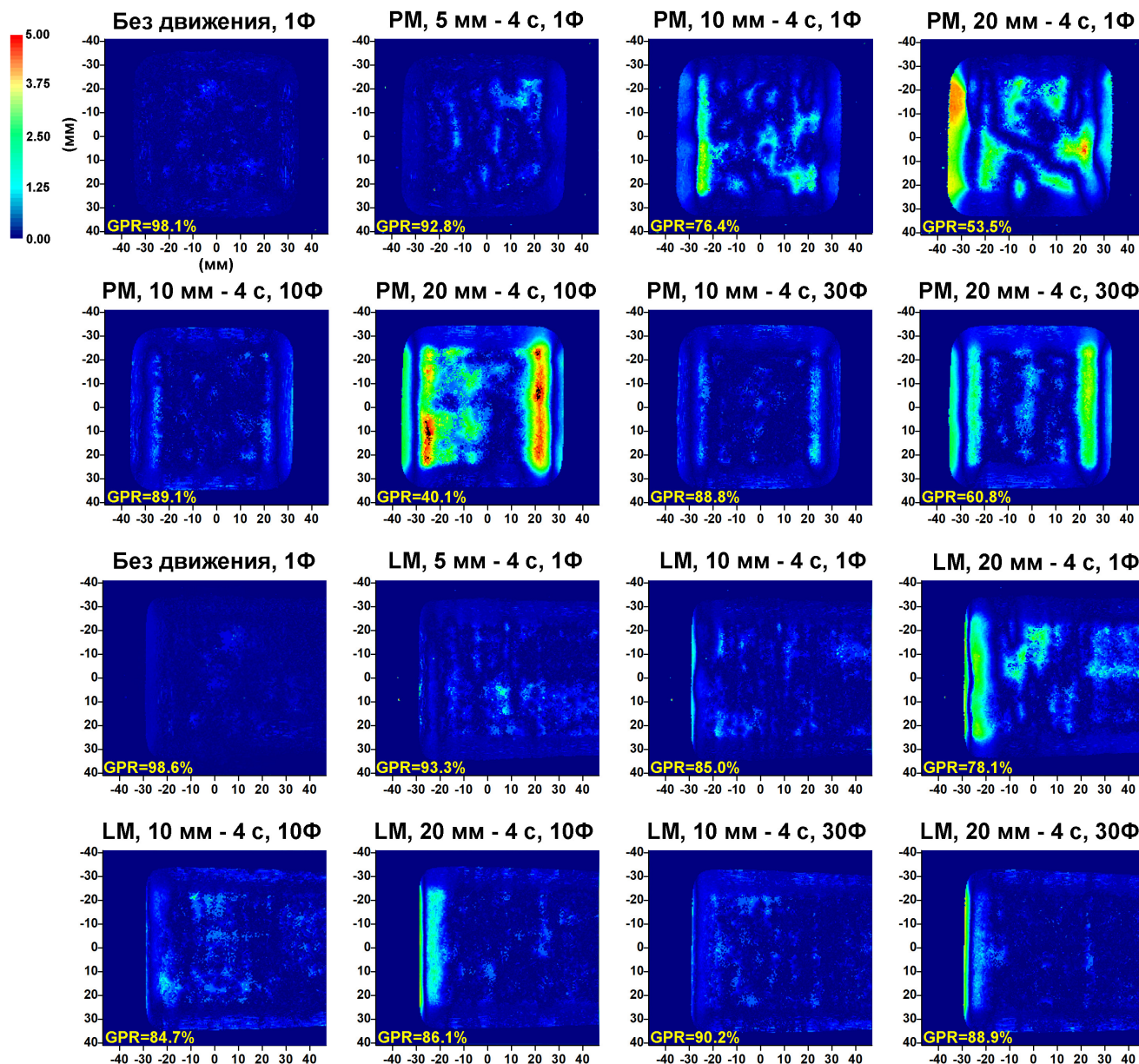
Когда движущаяся мишень облучалась одной фракцией, GPR (3 %/3 мм) снижался в среднем до 65±5 % (среднее ± CO) и 85±4 % (табл. 1, рис. 4б) для перпендикулярного и продольного движения 20 мм от пика до пика

соответственно. Для всех полученных распределений дозы средний локальный GPR оказался на 2 % ниже среднего глобального GPR (p≈0,58), а средний GPR 3 %/3 мм был на 9 % выше среднего GPR 3 %/2 мм (p≈0,001). Многофракционное облучение с 30 фракциями позволило увеличить GPR (3 %/3 мм) до 75,1 % и 95,1 % (табл. 1) для перпендикулярного и продольного движения 20 мм, соответственно. На рис. 5 представлены локальные распределения гамма-индекса для критерия 3 %/2 мм при однофракционном и многофракционном облучениях с различными паттернами движения.

При однофракционном облучении порог для перпендикулярного движения составил 3 мм, независимо от критерия (однородность против 3 %/3 мм против 3 %/2 мм) и метода расчета (глобальный против локального). Напротив, для продольного движения он варьировал от 8 мм (3 %/2 мм, 90 %, локальный) до 11 мм (3 %/3 мм, 95 %, глобальный), в результате чего составил 10±1 мм (среднее ± CO) по всем использованным критериям и методам расчета. При 10-фракционном облучении порог перпендикулярного движения варьировал



**Рис. 4.** (а) – Неоднородность в ROI<sub>1</sub> и (б) – Гамма-индекс в зависимости от размаха перпендикулярного и продольного движения для однофракционного облучения и различных периодов движения (T). (в) – Неоднородность в ROI<sub>1</sub> как функция количества фракций для паттерна движения 20 мм – 4 с. (г) Пример кривых зависимости гамма-индекса от размаха движения для критериев 3 %/3 мм и 3 %/2 мм, использованных для расчета порога перпендикулярного движения при 30-фракционном облучении. На всех графиках экспериментальные значения и данные квадратичной аппроксимации обозначены квадратами и сплошными линиями соответственно. Сокращения: GPR (Gamma Passing Rate) – гамма-индекс; IH (Inhomogeneity) – неоднородность; LM (Longitudinal Motion) – продольное движение; PM (Perpendicular Motion) – перпендикулярное движение; ROI (Region of Interest) – область интереса



**Рис. 5.** Пример распределений локального гамма-индекса с критерием 3 %/2 мм в неподвижной мишени и движущейся мишени, облученной 1 фракцией (1Ф), 10 фракциями (10Ф) и 30 фракциями (30Ф) с паттернами движения 5 мм–4 с, 10 мм–4 с и 20 мм–4 с при перпендикулярном движении (вид со стороны доставки пучка) и продольном движении (вид сбоку, пучок подается справа). Эти распределения гамма-индекса были рассчитаны для распределений дозы, показанных на рис. 3. Черным цветом выделены области со значениями вне диапазона. Сокращения: GPR (Gamma Passing Rate) – гамма-индекс; LM (Longitudinal Motion) – продольное движение; PM (Perpendicular Motion) – перпендикулярное движение

от 9 мм (3 %/2 мм, 90 %, локально) до 11 мм (3 %/3 мм, 95 %, глобально). Для продольного движения он варьировал от 7 мм (3 %/2 мм, 90 %, локально) до 15 мм (однородность) с промежуточным значением 11 мм (3 %/3 мм, 95 %, глобально). При 30-фракционном облуче-

нии порог для перпендикулярного движения (рис. 4г) варьировался от 9 мм (03 %/2 мм, 90 %, локально) до 11 мм (3 %/3 мм, 95 %, глобально) с промежуточным значением 10 мм (однородность). Для продольного движения порог движения превышал 15 мм при всех ис-

пользованных критериях и методах расчета, поэтому рассматривался только порог для перпендикулярного движения. Рассчитанные пороговые диапазоны движения для различных типов движения и количества фракций представлены в табл. 1.

## Обсуждение

Распределение дозы в движущейся мишени оценивалось как функция размаха движения и периода. Величина размаха движения была доминирующим параметром, влияющим на все метрики, используемые для движений обоих типов, за исключением локальной дозы в PTV. Напротив, влияние изменений периода на все метрики, кроме локальной дозы, оказалось незначительным ( $p > 0,05$ ). Локальная доза различалась на 19 % для разных сеансов облучения. Эти данные подтверждают выводы работ [7, 9] о том, что вариации периода и начальной фазы значительно влияют на локальную дозу. Изменения локальной дозы при постоянном периоде и размахе движения, вероятно, были обусловлены рандомизацией начальной фазы облучения и вариациями во временной структуре доставки протонного пучка.

Кроме того, при неизменных периоде и размахе движения локальная доза варьировала в пределах 19 % на разных сеансах облучения, что, по-видимому, связано с рандомизацией начальной фазы облучения и вариациями во временной структуре доставки протонного пучка. Эти соображения также подтверждают выводы работ [7, 9] о том, что вариации периода и начальной фазы существенно влияют на локальную дозу.

Bert C. et al [9] продемонстрировали однородность в пределах 89 % для перпендикулярного движения с размахом 16 мм, в то время как в нашем исследовании однородность составила около 88 % для аналогичного движения. Эти результаты оказались очень близки, несмотря на разницу в системах доставки (точечное и растровое сканирование) и в размерах поля облучения (50×50 мм против 110×110 мм), вероятно, из-за схожего паттерна движения (перпендикулярное движение), методики измерения (пленки EBТЗ) и анализа (среднеквадратичный анализ однородности дозы), а также размера пучка ( $\sigma \approx 3,5$  мм), которые были использованы. В противоположность этому, наш результат отличается от данных Grewal HS et al

[10], которые показали GPR 96,3 % (3 %/3 мм, 10 % LDT) и 94,1 % (3 %/2 мм, 10 % LDT) для однофракционного облучения и при размахе движения 10 мм. В нашем исследовании GPR составил  $79 \pm 8$  % (3 %/3 мм, 10 % LDT) и  $67 \pm 8$  % (3 %/2 мм, 10 % LDT) при аналогичном движении. Разница в результатах может быть обусловлена в первую очередь с большим размером пучка в исследовании [10], чем в нашем ( $\sigma \approx 11,0$  мм против  $\sigma \approx 3,5$  мм).

Protik A. et al [8] исследовали неоднородность как функцию размаха движения в кранио-каудальном направлении путем 4D-моделирования на основе наборов данных 4DCT пациентов с раком легкого. Неоднородность дозы рассчитывалась как стандартное отклонение разности доз, нормированное на среднюю дозу в PTV. Неоднородность составила 8 % при размахе движения 20 мм при PTV в 125 см<sup>3</sup> для комбинации эффектов рассинхронизации, вариаций WET и размытия. В нашем исследовании неоднородность составила 12 % при размахе 20 мм для аналогичного PTV. Прямое сравнение этих результатов затруднено из-за значительных различий в геометрии (упрощенный водный фантом против реалистичной геометрии грудной клетки на основе 4DCT) и моделях движения (только перпендикулярное движение против комбинации трех эффектов движения), параметрах доставки (время переключения энергии, время доставки пятна и т.д.) и размере пучка ( $\sigma \approx 3,1$ –3,7 мм против  $\sigma \approx 2,9$ –5,6 мм). Несмотря на различия между этими исследованиями, неоднородность как функция размаха движения в целом соответствовала квадратичной тенденции в обоих исследованиях, хотя абсолютная неоднородность была разной. Кроме того, в нашем исследовании перпендикулярное движение вносило преобладающий вклад в неоднородность по сравнению с вариациями WET (12,0 % против 4,5 %), что, по-видимому, связано с эффектом рассинхронизации. Это согласуется с результатами исследования [8], в котором было показано, что эффект рассинхронизации вносит большую ошибку в дозу, чем эффект вариаций WET (7 % против 2,6 %).

В текущем исследовании изучалось движение мишени с размахом 5, 10 и 20 мм. Порог движения определялся с помощью квадратичной кривой, построенной на основе экспериментальных данных однородности дозы и GPR как функции размаха движения. Порог движения значительно варьировал от 3 до 15 мм

(табл. 1) в зависимости от количества фракций (однофракционная и многофракционная), типа движения (перпендикулярное движение и вариации WET), критерия (однородность, GPR 3 %/3 мм и GPR 3 %/2 мм) и используемого метода расчета (глобальный гамма-индекс и локальный гамма-индекс). При однофракционном облучении он составил 3 мм, но это значение не имеет клинического значения, поскольку для лечения пациентов всегда используется многопольное многофракционное облучение. Для многофракционного облучения наш порог движения, основанный на GPR, варьировал от 7 до 11 мм для одного поля и 10–30 фракций. Критерий однородности также может быть использован для оценки порога движения. В среднем он дал почти те же значения для перпендикулярного движения, что и критерий, основанный на GPR, – в среднем 10 мм. Однако применимость этого критерия ограничена, поскольку однородность характеризует только дисперсию дозы в области высоких доз, но не характеризует области малых доз за пределами PTV и градиенты. В этом смысле расчет порога движения на основе GPR представляется более предпочтительным. Локальный гамма-индекс позволил получить порог движения на 1–2 мм ниже, чем глобальный гамма-индекс. Это, может быть, связано с тем, что локальный гамма-индекс подчеркивает ошибки в областях с низкой дозой и градиентами дозы, в то время как глобальный гамма-индекс может скрывать эти ошибки [26]. Эффекты движения обычно искажают градиенты дозы и приводят к увеличению дозы в областях с низкой дозой (рис. 5), поэтому локальный гамма-индекс кажется более подходящим для оценки порога движения.

Представленное исследование имеет ряд ограничений. Для моделирования движения мишени использовались упрощенная геометрия и паттерны движения. Эффект рассинхронизации может зависеть от расположения опухоли [6], но использованный динамический водный фантом не позволяет моделировать различные расположения мишени, в отличие от антропоморфных фантомов [27], которые имеют геометрию, схожую с геометрией реального пациента. Кроме того, движения были регулярными, но реальные дыхательные паттерны пациентов часто характеризуются нерегулярностью периода и амплитуды [28]. Этот факт может повлиять на результаты, так как небольшие вариации периода могут привести к большим изменениям локальной дозы [7]. Ис-

пользовалась только одна мишень объемом 125 см<sup>3</sup>, однако реальный размер опухоли варьирует от десятков до сотен см<sup>3</sup> и может влиять на эффекты движения [8]. Взаимосвязь между размером мишени и амплитудой движения также может быть важна для эффекта рассинхронизации [5]. В рассчитанный план входили пучки с энергией от 101 до 133 МэВ и размером ( $\sigma$ ) 3,1–3,5 мм. Однако размер ( $\sigma$ ) пучка, выводимого из синхротрона, варьирует в диапазоне 9,1–1,7 мм для энергии пучка 40–250 МэВ, что может привести к изменению эффекта рассинхронизации в зависимости от глубины опухоли. Распределение дозы измерялось в одном тонком центральном срезе PTV. В то же время искажения могут присутствовать во всем объеме мишени и отличаться для разных изоэнергетических слоев.

Когда мишень перемещалась с вариациями WET, радиохромная пленка располагалась параллельно центральной оси пучка. Поэтому средняя доза в ROI<sub>2</sub>, которая использовалась для оценки дозы за пределами PTV из-за движения мишени, может быть недооценена на 20 % из-за эффекта насыщения [24]. Чтобы минимизировать эту неопределенность, мы провели анализ гамма-индекса, сравнив распределение дозы в движущейся мишени с распределением дозы в неподвижной мишени. Однако при движении мишени пик Брэгга смещался, поэтому области неопределенности из-за эффекта гашения присутствовали не только в дистальном срезе плоскости, как при распределении в неподвижной мишени, но и распространялись вдоль траектории движения, попадая в ROI<sub>1</sub> и ROI<sub>2</sub>. Эта неопределенность не может быть предсказана, поскольку моменты доставки пучка были рандомизированы относительно фазы движения мишени. Этот эффект ограничивает точность даже относительных измерений при изучении влияния вариаций WET с использованием радиохромных пленок. Кроме того, в этом относительном сравнении не учитывалось несоответствие между запланированным распределением и распределением в неподвижной мишени, поэтому полученный порог движения может быть несколько завышен.

## Заключение

Влияние эффектов движения возрастало квадратично с увеличением размаха движения, а вариации периода влияли только на ло-

кальную дозу. Когда движущаяся мишень облучалась одной фракцией, однородность дозы значительно ухудшалась, и доза размывалась вдоль направления движения. Применение многофракционного облучения позволило в некоторой степени сгладить “горячие” и “холодные” точки, но не уменьшило размытие дозы. Порог движения для активной компенсации движения варьировал от 7 до 11 мм и зависел от количества фракций, типа движения, критерия и используемого метода расчета. Описанная методика позволила нам приблизительно оценить порог движения для конкретного установившегося. В будущем необходимо тщательно изучить влияние движения в диапазоне 7–11 мм. Также рекомендуется ввести отдельные пороги движения для разного количества фракций облучения и в зависимости от того, преобладает ли перпендикулярное движение или вариации WET.

### Декларация о конфликте интересов

Авторы заявляют, что у них нет конкурирующих финансовых интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в данной статье.

### Список литературы

1. Kubiak T. Particle therapy of moving targets—the strategies for tumour motion monitoring and moving targets irradiation. *Br J Radiol.* 2016; 89 (1066): 20150275. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150275>.
2. Lambert J, Suchowerska N, McKenzie DR, Jackson M. Intrafractional motion during proton beam scanning. *Phys Med Biol.* 2005; 50 (20): 4853-62.
3. Grassberger C, Dowdell S, Lomax A, et al. Motion interplay as a function of patient parameters and spot size in spot scanning proton therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 86 (2): 380-6.
4. Kang M, Huang S, Solberg TD, et al. A study of the beam-specific interplay effect in proton pencil beam scanning delivery in lung cancer. *Acta Oncol.* 2017; 56 (4): 531-40.
5. Kardar L, Li Y, Li X, et al. Evaluation and mitigation of the interplay effects of intensity modulated proton therapy for lung cancer in a clinical setting. *Pract Radiat Oncol.* 2014; 4 (6): e259-68.
6. Meijers A, Knopf AC, Crijns APG, et al. Evaluation of interplay and organ motion effects by means of 4D dose reconstruction and accumulation. *Radiother Oncol.* 2020; 150: 268-74.
7. Pastor-Serrano O, Habraken S, Lathouwers D, Hoogeman M, Schaart D, Perko Z. How should we model and evaluate breathing interplay effects in IMPT? *Phys Med Biol.* 2021; 66 (23): 235003.
8. Protik A, van Herk M, Witte M, Sonke JJ. The impact of breathing amplitude on dose homogeneity in intensity modulated proton therapy. *Phys Imaging Radiat Oncol.* 2017; 3: 11-6.
9. Bert C, Groezinger SO, Rietzel E. Quantification of interplay effects of scanned particle beams and moving targets. *Phys Med Biol.* 2008; 53 (9): 2253-65.
10. Grewal HS, Ahmad S, Jin H. Dosimetric study of the interplay effect using three-dimensional motion phantom in proton pencil beam scanning treatment of moving thoracic tumours. *J Radiother Pract.* 2023; 22 (e11).
11. Lee E, Perry D, Speth J, Zhang Y, Xiao Z, Mascia A. Measurement-based study on characterizing symmetric and asymmetric respiratory motion interplay effect on target dose distribution in the proton pencil beam scanning. *J Appl Clin Med Phys.* 2020; 21 (4): 59-67.
12. Li H, Dong L, Bert C, et al. AAPM Task Group Report 290: Respiratory motion management for particle therapy. *Med Phys.* 2022; 49 (4).
13. Yoshimura T, Shimizu S, Hashimoto T, et al. Analysis of treatment process time for real-time-image gated-spot-scanning proton-beam therapy (RGPT) system. *J Appl Clin Med Phys.* 2020; 21 (2): 38-49.
14. Pryanichnikov AA, Sokunov VV, Shemyakov AE. Some results of the clinical use of the proton therapy complex “Prometheus”. *Phys Part Nucl Lett.* 2018; 15 (7): 981-5.
15. Balakin VE, Alexandrov VA, Bazhan AI, et al. Status of the proton therapy complex Prometheus. In *Proc. RuPAC'18.* 2018; 135-8.
16. Balakin VE, Belikhin MA, Pryanichnikov AA, Shemyakov AE, Strelnikova NS. Clinical application of new immobilization system in seated position for proton therapy. *KnE Energy.* 2018; 3 (2): 45.
17. Gordon K, Gulidov I, Semenov A, et al. Proton re-irradiation of unresectable recurrent head and neck cancers. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2021; 26 (2): 203-10.
18. Pryanichnikov AA, Chernyaev AP, Belikhin MA, Zhogolev PB, Shemyakov AE, Zavestovskaya

- IN. Optimization of the low-intensity beam extraction mode at the medical synchrotron for application in proton radiography and tomography. *Mosc Univ Phys Bull.* 2022; 77 (4): 657-60.
19. ProTom Interational. Introducing Radiance 330 proton therapy system. URL: <https://protominternational.com/introducing-radiance-330-1>. Last Updated: 1/28/2024.
20. P-Cure Ltd. The Solution. URL: <https://www.p-cure.com>. Last Updated: 1/28/2024.
21. Belikhin MA, Pryanichnikov AA, Chernyaev AP, Shemyakov AE. Nonanthropomorphic dynamic water phantom for spot scanning proton therapy. *Phys At Nucl.* 2022; 85 (9): 1603-7.
22. Borca VC, Pasquino M, Russo G, et al. Dosimetric characterization and use of GAFCHROMIC EBT3 film for IMRT dose verification. *J Appl Clin Med Phys.* 2013; 14 (2): 158-71.
23. Miften M, Olch A, Mihailidis D, et al. Tolerance limits and methodologies for IMRT measurement-based verification QA: Recommendations of AAPM Task Group No. 218. *Med Phys.* 2018; 45 (4): e53-e83.
24. Khachonkham S, Dreindl R, Heilemann G, et al. Characteristic of EBT-XD and EBT3 radiochromic film dosimetry for photon and proton beams. *Phys Med Biol.* 2018; 63 (6): 065007.
25. Zhao L, Das IJ. Gafchromic EBT film dosimetry in proton beams. *Phys Med Biol.* 2010; 55 (10): N291-301.
26. Hussein M, Clark CH, Nisbet A. Challenges in calculation of the gamma index in radiotherapy - Towards good practice. *Phys Med.* 2017; 36: 1-11.
27. Colvill E, Krieger M, Bosshard P, et al. Anthropomorphic phantom for deformable lung and liver CT and MR imaging for radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2020; 65 (7): 07NT02. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab7508>.
28. Mutaf YD, Scicutella CJ, Michalski D, et al. A simulation study of irregular respiratory motion and its dosimetric impact on lung tumors. *Phys Med Biol.* 2011; 56 (3): 845-59. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/3/019>.