

В.А. Климанов^{1,2}, А.С. Самойлов², А.Э. Гаджинов³, Я.А. Пешкин³

ФИЗИКА ПЛАНИРОВАНИЯ ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

1. Федеральный медицинский биофизический центр им А.И. Бурназяна ФМБА России. Москва. E-mail: vaklimanov@mail.ru
2. Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва;
3. Федеральный высокотехнологичный центр медицинской радиологии ФМБА России, Димитровград

В.А. Климанов – проф. НИЯУ МИФИ, в.н.с. ФМБЦ, д.ф.-м.н., проф.;
А.С. Самойлов – генеральный директор, д.м.н., профессор РАН; зам. ген. директора;
А.Э. Гаджинов – врач-радиотерапевт; Я.А. Пешкин – врач-рентгенолог

Реферат

Важнейшим этапом лучевой терапии онкологических заболеваний является планирование лучевого лечения. Этот сложный процесс применительно к протонной терапии предлагается условно разделить на медицинское и физическое планирование. В конвенциональной терапии фотонами и электронами последнее обычно называют дозиметрическим планированием, однако в приложении к протонной лучевой терапии этот этап включает существенно более широкий круг задач, связанных с модификацией и сканированием пучка протонов, расширением спектра и компенсацией пробега, учетом при планировании неопределенностей и конечности пробега протонов, уменьшением вклада в дозу вторичных нейтронов, созданием устойчивых к погрешностям алгоритмов оптимизации дозиметрических планов и, наконец, прецизионным расчетом дозовых распределений. Рассмотрены основные этапы и проблемы физического планирования протонной лучевой терапии. Особое внимание уделяется вопросам формирования расширенной области высокой дозы («расширенный пик Брэгга») с использованием метода рассеяния и сканирования, а также алгоритмам расчета дозовых распределений, создаваемых протонами в системах рассеяния и сканирования пучка. Наиболее подробно рассмотрены разные варианты метода тонкого луча протонов, позволяющие повысить точность расчета дозы и учесть поперечное рассеяние и флуктуации в потерях энергии протонов, особенно в конце пробега (эффект гало), аналитические и численные методы. Проведен анализ основных способов подведения дозы в системах сканирования (PBS), которые разделяются на три основных технологии: однородное сканирование, однородная доза единичного поля (SFUD), однородная доза многопольного облучения (MFUD), часто называемая протонной терапией с модуляцией интенсивности (IMPT). Проанализированы актуальные проблемы учета движения органов при планировании облучения и неопределенности в определении длин пробега и оптимизации планов облучения. В частности, обсуждаются особенности, проблемы и современные подходы к оптимизации дозиметрических планов протонной лучевой терапии. Отмечается, что одно из наиболее перспективных практических решений учета неопределенностей в определении длин пробега протонов при оптимизации заключается во включении в целевую функцию оптимизационного алгоритма возможных погрешностей. Этот прием позволяет гарантировать, что оптимизированный план облучения более надежно защитит от переоблучения нормальные ткани и критические органы, примыкающие к мишени облучения.

Ключевые слова: лучевая терапия, протоны, рассеяние протонов, модуляция пробега, тонкий луч, доза, движение органов, неопределенность пробега, оптимизация планирования

Поступила: 25.12.2018. Принята к публикации: 27.02.2019

Введение

За свою более чем вековую историю лучевая терапия прошла длинный путь от первых, практически «вслепую», попыток лучевого лечения заболеваний человека до одного из наиболее высокотехнологичных и эффективных направлений терапии злокачественных новообразований. В настоящее время она находится на следующем фактически революционном этапе своей эволюции, связанным с развитием и широким внедрением в практику лучевой терапии пучками протонов и ионов.

Лучевая терапия представляет междисциплинарное направление медицины. Она требует непрерывного и четкого взаимодействия клинических физиков с медицинским и инженерно-техническим персоналом. Несомненно, важнейшим этапом является планирование лучевого лечения для каждого конкретного пациента. Этот сложный процесс можно условно разделить на медицинское и физическое планирование. В конвенциональной терапии фотонами и электронами последнее обычно называют дозиметрическим планированием, однако в приложении к протонной лучевой терапии этот этап включает существенно более широкий круг задач, связанных с модификацией и сканированием пучком протонов, расширением спектра и

компенсацией пробега, учетом неопределенностей и конечности пробега протонов, уменьшением вклада в дозу вторичных нейтронов, созданием устойчивых к погрешностям алгоритмов оптимизации дозиметрических планов и, наконец, прецизионным расчетом дозовых распределений. Вместе с тем, основные цели как дозиметрического, так и физического планирования совпадают. Они заключаются в создании предписанной дозы в мишени при непревышении толерантных доз в окружающих нормальных тканях и критических органах, а также в уменьшении интегральной дозы.

В современной протонной лучевой терапии (ПЛТ) системы доставки пучка к мишени делятся на два класса в соответствии с методом расширения пучка: системы с использованием пассивного рассеяния пучка (PSPT) при его прохождении через специальные фольги; системы с использованием динамического электромагнитного сканирования (PBS) узким пучком (тонким лучом) по объему мишени. Соответственно, будем рассматривать проблему физического планирования ПЛТ для двух этих систем отдельно в тех аспектах, которые их отличают друг от друга. Планирование ПЛТ начинается с определения характеристик пучка. По сравнению с фотонной лучевой терапией (ФЛТ) в ПЛТ этих характеристик больше и их в значительной степени при планировании можно модифицировать.

Характеристики пучка протонов

Так как протоны являются заряженными частицами, то поглощенная доза D , создаваемая пучком моноэнергетических протонов в среде, связана с их флюенсом Φ стандартным соотношением:

$$D = \Phi \cdot \left(\frac{s}{\rho} \right)_{med}, \quad (1)$$

где ρ – плотность среды; $(s/\rho)_{med}$ – массовая тормозная способность протонов в среде для данной энергии.

Проводить численные расчеты в системе единиц СИ по формуле (1) неудобно, так как значение дозы нужно определять в [Гр], флюенс в СИ определяется в единицах $[м^{-2}]$, а массовая тормозная способность обычно табулируется в $[МэВ/(г/см^2)]$. Если флюенс выражать в $[Г\text{-протон}/см^2]$ (1 Г-протон = 10^9 протонов) и учесть, что $1 \text{ МэВ} = 0,1602 \times 10^{-12} \text{ Дж}$, то формула (1) преобразуется следующим образом:

$$D = 0,162 \cdot \left(\frac{s}{\rho} \right)_{med}, \text{ Гр} \quad (2)$$

Другой полезный вариант формулы (1) получим, выражая флюенс в терминах плотности тока протонов ($i_p/S = N \cdot e/S = e \cdot \Phi$, здесь S – плотность пучка, а плотность тока – в $[нА/см^2]$). Тогда мощность поглощенной дозы протонов можно оценить по формуле:

$$\dot{D} = \frac{i_p}{S} \left(\frac{s}{\rho} \right)_{med}, \frac{\text{Гр}}{\text{с}}. \quad (3)$$

Если взять плотность тока в водном фантоме равной $0,0055 \text{ нА}/см^2$, а $(s/\rho)_w = 3,0 \text{ МэВ}/(г/см^2)$ (область пика Брэгга для протонов 170 МэВ в воде), то мощность дозы будет равна $\dot{D} = 0,017 \text{ Гр}/с = 1,02 \text{ Гр}/мин$, что является типичным для лучевой терапии. Мишень обычно имеет поперечную к пучку площадь порядка нескольких $см^2$, откуда получаем, что значение тока протонов на входе в насадку (nozzle) облучательной установки, учитывая потери при модуляции пучка, должно быть порядка нА.

Как известно, пучок протонов, выходящий из системы ускорения, является почти моноэнергетическим и имеет малое поперечное сечение. Глубинное дозовое распределение такого пучка состоит из плавного участка с относительно невысокой дозой (плато) и острого пика с высокой дозой в конце пробега протонов, называемого пиком Брэгга (ПБ). В поперечном направлении доза обычно аппроксимируется распределением Гаусса. Для получения однородного распределения высокой дозы по объему мишени применяется суперпозиция многих ПБ с разной интенсивностью и энергией (и, соответственно, локализацией). В результате создается протяженная область высокой дозы, которую принято называть SOBP (spread out Bragg peak). Клиническая модель пучка, используемая при планировании облучения, включает ряд параметров, непосредственно связанных с системой расширения пучка.

Рассеивающие системы

В рассеивающих системах (PSPT) узкий пучок протонов в специальном устройстве, называемом «насадка» (nozzle), проходя через комбинацию фольг из

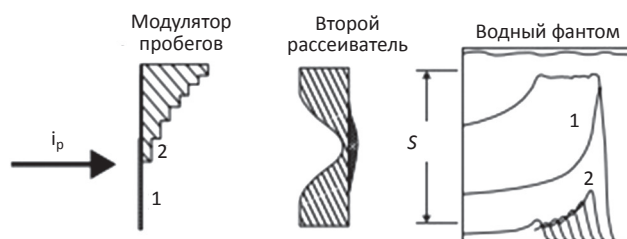


Рис. 1. Схема для иллюстрации модуляции пробегов и суперпозиции пиков Брэгга [2]

тяжелых и легких материалов, вследствие взаимодействия протонов с веществом расширяется на большую площадь и рассеивается так, чтобы создать однородную дозу в пределах поперечной площадки, расположенной на выбранном расстоянии. Из-за рассеяния значительная часть протонов теряется. Коэффициент эффективности при рассеянии на одной фольге равен $\epsilon \approx 0,05$ (95 % протонов теряется) и при рассеянии в сборке из двух фольг $\epsilon \approx 0,45$ [1]. Далее для облучения конкретного пациента пучок коллимируется в соответствии с площадью патологической мишени, его энергетический спектр модифицируется в тормозителе и компенсаторе пробегов таким образом, чтобы локализация наиболее удаленных ПБ соответствовала дальнейшей поверхности объема мишени (рис. 1).

Пусть площадь пучка на входной поверхности облучаемого объекта (например, водного фантома) равна S , модуляция пробегов пока отсутствует и ПБ находится в области мишени. Поперечная площадь ПБ вследствие взаимодействия протонов с веществом будет значительно больше начальной площади пучка. Обозначим отношение площадей пучка в области ПБ f_{BP} . Для типичного ПБ в воде значение f_{BP} , как указывается в работе [2], удивительно слабо зависит от энергии протонов и равно $f_{BP} \approx 3,5$. Пусть теперь происходит модуляция пробегов, что приводит к уменьшению дозы в первом, наиболее дальнем, ПБ, так как теперь доза «размазывается» по объему мишени, и следовательно данный пик облучает мишень только часть времени. Обозначим эту долю времени через коэффициент f_{MOD} . При нулевой модуляции $f_{MOD} = 1$. Учитывая все эффекты, получаем следующую формулу для определения средней мощности дозы за цикл модуляции [2]:

$$\langle \dot{D} \rangle = \epsilon \cdot f_{BP} \cdot f_{MOD} \cdot \frac{i_p}{S} \cdot \left(\frac{s}{\rho} \right)_w, \frac{\text{Гр}}{\text{с}}. \quad (4)$$

На рис. 2 показана зависимость f_{MOD} от относительной модуляции типичного SOBP. Форма кривой, в основном, связана с формой ПБ и слабо зависит от особенностей системы модуляции пробегов, поэтому ее можно использовать для оперативных оценочных расчетов.

Пройдя устройства модификации спектра, пучок попадает в оконечную часть насадки, предназначенной для формирования индивидуального дозового поля для каждого пациента. Эта задача выполняется с помощью как коллиматоров (диафрагм), которые позволяют сформировать поперечное сечение поля конформным

к проекции облучаемой мишени на плоскость, перпендикулярную оси пучка с данного направления, так и болюсов (или компенсаторов пробега), с помощью которых формируется дистальная поверхность дозового поля, конформная к соответствующей поверхности облучаемой мишени с данного направления. В результате формируется дозовое распределение области *SOBP*, характеризуемое рядом параметров (рис. 3). Распределение на рис. 3 нормировано на 100 % для дозового плато. Параметры распределения связываются с глубинами, соответствующими определенным уровням дозы: *d20*, *d80* и *d90* на дальней стороне и с *p90* и *p98* на ближней стороне. Дистальный марджин (зона быстрого уменьшения дозы) определяется расстоянием между *d20* и *d80* и называется дальним спадом дозы. Полезным параметром является также входная доза.

Наиболее значимыми клиническими параметрами считаются пробег пучка (дальность действия) и ширина модуляции *SOBP*. Пробег пучка определяется глубиной проникновения 90 %-го уровня дозы, т.е. *d90*. Ширина модуляции *SOBP* равна обычно ширине дозового плато на уровне 90 %, т.е. расстоянию между *p90* и *d90*.

На рис. 4 показано поперечное распределение дозы в середине плато *SOBP* для пучка с пробегом 13 см в воде и шириной модуляции 5 см. Размер поля определяется аналогично фотонной терапии как расстояние между 50 %-ми уровнями дозы. Для характеристики поперечной пенумбры (область полутени) используются расстояния как 20–80 %, так и 50–95 %.

Абсолютное значение дозы, создаваемой *SOBP*, контролируется мониторной камерой, устанавливаемой дальше по пучку после рассеивателя и модуляторов пробега. *SOBP* пучка протонов, так же как и для фотонов, характеризуется выходным фактором, измеряемым в сГр на мониторную единицу. Различие же состоит в том, что выходной фактор для протонов зависит как от пробега пучка, так и от ширины модуляции.

Системы сканирования тонким лучом

В системах доставки дозы, основанных на использовании метода сканирования (*PBS*) тонким лучом (ТЛ), узкий пучок протонов, транспортируемый через насадку ускорителя, направляется парой ортогонально расположенных отклоняющих магнитных диполей прямо на патологическую мишень в теле пациента без предварительного прохождения через устройства рассеяния и модуляции спектра протонов. Дозовое распределение создается путем локализации ПБ в каждый момент времени в разных точках объема мишени. Облучение объема обычно производится слой за слоем с изменением энергии пучка. Такая технология наиболее подходит для синхротронов, однако в последние годы она применяется и в циклотронах (например, в циклотронах компании IBA) за счет установки дополнительной магнитной системы селекции энергии пучка.

Способы подведения дозы в системах сканирования (*PBS*) можно разделить на три основных технологии: однородное сканирование, однородная доза еди-

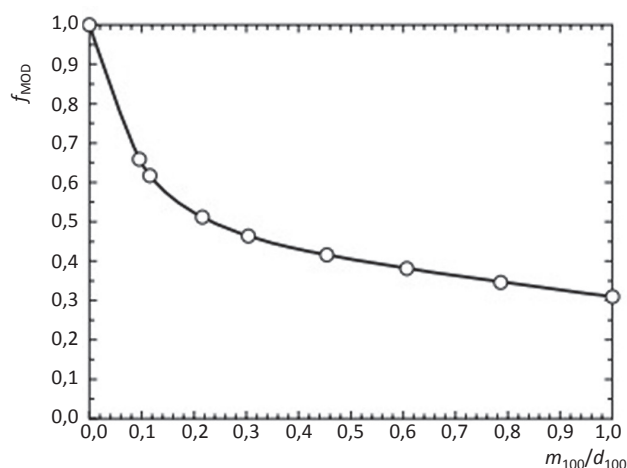


Рис. 2. Зависимость коэффициента относительной модуляции f_{MOD} от отношения m_{100}/d_{100} для типичной системы модуляции пробегов, где d_{100} – глубина дальнего края *SOBP*, m_{100} – расстояние между дальним и ближним краями *SOBP* [2]

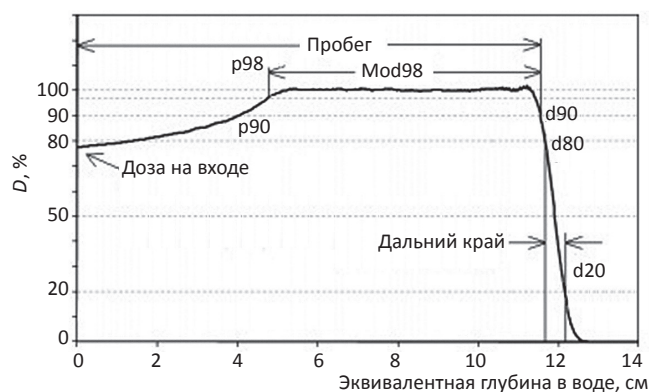


Рис. 3. Спецификация дозового распределения, создаваемого системой рассеяния [3]

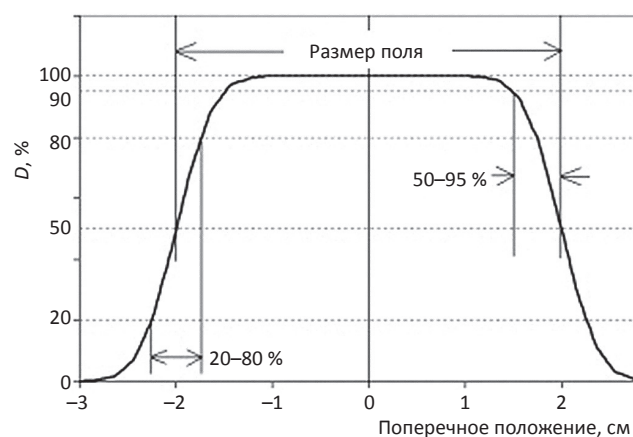


Рис. 4. Спецификация поперечного распределения дозы в воде, создаваемого системой рассеяния [3]

ничного поля (*SFUD*), однородная доза многопольного облучения (*MFUD*), часто называемая протонной терапией с модуляцией интенсивности (*IMPT*).

При однородном сканировании применяется фиксированная схема сканирования с постоянной интенсивностью пучка в пределах каждого слоя. Энергия протонов и относительные интенсивности ТЛ в слое подстраиваются под создание дозового плато в про-

дольном направлении в гомогенной среде. Применяется также коллимация пучка и компенсатор пробега для обеспечения конформности с дальним участком аналогично системе рассеяния. Однако размеры области «размазывания» пучка только немного превышают размеры апертуры коллиматоров, что, соответственно, приводит к уменьшению генерации вторичного излучения. Дозовое распределение при этом во многом похоже на таковое в системе рассеяния за исключением того, что максимальные размеры поля не ограничиваются рассеивающей системой. Фактически пучок здесь характеризуется пробегом и шириной модуляции, а не энергией и интенсивностью каждого ПБ.

В технологии *SFUD* выполняется подстройка под поле облучения как схемы сканирования, так и интенсивности пучка, чтобы в результате каждое поле было однородным в пределах объема мишени. Это требование не является обязательным в технологии *IMPT*, где гомогенность дозы по объему мишени достигается с помощью суперпозиции нескольких полей, которые могут быть и неоднородными. В технологиях *IMPT* система планирования облучения базируется на рассмотрении отдельно каждого ПБ тонкого луча, а не их комбинации, как при однородном сканировании или рассеянии. Поэтому операция модуляции ширины ПБ здесь не применяется. Спецификация клинического пучка в этом случае представляет совокупность ПБ, каждый со своей энергией и поперечной локализацией пика, спроектированной на плоскость изоцентра, а также с числом протонов в единицах Гига-протон. Дозовое распределение отдельного ТЛ является по существу ПБ в продольном направлении и гауссианом в поперечном. Ширина пика связана с «растяжением» по энергии, а дисперсия распределения Гаусса в воздухе на уровне изоцентра определяет размер «пятна» ТЛ.

Наиболее серьезным препятствием для широкого использования метода сканирования ТЛ для всех локализаций опухолей в теле человека является фактор движения органов. Принципиально метод сканирования дает возможность компенсации всех эффектов, связанных с перемещением мишеней, если система планирования способна вовремя адаптироваться к этим перемещениям, а система ускорения достаточно быстра, чтобы оперативно варьировать параметры пучка по сигналам от системы планирования.

Физика планирования облучения в технологии *SFUD*

Наиболее важным шагом в процессе протонной лучевой терапии является планирование облучения, при проведении которого используется разнообразная клиническая и физическая информация. Технология *SFUD* может быть реализована как в системе пассивного рассеяния пучка, так и в системе сканирования ТЛ. Остановимся в основном на первой.

Система пассивного рассеяния

Клиническая информация состоит из данных визуализации, включающих оконтуривание мишени и органов риска (OR), предписания радиационного онколога по дозам, подводимым к *GTV*, *CTV*, дозовые

ограничения на окружающие мишень нормальные ткани и OR, схему фракционирования, неопределенности укладки пациентов, возможное движение органов и др. Физическая информация состоит из данных и ограничений на пучок, возможных направлений облучения, данных дозиметрии, характеристик стола облучения и устройств иммобилизации, параметров полутени, особенностей и возможных погрешностей алгоритма расчета дозы, неопределенностей диагностических данных и др. Все данные вводятся планировщиком в систему планирования облучения (*TPS*), которая предлагает определенный план облучения. В окончательном виде план облучения в ПЛТ включает все данные, необходимые для проведения облучения. Это рекомендуемые данные по пучку, включающие предписываемые значения пробега и ширины модуляции, форму апертуры, форму компенсатора пробега, параметры «размазывания», воздушный зазор, положение изоцентра, дополнительные компенсаторы, угол гантри и ротации стола для каждого поля и др., а также данные по конкретному плану облучения, включающие число пучков, их относительный вес, комбинации пучков в отдельной фракции, возможное использование фотонного облучения. В плане имеется также визуализационная информация, которую используют для точной укладки пациента при облучении.

Главное преимущество ПЛТ связано с большей степенью щажения OR и нормальных тканей, что обусловлено конечным пробегом протонов. С другой стороны, эта особенность протонов создает ряд серьезных проблем. Значительное количество неопределенностей в значениях пробега, рассчитываемых при планировании, и в предписанных значениях отпуска дозы требуют использования безопасных марджингов (фактически краев, окаймлений) как для дальних, так и для ближних участков мишени. Ближний безопасный марджинг может быть шире, чем дальний безопасный марджинг вследствие размытия компенсаторами пробега. Однако дальний безопасный марджинг является более важным, так как дозовое распределение, создаваемое расширением ПБ (*SOBP*) из-за погрешностей значения пробега протонов, может привести к разности от 0 % до 100 % дозы в мишени и в OR. В то же время, неопределенность ширины модуляции приводит к более скромным последствиям.

Неопределенность, применяемая поэтому к определяемому пробегу, обычно берется равной 3,5 % плюс дополнительный миллиметр, т.е.:

$$R = 1,035 \cdot \max(R_i) + 0,1, \quad (5)$$

где R_i – пробег для i -го луча до дальнего края мишени.

Такой же подход применяется к определению ширины модуляции пучка относительно ближнего края мишени, в результате значение ширины модуляции равняется:

$$M = \max(1,035 \cdot R_i - 0,695 \cdot P_i) + 0,2, \quad (6)$$

где P_i – эквивалентная глубина в воде ближнего края объема мишени вдоль каждого луча.

Типичный метод определения толщины компенсатора пробега в зависимости от позиции из *BEV* заключается в трассировании луча к дальнему краю мишени. Толщина компенсатора вдоль каждого луча определяется из выражения:

$$RC_i = \max(R_i) - R_i. \quad (7)$$

Система сканирования тонким лучом

Планирование облучения *SFUD* с помощью сканирования ТЛ (*PBS*) имеет ту же цель, что и в системах *PSPT*: в каждом поле облучения обеспечивается однородная доза по объему мишени с учетом погрешностей укладки и неопределенностей в пробегах. Однако есть несколько заметных отличий, большинство из которых оценивается как преимущества. Основное дозиметрическое преимущество сканирования ТЛ заключается в том, что оно обеспечивает как ближнюю, так и дальнюю конформность для конкретного ТЛ (рис. 5).

Однако точный выбор пробегов и модуляции каждого луча в *PBS* ограничен размером шага между пробегами «энергетических» слоев. Другими словами, без использования компенсатора пробегов дальняя конформность, вероятно, будет немного хуже по сравнению с *PSPT*. Проксимальная конформность также не будет идеальной, но при многопольном облучении предполагается, что оба эффекта будут клинически не очень существенными.

Основным практическим преимуществом метода *PBS* является то, что проектирование и изготовление компенсаторов пробега и апертур, а также их кропотливая настройка для каждого поля уже не требуются или, по крайней мере, потребность в них существенно уменьшена. Это значительно упрощает рабочий процесс и сокращает время между завершением подготовки лечения и первым облучением.

Технология *IMPT*

Во многих отношениях планирование *SFUD* в системах *PBS* подобно планированию в системах с модуляцией интенсивности протонного пучка (*IMPT*). Основное различие заключается в том, что автоматическая оптимизация весов пятен в *SFUD* выполняется на базе ТЛ. При этом однородная доза доставляется к

мишени каждым полем индивидуально. В *IMPT* оптимизация веса пятна выполняется по всем полям параллельно. Каждое отдельное поле может доставлять в мишень существенно неоднородное распределение дозы, но при объединении всех полей создается желаемое (однородное) покрытие мишени назначаемой дозой.

Последние разработки систем сканирования ТЛ перемещают пятно ПБ в плоскости, перпендикулярной геометрической оси насадки (2-мерное сканирование). Объем мишени при этом разделяется на отдельные «энергетические» слои (от максимальных к минимальным энергиям в соответствии с глубиной расположения слоев), и каждый слой облучается отдельно. Так же, как и в *IMRT* для фотонов, в протонной *IMPT* перемещение пятна при облучении разных слоев мишени или с разных направлений реализуется двумя способами: а) дискретное перемещение пятна: облучение → выключение пучка → изменение энергии протонов для облучения другого по глубине слоя мишени или перемещение гантри на другое направление облучения → облучение. Такой способ часто называют *Stop and Shoot*; б) динамическое (или непрерывное) перемещение пятна в растровом или в линейном вариантах без выключения пучка. При растровом динамическом сканировании принципиально может изменяться в зависимости от локализации пятна как скорость сканирования, так и интенсивность пучка (и, возможно, даже энергия протонов) по отдельности или вместе. Конкретные значения этих величин на каждый момент времени в новейших системах дозиметрического планирования ПЛТ определяются специальными оптимизационными модулями.

Алгоритмы расчета дозы

Алгоритмы расчета дозы в ПЛТ удобно разделить на три класса: аналитические алгоритмы, методы тонкого луча и метод Монте-Карло.

Аналитический расчет дозы

Получение аналитического решения для дозового распределения, создаваемого пучком протонов в среде, представляет трудную задачу, и для общего случая решение отсутствует. Для частного случая распространения широкого мононаправленного пучка протонов в одномерной геометрии для гомогенной среды оно было получено Бортфельдом [5]. При решении задачи автор использовал известное эмпирическое соотношение между энергией и пробегом протонов в виде:

$$E(z) = \frac{1}{\alpha^{1/p}} (R_0 - z)^{1/p}, \quad (8)$$

где α и p – эмпирические параметры, зависящие от среды.

Учитывая малость пробегов δ -электронов, образующихся при взаимодействии протонов с веществом, в работе [5] предполагалось, что поглощенная доза равняется потерям энергии протонами в единице массы среды. Кроме того, флуктуации и энергетическое распределение первичных протонов подчиняются гауссовому распределению с дисперсией $\sigma(z)$, зависящей

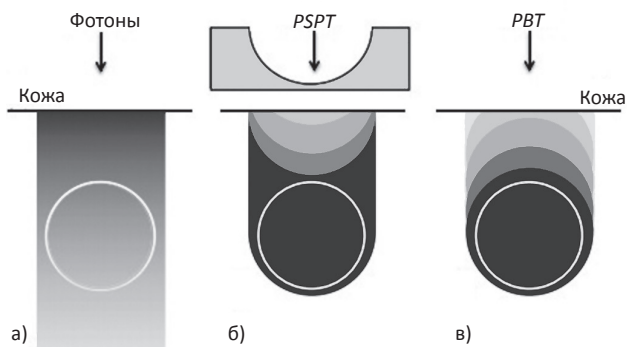


Рис. 5. Схематическая диаграмма, иллюстрирующая поперечную конформность пучка фотонов (а), поперечную и дальнюю конформность протонного пучка с пассивным рассеянием (б) и поперечную, дальнюю и ближнюю конформность технологии *SFUD* на основе сканирования ТЛ (в)

от глубины проникновения протонов. Окончательное выражение для распределения дозы по глубине следующее:

$$D(z) = \Phi_0 \frac{e^{-z^2/4} \sigma^{1/p} \Gamma(1/p)}{\sqrt{2\pi} p \alpha^{1/p} (1 + \beta R_0)} \times \left[\frac{1}{\sigma} Y_{-1/p}(-z) + \left(\frac{\beta}{p} + \gamma \beta \right) Y_{-1/p-1}(-z) \right], \quad (9)$$

где Φ_0 – флюенс пучка протонов, падающих на среду; $V = (R_0 - z)/s$; $\Gamma(x)$ – гамма-функция; $Y_p(x)$ – параболическая цилиндрическая функция [6]; полная дисперсия распределения $\sigma(z)$ определяется из уравнения:

$$\sigma^2 = \sigma_{\text{моно}}^2 + \sigma_{E_0}^2 \left(\frac{dR_0}{dE_0} \right)^2 = \sigma_{\text{моно}}^2 + \sigma_{E_0}^2 A^2 p^2 E_0^{(2p-2)}, \quad (10)$$

где σ_{E_0} – дисперсия начального распределения по энергии первичных протонов.

На рис. 6 приведены результаты расчета дозовых распределений по формуле (9) для двух энергий протонов и разных значений дисперсии. Из рис. 6 видно, что амплитуда и положение ПБ зависят не только от номинальной энергии пучка, но и от дисперсии энергетического распределения первичного пучка и разброса пробегов, т.е. от дисперсии потерь энергии протонами при взаимодействии с веществом (страгглинг).

Аналитическое решение Бортфельда, полученное для одномерной геометрии, не подходит для практических расчетов при планировании в реальной многомерной геометрии тела пациента. Для таких задач предложен полуаналитический 3-мерный алгоритм, развитый в работах [8, 9]. Основное приближение данного подхода заключается в предположении о независимости друг от друга потери энергии и поперечного расширения пучка протонов. Физический базис этого допущения лежит в законах сохранения момента количества движения и энергии. Поперечное расширение пучка вызывается многократным кулоновским рассеянием, происходящим на малые углы при малых потерях энергии. Основные же потери энергии связаны с неупругим рассеянием протонов на электронах, при этом протоны мало отклоняются от своей траектории в силу большой массы по сравнению с электронами. Следовательно, с достаточной для практики точностью 3-мерное распределение дозы можно представить в виде:

$$D(x, y, z) = D(z) \cdot OAR(x, y, z), \quad (11)$$

где x, y – поперечные координаты; z – координата глубины вдоль оси пучка; $D(z)$ – глубинная дозовая кривая для широкого пучка, т.е. в условиях поперечного равновесия протонов; $OAR(x, y, z)$ – член, учитываю-

щий особенности поперечного дозового распределения. При его расчете устройства, модифицирующие поперечную форму пучка, считаются абсолютно черными телами.

Расчетное выражение для определения дозового распределения имеет вид:

$$\frac{D(x, y, z)}{MU} = \sum_{i=1}^N \frac{DD_i(z_{\text{eff}})}{MU} \cdot \omega_i^{\text{SAF}} \cdot \omega_i^{\text{RMW}} \cdot \left(\frac{SSD + z_{\text{eff}}}{SSD + z} \right)^2 \cdot OAR_i \cdot \Gamma_i, \quad (12)$$

где N – число шагов модуляции пробегов; ω_i^{SAF} – весовой фактор, учитывающий рассеяние и ослабление флюенса, ω_i^{RMW} – весовой фактор, учитывающий модуляцию пробегов; OAR – внеосевое отношение; Γ – модификация пучка коллиматорами.

Данный алгоритм позволяет учитывать краевые эффекты и страгглинг пробегов и хорошо согласуется с результатами эксперимента в гомогенной среде. Однако при наличии в среде гетерогенностей, особенно когда они расположены дальше по пучку, этот метод расчета не обеспечивает требуемую в лучевой терапии точность.

Методы тонкого луча

Эти алгоритмы являются сегодня наиболее применяемыми, так как позволяют значительно уменьшить погрешность расчета дозы в гетерогенных многомерных средах. Тонкий луч (ТЛ) по существу представляет математическую абстракцию точечного мононаправленного источника излучения, не имеющую точной и прямой аналогии в физическом мире. Это понятие связывают с пучком бесконечно малого поперечного сечения. С помощью суперпозиции достаточного количества ТЛ моделируется дозовое распределение, создаваемое реальными пучками. Благоприятным обстоятельством служит также то, что многие свойства алгоритма широкого пучка оказываются применимы и к алгоритму ТЛ.

В настоящее время предложено несколько вариантов (алгоритмов) этого метода. Условно их можно подразделить на три группы. К первой группе отнесем алгоритмы, основанные на комбинации дозового распределения, измеренного для широкого пучка протонов, с теорией многократного рассеивания заряженных частиц для определения внеосевого отношения. Первоначально такой подход был предложен для пучков электронов К.Р. Хогстромом с сотрудниками [10] и позже применен к протонам Л. Хонгом [11]. Падающий на тело пациента пучок протонов делится

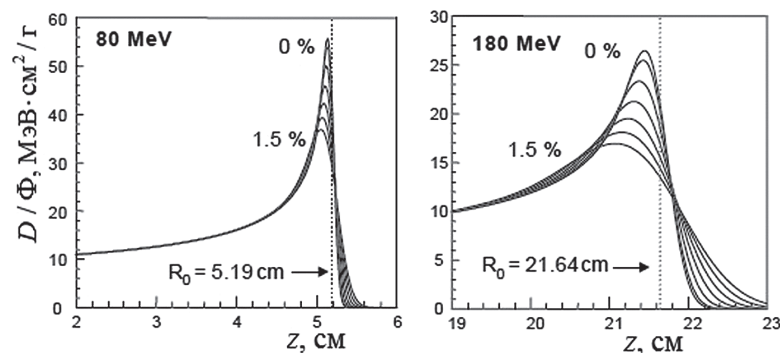


Рис. 6. Зависимость дозы на единицу флюенс от глубины в воде для широких пучков протонов с энергиями 80 и 180 МэВ для различных значений относительной дисперсии от 0 до 1,5 %. Доза на входе для пучка 180 МэВ составляет 5,78 МэВ×см²/г и для пучка 80 МэВ – 9,32 МэВ×см²/г [7]

на множество «подпучков» с малым, но конечным поперечным сечением (приближение к ТЛ), и дозовое распределение для каждого ТЛ определяется как произведение центрально-осевого члена и внеосевого распределения. Конечный результат расчета дозы в точке интереса ($D_p(x, y, z)$) определяется суммированием дозовых распределений от каждого ТЛ:

$$D_p(x, y, z) = \iint dx' dy' S(x', y') PDD(z_{eff}) \left(\frac{SSD + z_{eff}}{SSD + z} \right)^2 \frac{1}{2\pi\sigma_{tot}^2(z)} \exp\left(-\frac{(x' - x)^2 + (y' - y)^2}{2\pi\sigma_{tot}^2(z)}\right), \quad (13)$$

где $S(x', y')$ – относительная интенсивность ТЛ в точке x', y' ; $PDD(z)$ – центрально-осевая процентная доза; SSD – расстояние виртуальный источник – поверхность; z_{eff} – эффективная по воде (радиологическая) глубина точки интереса; σ_{tot}^2 описывает результирующее поперечное распределение (расширение) ТЛ с учетом многократного кулоновского рассеяния в каждом устройстве модификации пучка и в теле пациента.

В дальнейшем появилось много усовершенствований данного метода (например, работы [12–14]), направленных на повышение точности, уменьшение времени расчета, более корректный учет гетерогенностей, краевых эффектов и более удобных для расчета доз по технологии *PBS*. Остановимся более подробно на алгоритме, описанном в работе [14].

Пусть начальное поперечное и угловое расширение пучка равно нулю. В процессе транспорта через среду из-за многократного кулоновского рассеяния (*MCS*) происходит расширение ТЛ протонов и увеличение объема, где происходит взаимодействие протонов с веществом. Для математического описания этого процесса в предположении, что в результате взаимодействия протоны отклоняются от первоначального направления на небольшие углы, можно применить теорию Ферми–Эйджеса [15]. Согласно этой теории, расширение ТЛ в воде зависит от глубины проникновения и подчиняется распределению Гаусса с дисперсией (в см), равной:

$$\overline{x_{MCS}^2}(z) = \sigma_{x,MCS}^2(z) = \int_0^z (z - z')^2 T(z') dz' \text{ см}^2, \quad (14)$$

где $T(z)$ – мощность рассеяния. Для ее определения широко применяют аппроксимационную формулу Хайгланда. В этом случае формула (14) после интегрирования имеет вид:

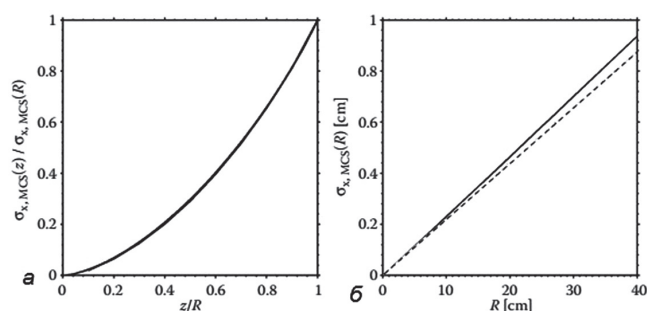


Рис. 7. Нормированная зависимость дисперсии распределения Гаусса расширения ТЛ протонов в воде от относительной глубины (а) и сравнение расчета дисперсии по формуле (15) (—) и (14) (---) [14]

$$\sigma_{x,MCS}^2(z) = \left[1 + \frac{1}{9} \log_{10} \left(\frac{z}{L_R} \right) \right]^2 \times \left[\int_0^z \left(\frac{14.1 \text{ MeV}}{pv} \times (z - z') \right)^2 \frac{1}{L_R} dz' \right], \quad (15)$$

где pv – произведение момента и скорости протонов.

Результат расчета по формуле (15) в нормированном виде представлен на рис. 7. Отметим, что полученные данные не зависят от R в интервале от 0,1 до 40 см. На этом же рис. 7 сравниваются результаты расчетов по формулам (14) и (15), расхождение между ними возрастает с увеличением R , но не превышает 7 %.

Обобщение алгоритма на гетерогенные среды производится через представление конкретной среды в виде водозэквивалентной среды с соответствующим масштабированием глубины вдоль ТЛ и использованием значения радиационной длины для воды.

Дозовое распределение снаружи центральной гауссовой области, создаваемое упругим рассеянием на большие углы и вторичными частицами, принято называть «гало». Это явление приводит к расширению «хвостов» пространственного и углового распределений ТЛ. В случае однородных полей, создаваемых при *PSPT* или при однородном сканировании, данный эффект косвенно включается, так как здесь существует равновесное поперечное распределение дозы. Однако для неомогенных полей, часто имеющих место при технологии *PBS*, гало узких пучков нельзя игнорировать при расчете абсолютной дозы, так как это может приводить к погрешности ~5 %.

Пространственное распределение гало характеризуется существенно более широким радиальным распределением. На рис. 8 показан эффект возрастания дозы, измеренной на оси пучка, с увеличением размера квадратного поля на двух глубинах в воде для пробега 25 см. Из рис. 8 видно, что эффект простирается на дистанцию до 7 см, т.е. до размеров квадратного поля до 15 см.

Эффект гало можно аппроксимировать дополнительным гауссианом ТЛ с относительной фракцией (весом) f_H . Этот вес является медленно меняющейся функцией глубины и пробега. Аппроксимационная формула для f_H , согласно [14], имеет вид:

$$1 - f_H(R, d) = \frac{D_\infty^M(R, d)}{D_\infty^T(R, d)} = a_0(R) + a_1(R)t + a_2(R)t^2, \quad (16)$$

где $t = d/R$; $D_\infty^M(R, d)$ – компонент дозы, создаваемый многократным кулоновским рассеянием и проинте-

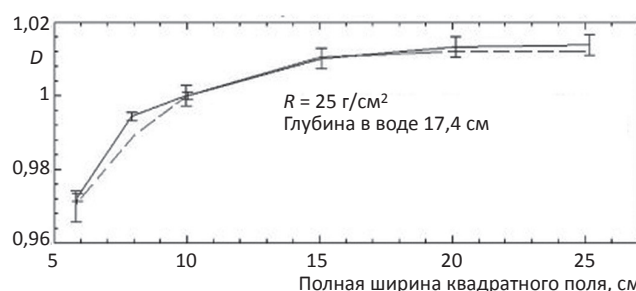


Рис. 8. Зависимость дозы на оси квадратного моноэнергетического пучка протонов от размера поля при однородном падающем флюенсе протонов (эффект гало). Обозначения: — – кривая, проведенная через экспериментальные данные (|); ---- – результаты расчета по формулам (16) и (17)

гированный в поперечном направлении по бесконечно широкому полю; $D_{\infty}^T(R, d)$ – то же самое для полной измеренной глубинной дозы. Коэффициенты a_i , в свою очередь, параметризуются формулой [14]:

$$a_i(R) = b_{0,i} + b_{1,i}R + b_{2,i}R^2, \quad (17)$$

где $b_{k,i}$ – параметры аппроксимации, приведенные в табл. 1.

Таблица 1

Значения параметров аппроксимации для коэффициентов a_i расчета фракции f_H в уравнении (16), полученные для пучка протонов в работе [14]

	a_0	a_1	a_2
$b_{0,i}$	1,002	2,128e-03	-2,549
$b_{1,i}$	-5,900e-04	-2,044e-02	2,125
$b_{2,i}$	0	3,178e-04	-3,788

Параметризация позволяет выполнить декомпозицию измеренного первоначального пикового значения глубинной дозы на «упругие» и «неупругие» вклады в дозу в зависимости от энергии протонов и глубины измерения в воде.

Пример декомпозиции зависимости фракции f_H от параметров, полученных в работе [14], приведен на рис. 9.

Отметим, что форма пространственного распределения гало достаточно неизменна по глубине и может аппроксимироваться распределением Гаусса. Выражение для определения дисперсии, полученное в [14], имеет вид:

$$s(R) = 6,50 - 0,34R + 0,0078R^2. \quad (18)$$

И наконец, дозу в точке интереса p в теле пациента, создаваемую ТЛ протонов, можно рассчитать по формуле:

$$D(p) = \frac{W}{2\pi\sigma^2} \exp\left(-\frac{r_p^2}{2\sigma^2}\right) \cdot D_{\infty}(p_p), \quad (19)$$

где W – дозиметрический «вес» ТЛ, пропорциональный числу протонов в ТЛ; σ – полная дисперсия ТЛ на глубине d_p ; r_p – кратчайшее расстояние от точки p до оси ТЛ; S_w^M – отношение тормозных способностей среды в точке p и в воде; $\rho_p = \rho_w \int_0^{z_p} S_w^M(t) dt$ – водозэквивалентная глубина вдоль оси ТЛ до проекции точки p на ось ТЛ; D_{∞} – доза от бесконечно широкого пучка протонов.

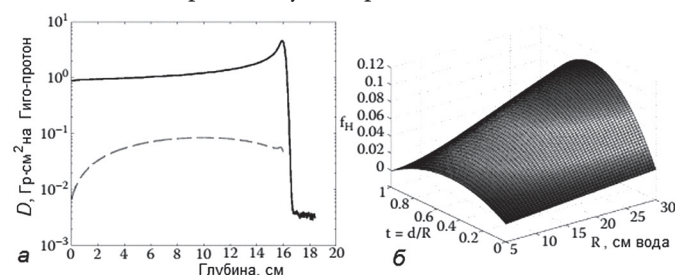


Рис. 9. Глубинное распределение отдельных компонентов дозы в воде (а) и зависимость фракции f_H от параметров (б) для пучка протонов с пробегом в воде $R = 16$ см. Обозначения: — – компонент многократного рассеяния протонов; --- – компонент гало вторичных рассеянных протонов [14]

Формулу (19) также возможно применить для расчета отдельных компонентов дозы, в том числе и для дозы от гало, взяв соответствующие значения параметров.

Применение описанного выше алгоритма для расчета дозы в системах рассеяния (поля SOBP) требует дополнительного введения в формулу (19) члена, описывающего геометрическое ослабление пучка, и учета дополнительного размытия, связанного с прохождением пучка через устройства рассеяния и модуляции. Полная доза в этом случае представляется как сумма по отдельным энергетическим группам модифицированного пучка и имеет вид:

$$D(p) = \sum_R \frac{1}{2\pi\sigma_T^2} \exp\left(-\frac{r_p^2}{2\sigma_T^2}\right) D_{\infty}^R(d_p) \left(\frac{SAD - z_p}{SAD}\right)^2, \quad (20)$$

где суммирование ведется по отдельным энергиям спектра протонов и R – пробег протонов для конкретной энергии; z_p – положение виртуального центра источника; SAD – расстояние от виртуального центра источника до оси вращения.

В системах сканирования ТЛ суммарная результирующая доза определяется суммированием доз по (19) по отдельным ТЛ.

Ко второй группе отнесем алгоритмы ТЛ, в которых распределение дозы для широкого пучка протонов получают расчетным путем. Например, так сделано в системе планирования протонного облучения Eclipse компании Varian. В ней доза для широкого пучка рассчитывается отдельно для первичных протонов, вторичных протонов и ядер отдачи на основе теоретического описания передачи энергии в вещество при взаимодействии протонов с электронами и ядрами. Внеосевое же распределение дозы определяется так же, как и в первой группе с использованием теории многократного рассеяния.

К третьей группе отнесем алгоритмы, в которых дозовое распределение ТЛ рассчитывается методом Монте-Карло, но в гомогенной среде, так как невозможно заранее предусмотреть все варианты негетерогенных сред.

Каждый из рассмотренных вариантов обладает своими достоинствами, но все три имеют общий недостаток, заключающийся в существенных погрешностях при расчете дозы в сильно гетерогенных средах, особенно, если в них находятся гетерогенности с высокими атомными номерами или расположенные вне оси ТЛ, или за точкой расчета (по оси ТЛ). Для таких задач наиболее подходящим методом является полномасштабный расчет методом Монте-Карло.

Метод Монте-Карло

Этот метод находит все большее распространение в ЛТ. Он успешно справляется с расчетом доз в многомерных средах с любыми гетерогенностями, так как является численным моделированием транспорта всех видов ионизирующего излучения в средах на основе вероятностного учета всех физических особенностей взаимодействия элементарных частиц с веществом.

Причем его можно применять не только для расчета доз внутри тела пациента, но и для расчета пространственного, энергетического и углового распределений флюенса протонов в падающем на пациента пучке протонов. Другими словами, появляется возможность рассчитывать все модифицирующие пучок устройства на линии пучка и в насадке. В ряде исследовательских лабораторий разработаны универсальные программы расчета переноса протонов в средах с помощью метода Монте-Карло (например, [16–18]). Некоторые из них имеют гибкие геометрические модули [16].

Учет движения органов

Важнейшей задачей при использовании в ПЛТ технологии сканирования является развитие методов уменьшения и даже исключения неопределенностей (погрешностей), вызываемых ошибками в определении пробега протонов или перемещением (движением) объема мишени в процессе облучения. Перемещение мишени может происходить по разным причинам, важнейшей из которых являются дыхательные экскурсии, поэтому данная проблема особенно актуальна при облучении легких. Сегодня в ПЛТ принципиально имеется два основных способа уменьшения погрешностей движения: а) выключение/включение пучка (beam gating), когда пучок выключается на время выхода мишени из позиции, для которой происходило планирование облучения [19]; б) перепланирование («перекрашивание», repainting) «пятна», перепланирование слоя или перепланирование всего облучаемого объема, что фактически означает неоднократное сканирование конкретной позиции «пятна», слоя или всего объема облучения. В литературе предлагаются разные варианты репэйтинга, например, в работе [20] описана комбинация гэйтинга и репейтинга, в работе [21] рассматривается сочетание изменений положения «пятна» и энергии пучка. Достаточно подробный обзор разных методов уменьшения погрешностей, связанных с движением мишени, имеется в работе [22].

Отметим, что применение на практике быстрого репэйтинга всего объема облучения требует разработки новых технологий доставки пучка в области быстрого сканирования, увеличения частоты повторения импульсов и быстрого изменения энергии пучка протонов.

Оптимизация плана облучения

В силу большей чувствительности протонов к неогомогенностям, чем фотонов, применяемые в настоящее время в СП оптимизационные алгоритмы не позволяют точно учитывать погрешности, возникающие из-за неопределенностей в значениях пробега протонов и из-за изменения картины рассеяния в присутствии неогомогенностей. В случае применения технологии пассивного рассеяния пучка возникающая проблема частично решается добавлением к объему мишени дополнительного окаймления или использованием внутреннего объема мишени, который определяют по данным из 4D компьютерной томографии. Однако

для технологии ПТМИ, где результирующее дозовое распределение складывается из нескольких тысяч ПБ, каждый из которых может испытывать влияние неогомогенностей, такой подход чреват появлением серьезных погрешностей в дозовых распределениях. Одно из предлагаемых в литературе решений этой проблемы состоит во включении возможных погрешностей в оптимизационные расчеты, например в целевую функцию, чтобы гарантировать, что план облучения надежно предсказывает действительное дозовое распределение и защищает прилегающие к объему мишени нормальные ткани и ОР от переоблучения [23, 24].

Заключение

Основное преимущество ПЛТ перед ФЛТ заключается в том, эта технология позволяет резко снизить облучение здоровых тканей и тем самым дает возможность повысить вероятность контроля над опухолью за счет повышения дозы в опухоли до уровней, не достижимых с помощью ФЛТ. Наравне с этим, уменьшение дозы в здоровых тканях приводит к улучшению переносимости комбинированной химио- и лучевой терапии. Как следствие, ожидается, что при использовании ПЛТ можно будет свести к минимуму перерывы между химио- и лучевой терапией у пациентов, получающих комплексное лечение. В свою очередь, это обуславливает одновременное улучшение результатов как локального, так и системного лечения.

Не менее важным является преимущество ПЛТ в уменьшении вероятности возникновения ранних или поздних лучевых осложнений в нормальных тканях, включая вторичные радиационно-индуцированные новообразования. Важность этого вопроса не может быть завышена при рассмотрении облучения детей и молодых пациентов.

В заключение подчеркнем, что для реализации всего потенциала ПЛТ необходимы полное интегрирование этого направления в клиническую среду, поисковые междисциплинарные научные исследования для повышения ее эффективности и разработка новых более совершенных медицинских, физических и технических технологий, органично сочетающихся с особенностями этого вида лучевого лечения.

Особое внимание следует уделить вопросам совершенствования физического планирования ПЛТ, в частности, разработке новых технологий подведения дозы, уменьшению неопределенностей в определении пробега, развитию «ошибко-устойчивых» алгоритмов оптимизации ПЛТ, разработке методов и приборов для высокоточной дозиметрии, в том числе и в варианте он-лайн, радиобиологии ПЛТ, а также прояснению механизмов биологического действия протонов и уточнению относительной биологической эффективности протонов.

Для цитирования: Климанов В.А., Самойлов А.С., Гаджинов А.Э., Пешкин Я.А. Физика планирования протонной лучевой терапии // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 2. С. 23–32.

DOI: 10.12737/article_5ca5e2677a1a06.60363700

Physics of Proton Therapy Treatment Planning**V.A. Klimanov^{1,2}, A.S. Samoylov², A.E. Gadzhinov³, Ya.A. Peshkin³**

1. National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia, E-mail: vaklimanov@mail.ru;

2. A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia;

3. Federal High-Tech Center for Medical Radiology of Federal Medical Biological Agency, Dimitrovgrad, Russia

V.A. Klimanov – Leading Researcher, Dr. Sci. Phys.-Math., Prof.; A.S. Samoylov – Director General, Dr. Sci. Med., Prof. RAS;

A.E. Gadzhinov – radiotherapist; Ya.A. Peshkin – radiologist

Abstract

The most important stage of radiation therapy of oncological diseases is the planning of radiation treatment. In this work, this complex process in relation to proton therapy is proposed to be divided into medical and physical planning. In conventional therapy with photons and electrons, the latter is usually called dosimetric planning, however, when applied to proton radiation therapy, this stage involves a significantly wider range of tasks related to the modification and scanning of the proton beam, spreading and compensation of ranges, taking into account when planning for uncertainties and finiteness of proton ranges, a decrease in the contribution to the dose of secondary neutrons, the creation of error-tolerant optimization algorithms for dosimetric plans, and, finally, a precision calculation of dose distributions. The paper discusses the main stages and problems of physical planning of proton radiation therapy. Particular attention is paid to the formation of an extended high-dose region (extended Bragg peak) using the beam scattering method and scanning method, and to the algorithms for calculating the dose distributions created by protons in the scattering and beam scanning systems. The most detailed consideration is given to different versions of the proton pencil beam method, which allows to increase the dose calculation accuracy and take into account the transverse scattering and fluctuations in proton energy losses, especially at the end of the path (halo effect), analytical and numerical methods. Scanning are divided into three main technologies: homogeneous scanning, single field uniform dose (SFUD), multi-field uniform dose (MFUD), often called intensity modulated proton therapy (IMPT). Actual accounting problems are considered when planning the irradiation of the movement of organs, and uncertainties in determining path lengths and optimization of irradiation plans. In particular features, problems and modern approaches to the optimization of dosimetry plans of proton radiation therapy are discussed. It is noted that one of the most promising practical solutions for the uncertainty management in determining the path lengths of protons in optimization is to include possible errors in the objective function of the optimization algorithm. This technique ensures that an optimized irradiation plan will more reliably protect normal tissues and critical organs adjacent to the irradiation target from overexposure.

Key words: radiotherapy, protons, proton scattering, range modulation, pencil beam, dose, organ movement, range uncertainty, planning optimization

Article received: 25.12.2018. Accepted for publication: 27.02.2019

REFERENCES

- Gottschalk B. Lectures (BGtalks.zip) and a draft textbook (PBS.pdf in BGdocs.zip) available for free download at <http://physics.harvard.edu/~gottschalk> or the Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG) website: <http://ptcog.web.psi.ch/>
- Gottschalk B. Physics of Proton Interactions in Matte. In: Proton Therapy Physics. Ed. H. Paganetti. Taylor & Francis Group. 2012. P. 20–59.
- Lu H-M, Flanz J. Characteristics of Clinical Proton Beams. In: Proton Therapy Physics. Ed. H. Paganetti. Taylor & Francis Group. 2012. P. 103–24.
- Engelsman M. Physics of Treatment Planning for Single-Field Uniform dose. In: Proton Therapy Physics. Ed. H. Paganetti. Taylor & Francis Group. 2012. P. 305–35.
- Bortfeld T. An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams. Med Phys. 1997;24(12):2024–33.
- Abramowitz M, Stegun IA. Eds. Handbook of Mathematical Functions. Dover, New York. 1972.
- Boon SN. Dosimetry and quality control of scanning beams. Thesis. 1998. Groningen.
- Koehler AM, Schneider RJ, Sisterson J. Range modulator for proton and heavy ions. Nucl Instrum Methods. 1975;131:437–40.
- Smith AR. Proton therapy. Med Phys. 2009;36(2):556–68.
- Hogstrom KR, Mills MD, Almond PR. Electron beam dose calculations. Phys Med Biol. 1981;26:445–59.
- Hong L, Gotein M, Buccuolini M, et al. Pencil beam algorithm for proton dose calculations. Phys Med Biol. 1996;41:1305–30.
- Szymanowski H, Oelfke U. 2D pencil beam scaling: an improved proton dose algorithm for heterogeneous media. Phys Med Biol. 2002;47:3313–31.
- Westerly DC, Mo X, Tome WA, et al. A generalized 2D pencil beam scaling algorithm for proton dose calculation in heterogeneous slab geometries. Med Phys. 2013;40: 061706. DOI: 10.1118/1.4804055.
- Clasie B, Paganetti H, Kooy HM. Dose Calculation Algorithms. In: Proton Therapy Physics. Ed. H. Paganetti. Taylor & Francis Group. 2012. P. 382–411.
- Eyges L. Multiple scattering with energy loss. Phys Rev. 1948;74:1534.
- Pelowitz DB. MCNPX User's Manual, Version 2.7.0. Los Alamos National Laboratory. 2011.
- Agostinelli S, Allison J, Amako K, Apostolakis J, Geant4 – a simulation toolkit. Nucl Instrum Methods. A. 2003;506:250–303.
- Paganetti H. Monte Carlo simulation. In: Proton Therapy Physics. Ed. H. Paganetti. Taylor & Francis Group. 2012. P. 266–304.
- Lu HM, Brett K, Shapr G, et al. A respiratory-gated treatment system for proton therapy. Med Phys. 2007;34:3273–78.
- Furukawa T, Inaniwa T, Sato S, et al. Design study of a raster scanning system for moving target irradiation in heavy-ion therapy. Med Phys. 2007;34:1085–97.
- Bert C, Laito N, Schmidt A. Target motion tracking with scanned particle beam. Med Phys. 2007;34:4768–71.
- Bert C, Durante M. Motion in radiotherapy: particle therapy. Phys Med Biol. 2011;56:R113–R144.
- Pflugfelder D, Wilkens JJ, Oelfke U. Worst case optimization: A method to account for uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy. Phys Med Biol. 2008;53:1689–700.
- Liao L, Lim GJ, Li Y. Robust Optimization for intensity modulated proton therapy plans with multi-isocenter large fields. Int. J. Particle Ther. 2016;4:305–11.

For citation: Klimanov VA, Samoylov AS, Gadzhinov AE, Peshkin YaA. Physics of Proton Therapy Treatment Planning. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(2):23–32. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5ca5e2677a1a06.60363700