

А.В. Белоусов^{1,2}, Р.Б. Бахтиозин², М.А. Колыванова¹, Г.А. Крусанов^{1,3}, Л.И. Шулепова⁴, В.Н. Морозов¹**ВЫЧИСЛЕНИЕ ГЛУБИННОЙ ЗАВИСИМОСТИ ОБЭ КЛИНИЧЕСКИХ ПУЧКОВ ПРОТОНОВ***

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
 2. Физический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва;
 3. НИИЯФ им. Д.В. Скобелева Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва.
- E-mail: krusanov@physics.msu.ru;
4. Федеральный высокотехнологический центр медицинской радиологии ФМБА России, Дмитровград

А.В. Белоусов – доцент, к.ф.-м.н.; Р.Б. Бахтиозин – студент; М.А. Колыванова – и.о. зав. лаб.; Г.А. Крусанов – н.с.; Л.И. Шулепова – генеральный директор; В.Н. Морозов – н.с.

Реферат

Цель: Точное определение значения относительной биологической эффективности (ОБЭ) для высокоэнергетических протонов является одной из ключевых проблем современной лучевой терапии. Цель настоящей работы – вычисление зависимости ОБЭ от глубины проникновения протонных пучков, формирующих модифицированный пик Брэгга.

Материал и методы: Пространственное распределение поглощенной дозы и среднедозового значения линейной передачи энергии (ЛПЭ) для монохроматического пучка протонов с энергией 50–100 МэВ с шагом 0,5 МэВ определяли с помощью компьютерного моделирования в программном коде Geant4, реализующем метод Монте-Карло. При расчетах использовалась линейная зависимость ОБЭ от среднедозового значения ЛПЭ. Дозовые распределения получали в водном фантоме для тонких протонных пучков радиусом 2,5 мм в поперечном сечении. Поглощенная доза и среднедозовое значение линейной передачи энергии вычислены в вокселях размерами 2×2×0,2 мм.

Результаты: Получены глубинные зависимости распределения поглощенной дозы и среднедозовых значений ЛПЭ для монохроматических пучков протонов с кинетической энергией 50–100 МэВ с шагом 0,5 МэВ. Вычислены глубинные распределения ОБЭ. Определены значения весовых коэффициентов, позволяющих направленно сформировать модифицированный пик Брэгга. Для модифицированного пика вычислено соответствующее распределение ОБЭ-взвешенной дозы и значения ОБЭ для полихроматических пучков.

Закключение: Показано, что для формирования однородного распределения дозы в модифицированном пике Брэгга достаточно шага по энергии вплоть до 1,5 МэВ. ОБЭ полихроматических пучков сложным образом зависит от глубины, резко изменяясь на дистальном конце модифицированного пика Брэгга. Изменения в ОБЭ по сравнению с используемым в клинической практике значением 1,1 могут достигать 10–30 %. Продемонстрированная в настоящей работе линейная модель зависимости ОБЭ от ЛПЭ может быть легко использована в системах дозиметрического планирования, что позволит в итоге существенно повысить качество протонной лучевой терапии.

Ключевые слова: протонная лучевая терапия, относительная биологическая эффективность, линейная передача энергии, модифицированный пик Брэгга, метод Монте-Карло, Geant4

Поступила: 11.02.2019. Принята к публикации: 27.02.2019

Введение

Протонная лучевая терапия (ПЛТ), активно внедряемая в систему здравоохранения по всему миру, имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционными методиками фотонной и электронной лучевой терапией, поскольку максимум выделения энергии в веществе локализован в конце пробега частиц в области т.н. пика Брэгга. Протоны рассеиваются на малые углы, вследствие чего поперечные размеры пучка очень слабо увеличиваются по мере проникновения в вещество, и у них практически отсутствует диффузия [1, 2]. Протоны могут быть легко сформированы в тонкий пучок, что позволяет реализовать технику активного сканирования пучком [3]. Поскольку глубина расположения пика Брэгга в облучаемом веществе определяется начальной энергией пучка и разбросом по энергии частиц, варьируя энергию частиц (либо в процессе ускорения, либо с использованием поглотителей различной толщины на пути пучка в процессе облучения), можно получить в облучаемом объеме протяженную область с равномерным распределением поглощенной дозы.

Помимо преимуществ, обусловленных физическими особенностями взаимодействия протонов с веществом, протонные пучки также демонстрируют более высокую биологическую эффективность, чем традиционные источники [4]. Это объясняется высокими,

по сравнению с фотонным излучением, значениями линейной передачи энергии (ЛПЭ), что приводит к более плотной ионизации и, следовательно, к увеличению выхода нерепарируемых повреждений биологических структур [5]. Для сравнения биологической эффективности различных видов излучений используется такая величина, как относительная биологическая эффективность (ОБЭ), определяемая как отношение поглощенных доз референсного (фотонного) и исследуемого излучения, при которых достигается одинаковый биологический эффект. Величина ОБЭ сложным образом зависит от типа и энергии частиц, вида облучаемой биологической модели и наблюдаемого эффекта, и многих других факторов [6–9]. С клинической целью ОБЭ используется для вычисления ОБЭ-взвешенной дозы, которая представляет из себя произведение поглощенной в некотором объеме дозы на рассчитанное для данного объема значение ОБЭ. Эта величина необходима для составления плана лучевого лечения в системах компьютерного планирования ПЛТ.

В клинической практике традиционно полагают значение ОБЭ протонов равным 1,1 (относительно фотонов высокой энергии) [4, 7, 8]. Это значение получено как среднее для всех величин ОБЭ, определенных в *in vivo* экспериментах, которые, в основном, проводились на раннем этапе развития ПЛТ [7]. При таком подходе пренебрегают зависимостями ОБЭ от погло-

* Англоязычный вариант статьи размещен на сайте журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность» <http://www.medradiol.ru> в разделе «Книги, сборники, статьи»: http://medradiol.ru/journal_medradiol/abstracts/2019/3/Belousov_et_al_Calculation.pdf.

щенной дозы, наблюдаемого эффекта и характеристик пучка, хотя известно [4], что ОБЭ меняется с глубиной проникновения протонов. Значения ОБЭ составляют ~1,07 на входе пучка протонов, ~1,10 на ближнем конце модифицированного пика Брэгга, ~1,12 в центре пика, ~1,17 на дальнем конце и ~1,21 на дальнем крае спада дозы [10]. Использование на практике переменного значения ОБЭ может значительно улучшить качество протонной терапии и помочь в интерпретации клинических результатов [11, 12].

Считается, что ОБЭ является некоторой функцией ЛПЭ, однако определение ЛПЭ экспериментальным образом представляет очень сложную задачу. По этой причине для определения пространственного распределения средних значений ЛПЭ используется компьютерное моделирование методом Монте-Карло с помощью различных программных кодов [13]. Наиболее часто при этом используются следующие подходы: усреднение по потоку и усреднение по поглощенной дозе (среднедозовое значение линейной передачи энергии, L_D). Величине ЛПЭ, полученной вторым способом, свойственна лучшая корреляция с экспериментальными результатами, поэтому она чаще используется на практике [14].

В настоящее время широко используется линейно-квадратичная модель, согласно которой наблюдаемый биологический эффект S (например, выживаемость) связан с поглощенной дозой соотношением $-\ln S = \alpha D + \beta D^2$, где параметры α и β зависят от типа клеток. Поскольку в процессе ПЛТ поглощенная доза создается в различных тканях, целесообразно оперировать некоторым параметром, не зависящим от конкретного биологического объекта. В качестве такого параметра можно использовать величину $\text{OBE}_{\text{макс}} = \alpha/\alpha_x^1$, где нижний индекс x относится к значению коэффициентов для референсного излучения. Эта величина представляет из себя значение ОБЭ (RBE) в пределе малых доз. Как правило, предполагается линейная связь между параметром α и среднедозовым значением ЛПЭ, L_D [15–19]. В таком случае линейная связь будет наблюдаться и между значениями $\text{RBE}_{\text{макс}}$ и L_D :

$$\text{RBE}_{\text{макс}} = 1 + \delta L_D. \quad (1)$$

Целью настоящей работы является вычисление глубинной зависимости ОБЭ пучков протонов, используемых для формирования модифицированного пика Брэгга. Для достижения поставленной цели решаются следующие задачи: 1) вычисление дозовых распределений и распределений L_D монохроматических пучков протонов в диапазоне энергий 50–100 МэВ с шагом по энергии 0,5 МэВ; 2) вычисление распределений ОБЭ для монохроматических пучков; 3) подбор весовых коэффициентов, при суммировании с которыми дозовых распределений монохроматических пучков можно получить равномерное распределение дозы на заданной глубине (модифицированный пик Брэгга); 4) вычисление глубинного распределения ОБЭ-взвешенной дозы с найденными весовыми коэффициентами.

Материал и методы

Глубинные распределения доз получены с помощью программного кода Geant4 [20], реализующего метод Монте-Карло на суперкомпьютерном кластере Ломоносов-1 [21]. Дозовые распределения монохроматических пучков в водном фантоме вычислялись для тонких пучков радиусом 2,5 мм. Поглощенная доза и среднедозовое значение ЛПЭ определялись в вокселях размерами $2 \times 2 \times 0,2$ мм.

Среднедозовое значение линейной передачи энергии L_D может быть вычислено по формуле:

$$L_D = \frac{\sum_i LET_i \times E_{\text{dep},i}}{\sum_i E_{\text{dep},i}}, \quad (2)$$

где LET_i – линейная передача энергии в i -ом взаимодействии, а $E_{\text{dep},i}$ – поглощенная в вокселе энергия.

При таком подходе учитывается энерговыделение всех видов частиц, без их разделения на первичные и вторичные. Вычисленное по формуле (2) значение L_D будет отличаться от значений ЛПЭ, определенных на основании величины тормозной способности (как ограниченной, так и не ограниченной). Между этими величинами (ЛПЭ и поглощенная энергия) существует следующая связь: $E_{\text{dep},i} = LET_i \times dx_i$, где dx_i – длина i -го шага². Тогда формула (2) может быть записана в эквивалентном виде:

$$L_D = \frac{\sum_i \frac{E_{\text{dep},i}^2}{dx_i}}{\sum_i E_{\text{dep},i}}. \quad (3)$$

В этом случае биологически эффективная доза BED в данном вокселе будет вычисляться следующим образом:

$$BED = \left(1 + \delta \frac{\sum_i \frac{E_{\text{dep},i}^2}{dx_i}}{\sum_i E_{\text{dep},i}} \right) \times D. \quad (4)$$

Суммирование в формуле (4) производится по всем событиям, произошедшим в данном объеме.

Путем суперпозиции кривых Брэгга от моноэнергетических пучков можно получить участок, соответствующий так называемому модифицированному пику Брэгга, с заданным распределением поглощенной дозы по глубине. Как правило, при этом стремятся создать относительно однородную дозу на заданном участке для равномерного облучения всего объема протяженной мишени. Согласно некоторым источникам, данная проблема сводится к решению системы линейных уравнений [22]:

$$\left\{ \begin{array}{l} \sum_i \alpha_i f_i(z_1) = F(z_1) \\ \vdots \\ \sum_i \alpha_i f_i(z_N) = F(z_N) \end{array} \right\}, \quad (5)$$

¹ В дальнейшем тексте под вычисленными значениями ОБЭ будет пониматься именно эта величина.

² Под шагом понимается расстояние между двумя последовательными взаимодействиями частицы.

где $F(z_i)$ – искомая функция, описывающая распределение поглощенной дозы на глубине от z_1 до z_N , причем в случае равномерного распределения дозы $F(z_i) = 1$; $f_i(z_i)$ – функции, описывающие распределение поглощенной дозы от монохроматических пучков; α_i – искомые весовые коэффициенты. Очевидно, что при произвольном наборе энергий монохроматических пучков невозможно подобрать такой набор весовых коэффициентов, который позволит сформировать равномерное дозовое распределение.

Более корректным является подбор весовых коэффициентов таким образом, чтобы минимизировать сумму квадратов отклонений. Такой подход приводит к следующей системе уравнений для формирования плато однородного дозового распределения на глубине от $z_{\min}$ до $z_{\max}$:

$$\begin{pmatrix} \sum_i f_i(z_i)f_i(z_i) & \cdots & \sum_i f_i(z_i)f_N(z_i) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \sum_i f_N(z_i)f_i(z_i) & \cdots & \sum_i f_N(z_i)f_N(z_i) \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} \alpha_1 \\ \vdots \\ \alpha_N \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sum_i f_i(z_i) \\ \vdots \\ \sum_i f_N(z_i) \end{pmatrix}. \quad (6)$$

Из формулы (6) определяется вектор весовых коэффициентов и рассчитывается модифицированный пик Брэгга:

$$SOBP(z) = \sum_i \alpha_i f_i(z). \quad (7)$$

Аналогичным образом вычисляется модифицированный пик Брэгга в терминах биологически эффективной дозы.

Результаты и обсуждение

На рис. 1а представлено глубинное распределение поглощенной дозы от пучков моноэнергетических протонов с энергией в диапазоне 50–100 МэВ. Наглядно видно, что поглощенная доза на входе в фантом D_0 монотонно убывает по мере возрастания кинетической энергии протонов (рис. 1б). Значение поглощенной D_0 уменьшается примерно в 1,5 раза при изменении начальной кинетической энергии протонов от 50 до 100 МэВ. В диапазоне энергий от ~100 кэВ до 1 ГэВ тормозная способность протонов уменьшается с ростом их кинетической энергии. Поскольку в приповерхностных слоях поглощенная доза практически полностью определяется вторичными электронами, то она также уменьшается с уменьшением тормозной способности протонов, и, следовательно, их энергии. Увеличение начальной энергии пучка приводит к смещению положения пика Брэгга вглубь среды: 21,6 мм (50 МэВ), 30,4 мм (60 МэВ), 40,2 мм (70 МэВ), 51 мм (80 МэВ), 63,2 мм (90 МэВ), 76,2 мм (100 МэВ) (рис. 1в). С ростом энергии пучка величина максимума поглощенной в области пика Брэгга дозы $D_{\max}$ плавно уменьшается (рис. 1г). На рис. 1д приведена зависимость ширины пика Брэгга на половине высоты от начальной энергии пучка. Ширина пика Брэгга на половине высоты и градиент спада поглощенной дозы³ возрастают вследствие эффекта страгглинга (разброса пробегов) (рис. 1е). Одинаковые значения ширины пика и градиента спада дозы для пучков с различной кинетической

³ Расстояние, на котором доза падает до 10 % от максимума.

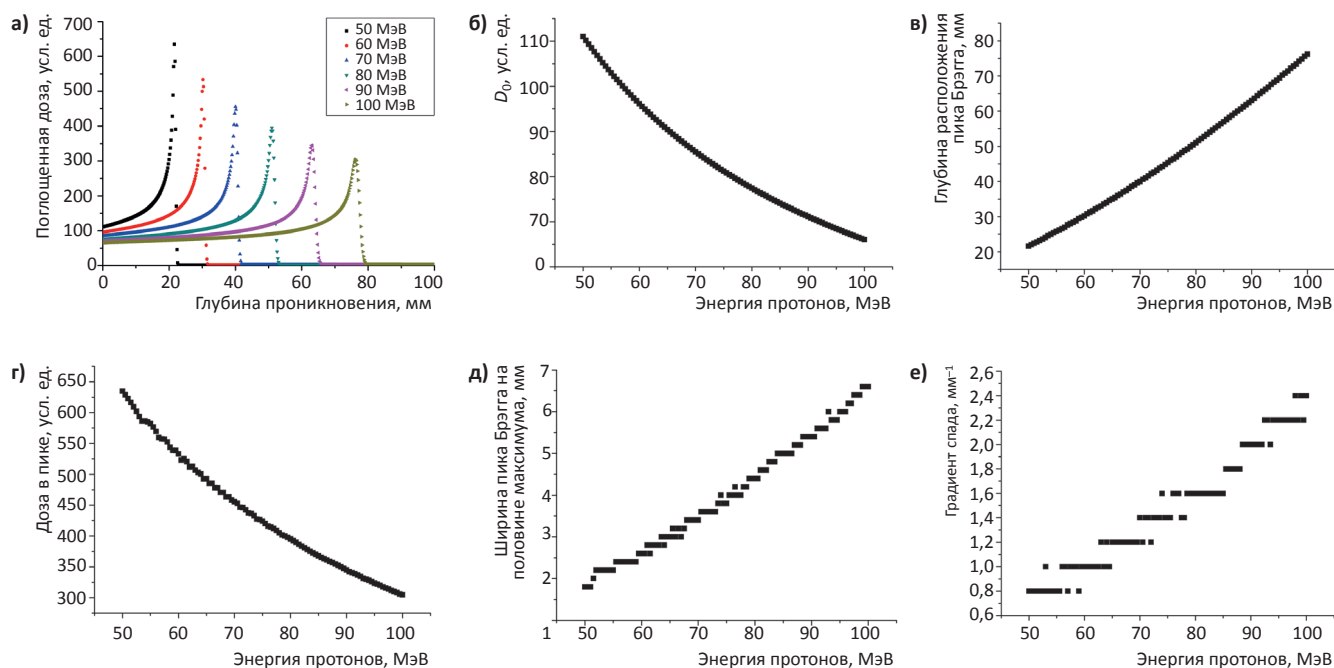


Рис. 1. Характеристики дозового распределения: а) зависимость глубинного распределения поглощенной дозы от энергии пучка монохроматических протонов; б) Зависимость входной дозы D_0 от начальной энергии протонов; в) зависимость глубины расположения пика Брэгга от начальной энергии протонов; г) зависимость поглощенной дозы в пике Брэгга $D_{\max}$ от начальной энергии протонов; д) зависимость ширины пика Брэгга на половине высоты от начальной энергии протонов; е) зависимость градиента спада поглощенной дозы за пиком Брэгга от начальной энергии протонов

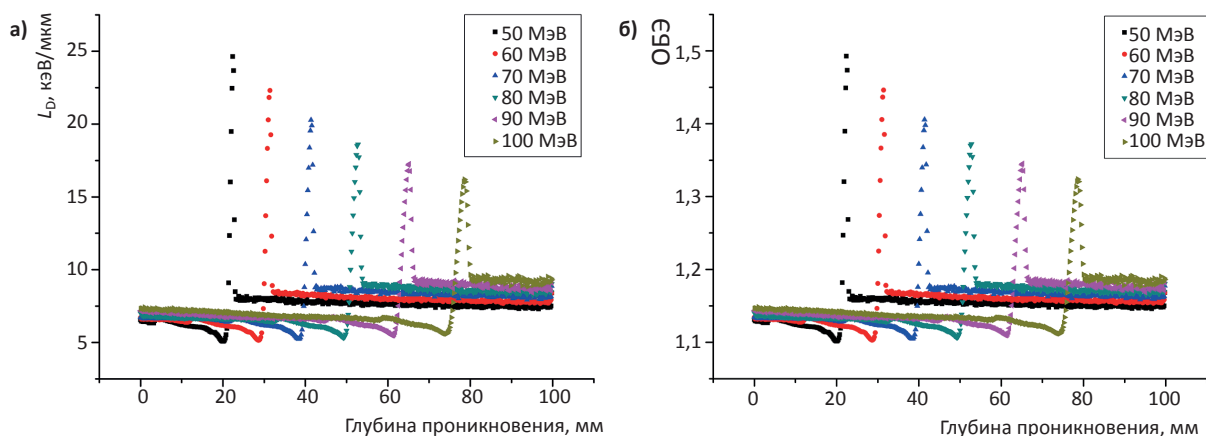


Рис. 2. Зависимости глубинных распределений среднедозового значения ЛПЭ (а) и ОБЭ (б) от начальной энергии протонов

энергией связаны с конечными размерами вокселя в продольном направлении.

Зависимость глубинного распределения среднедозового значения ЛПЭ от энергии протонного пучка представлено на рис. 2а. Наглядно видно, что величина L_D на входе незначительно возрастает с ростом кинетической энергии протонов (от 7 до 8 кВ/мкм), в то же время наблюдается уменьшение значения в максимуме (от 25 до 17 кВ/мкм). Возрастание L_D на входе по мере роста энергии протонов можно объяснить следующим образом. В диапазоне энергий протонов 50–100 МэВ полное сечение неупругого взаимодействия протонов с кислородом изменяется примерно от 480 до 330 мбарн. Однако при этом существенно увеличивается суммарная кинетическая энергия продуктов ядерных реакций. Например, для реакции (p, α)

с порогом ~ 5.55 МэВ сечение уменьшается от 14 до 12 мбарн, тогда как суммарная энергия продуктов увеличивается от ~ 45 до ~ 95 МэВ. Таким образом, несмотря на уменьшение сечения, увеличивается вклад в поглощенную дозу частиц, обладающих высокими значениями ЛПЭ. В области за пиком Брэгга наблюдается слабое возрастание величины среднедозового значения ЛПЭ по мере увеличения энергии протонов. На рис. 2б приведена энергетическая зависимость ОБЭ, рассчитанной по формуле (1) при значении коэффициента наклона $\delta = 0,02$ мкм·кВ $^{-1}$, соответствующая приведенным результатам для ЛПЭ. Характер изменения кривых ОБЭ полностью совпадает с описанным ранее поведением для кривых среднедозового значения ЛПЭ.

На рис. 3а представлены модифицированные пики Брэгга, сформированные моноэнергетическими пуч-

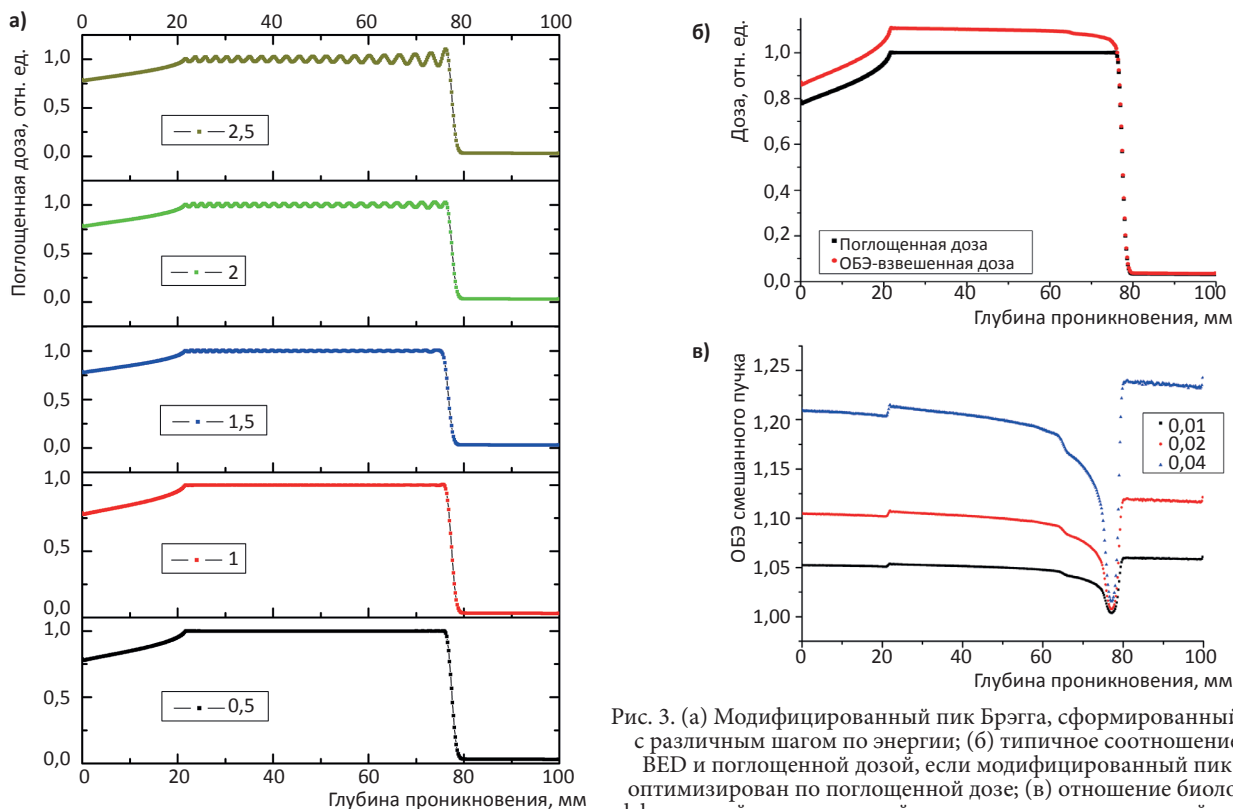


Рис. 3. (а) Модифицированный пик Брэгга, сформированный пучками с различным шагом по энергии; (б) типичное соотношение между BED и поглощенной дозой, если модифицированный пик Брэгга оптимизирован по поглощенной дозе; (в) отношение биологически эффективной и поглощенной доз для различных значений параметра δ

ками с различным (от 0,5 до 2,5 МэВ) шагом по начальной кинетической энергии. Наглядно видно, что даже достаточной большой шаг по энергии в 1,5 МэВ позволяет сформировать практически однородное распределение поглощенной дозы на плато. Для случая наиболее однородного дозового распределения, соответствующего шагу 0,5 МэВ, на рис. 36 приведено сравнение модифицированного пика Брэгга с соответствующим распределением ОБЭ-взвешенной дозы. На рис. 3в представлено распределение ОБЭ смешанного протонного пучка, полученное как отношение ОБЭ-взвешенной дозы в данном вокселе к значению поглощенной в нем дозы для различных значений δ . Как видно из рисунка, на дистальном конце модифицированного пика Брэгга ОБЭ смешанного протонного пучка быстро изменяется с глубиной проникновения. Если полагать, что значение ОБЭ = 1,1, применяемое в клинической практике, верно на входе, то изменения ОБЭ в области дистального конца лежат в пределах 1,02–1,12, что может привести к существенному недооблучению задней поверхности опухоли.

Заключение

Получены глубинные распределения поглощенной дозы и соответствующие распределения среднедозового значения ЛПЭ от энергии пучка протонов в диапазоне 50–100 МэВ. Исследовано влияние шага начальной энергии пучка на степень однородности модифициро-

ванного пика Брэгга. Показано, что приемлемым является шаг вплоть до 1,5 МэВ. При выборе значения коэффициента наклона в зависимости ОБЭ от ЛПЭ равным 0,02, ОБЭ моноэнергетических пучков в пике Брэгга меняется от 1,5 для 50 МэВ до 1,3 для пучков с энергией 100 МэВ. Показано, что для случая модифицированного пика Брэгга зависимость среднего значения ОБЭ от глубины является сложной функцией и быстро изменяется с глубиной на дальнем конце пика Брэгга. Дальнейшие экспериментальные измерения ОБЭ вдоль глубины модифицированного пика Брэгга позволят уточнить связь между ОБЭ и среднедозовым значением ЛПЭ. Использование простой зависимости ОБЭ от ЛПЭ, которая может быть вычислена заранее для фиксированного набора энергий пучков протонов и использована в системах компьютерного планирования, позволит повысить качество ПЛТ.

Благодарности

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ им. М.В. Ломоносова.

Для цитирования: Белоусов А.В., Бахтиозин Р.Б., Колыванова М.А., Крусанов Г.А., Шулепова Л.И., Морозов В.Н. Вычисление глубинной зависимости ОБЭ клинических пучков протонов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 3. С. 5–10.

DOI: 10.12737/article_5cf23053d04654.51745769

Calculation of the Depth Dependence of Relative Biological Effectiveness for Clinical Proton Beams

A.V. Belousov^{1,2}, R.B. Bahtiosin², M.A. Kolyvanova¹, G.A. Krusanov^{1,3}, L.I. Shulepova⁴, V.N. Morozov¹

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: krusanov@physics.msu.ru;
2. Faculty of Physics, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;
3. D.V. Skobel'syn Institute of Nuclear Physics, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;
4. Federal High-Tech Center for Medical Radiology of Federal Medical Biological Agency, Dimitrovgrad, Russia

A.V. Belousov – Assoc. Prof., PhD Phys.-Math.; R.B. Bahtiosin – Student; M.A. Kolyvanova – Head of Lab.; G.A. Krusanov – Research Fellow; L.I. Shulepova – Director General; V.N. Morozov – Research Fellow

Abstract

Purpose: Accurate establishing the value of relative biological effectiveness (RBE) for high energy protons is one of the main challenges of modern radiotherapy. The purpose of the study is to calculate the depth dependence of RBE for proton beams forming a spread-out Bragg peak.

Material and methods: Spatial distributions of absorbed dose and dose-average linear energy transfer (LET) for 50–100 MeV (0.5 MeV energy step) monochromatic proton beams were obtained by Monte-Carlo computer simulation using Geant4 software. A linear dependence of RBE on the dose-average LET was used. Absorbed dose distributions were obtained in a water phantom for monochromatic pencil proton beams of 2.5 mm radius. The absorbed dose and the dose-average LET values were calculated in voxels with dimensions of 2×2×0.2 mm.

Results: Calculations of depth dependencies of absorbed dose and dose-average LET for 50–100 MeV monochromatic proton beams were performed. Depth dependencies of RBE for these beams were established. The weighing coefficients values allowing to generate uniform spread-out Bragg peak (SOBP) were determined. Depth distribution of RBE-weighted dose and RBE values for SOBP were found.

Conclusion: The impact of the initial beam energy step on the degree of homogeneity of the modified Bragg curve was investigated. It was shown that a step up to 1.5 MeV is acceptable for generate a smooth Bragg curve. The depth dependence of the average RBE value is a complex function, which rapidly changes especially at the far end of the SOBP. RBE may vary up to 10–30 % compared to current clinical value. The linear model of RBE–LET dependence shown in the study can be easily used in dosimetric planning systems, that may will significantly improve the quality of proton radiotherapy.

Key words: proton radiotherapy, relative biological effectiveness, linear energy transfer, spread-out Bragg peak, Monte-Carlo method, Geant4

REFERENCES

1. Amaldi U. Future trends in cancer therapy with particle accelerators. *Med Phys.* 2004;14(1):7-16. DOI: 10.1078/0939-3889-00193.
 2. Klimanov VA, Galjautdinova JJ, Zabelin MV. Proton radiotherapy: current status and future prospects. *Med Fizika.* 2017;2(74):89-121. (Russian).
 3. Scholz M. Heavy ion tumour therapy. *Nucl Instrum Methods Phys Res B.* 2000;161-163:76-82. DOI: 10.1016/S0168-583X(99)00669-2.
 4. Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M, Gerweck LE, Goitein M, Loeffler JS, Suit HD. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(2):407-21. DOI: 10.1016/S0360-3016(02)02754-2.
 5. Goodhead DT. Energy deposition stochastics and track structure: what about the target? *Radiat Prot Dosimetry.* 2006;122(1-4):3-15. DOI: 10.1093/rpd/ncl498.
 6. Krämer M, Weyrather WK, Scholz M. The increased biological effectiveness of heavy charged particles: from radiobiology to treatment planning. *Technol Cancer Res Treat.* 2003;2(5):427-36. DOI: 10.1177/153303460300200507.
 7. Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Phys Med Biol.* 2014;59(22):R419-72. DOI: 10.1088/0031-9155/59/22/R419.
 8. Paganetti H, Giansoudi D. Relative biological effectiveness uncertainties and implications for beam arrangements and dose constraints in proton therapy. *Semin Radiat Oncol.* 2018;28(3):256-63. DOI: 10.1016/j.semradonc.2018.02.010.
 9. Lühr A, von Neubeck C, Krause M, Troost EGC. Relative biological effectiveness in proton beam therapy – Current knowledge and future challenges. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2018;9:35-41. DOI: 10.1016/j.ctro.2018.01.006.
 10. Wouters BG, Skarsgard LD, Gerweck LE, Carabe-Fernandez A, Wong M, Durand RE, et al. Radiobiological intercomparison of the 160 MeV and 230 MeV proton therapy beams at the Harvard Cyclotron Laboratory and at Massachusetts General Hospital. *Radiat Res.* 2015;183(2):174-87. DOI: 10.1667/RR13795.1.
 11. Wedenberg M, Toma-Dasu I. Disregarding RBE variation in treatment plan comparison may lead to bias in favor of proton plans. *Med Phys.* 2014;41(9):091706. DOI: 10.1118/1.4892930.
 12. Paganetti H. Relating proton treatments to photon treatments via the relative biological effectiveness should we revise current clinical practice? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(5):892-4. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.11.021.
 13. Cortes-Giraldo MA, Carabe AA. Critical study of different Monte Carlo scoring methods of dose average linear-energy-transfer maps calculated in voxelized geometries irradiated with clinical proton beams. *Phys Med Biol.* 2015;60(7):2645-69. DOI: 10.1088/0031-9155/60/7/2645.
 14. Granville DA, Sawakuchi GO. Comparison of linear energy transfer scoring techniques in Monte Carlo simulations of proton beams. *Phys Med Biol.* 2015;60(14):N283-91. DOI: 10.1088/0031-9155/60/14/N283.
 15. Hawkins RB. A microdosimetric-kinetic theory of the dependence of the RBE for cell death on LET. *Med Phys.* 1998;25(7 Pt 1):1157-70. DOI: 10.1118/1.598307.
 16. Wilkens JJ, Oelfke U. A phenomenological model for the relative biological effectiveness in therapeutic proton beams. *Phys Med Biol.* 2004;49(13):2811-25. DOI: 10.1088/0031-9155/49/13/004.
 17. Grassberger C, Trofimov A, Lomax A, Paganetti H. Variations in linear energy transfer within clinical proton therapy fields and the potential for biological treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(5):1559-66. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.027.
 18. Wedenberg M, Lind BK, Hårdemark B. A model for the relative biological effectiveness of protons: the tissue specific parameter α/β of photons is a predictor for the sensitivity to LET changes. *Acta Oncol.* 2013 Apr;52(3):580-8. DOI: 10.3109/0284186X.2012.705892.
 19. Belousov AV, Krusanov GA, Chernyaev AP. Calculation of the proton biological efficiency in thin layer of biological tissues. *Med Fizika.* 2018;2(78):5-11. (Russian).
 20. Allison J, Amako K, Apostolakis J, Arce P, Asai M, Aso T, et al. Recent developments in Geant4. *Nucl Instrum Methods Phys Res A.* 2016;835:186-225. DOI: 10.1016/j.nima.2016.06.125.
 21. Sadovnichy VA, Tikhonravov AV, Voevodin VV, Opanasenko VY. "Lomonosov": supercomputing at Moscow State University. In contemporary high-performance computing: from petascale toward exascale. Boca Raton: CRC Press; 2013.
 22. Jette D, Chen W. Creating a spread-out Bragg peak in proton beams. *Phys Med Biol.* 2011;56(11):N131-8. DOI: 10.1088/0031-9155/56/11/N01.
- For citation:** Belousov AV, Bahtiosin RB, Kolyvanova MA, Krusanov GA, Shulepova LI, Morozov VN. Calculation of the Depth Dependence of Relative Biological Effectiveness for Clinical Proton Beams. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64(3):5-10. (Russian). DOI: 10.12737/article_5cf23053d04654.51745769