

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М.В. ЛОМОНОСОВА

ФИЗИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

*На правах рукописи*



**Товмасын Диана Анатольевна**

**Метод порталной дозиметрии на медицинском ускорителе TomoTherapy  
с комплексным использованием встроенных детекторов**

1.5.1. Радиобиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата физико-математических наук

Научный руководитель

д.ф.-м.н., профессор  
Черняев Александр Петрович

Москва – 2023

## Оглавление

<b>Введение .....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. Обзор литературы .....</b>	<b>12</b>
1.1 Физические и радиобиологические основы лучевой терапии опухолей .....	12
1.2 Портальная дозиметрия .....	21
1.3 Дозиметрия на основе ионизационных камер .....	27
1.4 Применение встроенных детекторов медицинского ускорителя TomoTherapy в дозиметрических целях .....	31
<b>Глава 2. Методы и средства исследований .....</b>	<b>36</b>
2.1 Линейный медицинский ускоритель TomoTherapy.....	36
2.1.1. Общие характеристики.....	36
2.1.2. Модель источника фотонного излучения.....	42
2.1.3. Алгоритм расчета дозы методом суперпозиций.....	44
2.2 Методы стандартной дозиметрии .....	48
2.3 Применение программной среды MATLAB для обработки и сравнения данных с помощью гамма-анализа.....	55
<b>Глава 3. Разработка алгоритма обработки данных со встроенных детекторов аппарата TomoTherapy .....</b>	<b>58</b>
3.1 Исследование физических характеристик детекторов.....	60
3.1.1 Исследование влияния формы детектора на выходной сигнал .....	60
3.1.2 Расчёт фонового излучения .....	62
3.1.3 Исследование сигнала с детекторов в области полутени .....	64
3.1.4 Расчет флюенса от каждого лепестка .....	66
3.2 Влияние модуляции излучения на сигнал с детекторов .....	67
3.2.1 Анализ зависимости лепесток-канал .....	68

3.2.2 Учет влияния двух соседних лепестков .....	69
3.2.3 Влияние количества открытых соседних лепестков .....	74
3.3 Программная реализация разработанного метода обработки данных .....	77
<b>Глава 4. Результаты внедрения созданного метода портальной дозиметрии в клиническую практику .....</b>	<b>82</b>
4.1 Использование данных с детекторов для верификации планов лучевой терапии пациентов .....	82
4.2 Изучение работы физических и технических характеристик аппарата TomoTherapy с использованием разработанного метода.....	91
4.2.1. Нетранзитный метод.....	92
4.2.2. Транзитный метод.....	95
4.3 Реализация метода для оценки точности доставки поглощенной дозы непосредственно в процессе лечения пациентов.....	99
4.3.1 Валидация метода на основе измерений в фантоме CIRS ATOM.....	101
4.3.2 Клиническая апробация метода.....	103
<b>Заключение .....</b>	<b>109</b>
<b>Список сокращений .....</b>	<b>111</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>112</b>
<b>Благодарности.....</b>	<b>127</b>

## Введение

### *Актуальность работы*

Для проведения лучевой терапии (ЛТ) в настоящее время существует большой выбор медицинских линейных ускорителей, один из наиболее современных – аппарат TomoTherapy, разработанный компанией Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA [1]. Данный аппарат осуществляет доставку дозы излучения в спиральной геометрии, что реализуется путем вращения линейного ускорителя с постоянной скоростью вокруг пациента, который, в свою очередь, перемещается поступательно за счет движения стола. При этом интенсивность пучка модулируется бинарным многолепестковым коллиматором (МЛК), который состоит из 64 лепестков, управляемых пневматическим приводом. Каждый лепесток может находиться только в одном из двух положений: в закрытом или открытом. Модуляция достигается изменением времени открытия каждого лепестка [2]. Данные особенности аппарата позволяют облучать мишени большой протяженности с высокой равномерностью и без использования дополнительных стыковок радиационных полей, что является несомненным преимуществом при таких методиках как краниоспинальное облучение, тотальное облучение тела, тотальное облучение костного мозга, а также тотальное лимфоидное облучение [3-5].

Облучение протяженных мишеней на аппарате TomoTherapy требует создания сложных планов ЛТ с большим коэффициентом амплитудной модуляции интенсивности, что, в свою очередь, требует более точной и информативной проверки всех этапов лечения. Процедуры, проводимые при такой проверке, являются частью процесса обеспечения гарантии качества (ГК) в лучевой терапии – запланированных и систематических действий, необходимых для достижения высокого качества лечения и включающих в себя контроль работы оборудования, качества созданных планов лучевой терапии, а также самого процесса облучения пациентов [6,7].

В клинической практике применяется большое количество методов, позволяющих проводить процедуры ГК путем косвенного измерения дозы с использованием радиохромных пленок, полупроводниковых диодов или ионизационных камер [8-10]. Однако эти приборы часто громоздки, сложны в настройке и имеют ограничения по объему измерений. Установка приборов часто занимает больше времени, чем процедура реализации плана облучения, а сам прибор может вносить дополнительные ошибки, влияющие на полученный результат измерения. К тому же большинство приборов невозможно использовать непосредственно во время процесса облучения для проверки точности подведения дозы пациентам. Это приводит к необходимости поиска альтернативных методов проведения процедур гарантии качества, одним из которых является метод портальной дозиметрии, подразумевающий использование встроенных в аппарат детекторов, находящихся на противоположной стороне от источника излучения.

Медицинский ускоритель TomoTherapy оснащен встроенной системой портальных детекторов, используемой для проверки точности укладки и реконструкции изображения пациента непосредственно перед лечением. Детекторы в TomoTherapy – это арочная конструкция из 640 ионизационных ксеноновых камер, зафиксированная на противоположной стороне от источника излучения. Ионизационные камеры, в отличие от полупроводниковых диодов, долговечны и менее чувствительны ко внешним условиям. Охват детекторов в аппарате TomoTherapy превышает максимальное поле ускорителя, а точная фиксация детекторов на кольце гантри позволяет однозначно определить положение каждого детектора относительно источника. Это позволяет использовать встроенные детекторы на аппарате TomoTherapy для дозиметрических целей.

Впервые возможность использования выходного сигнала со встроенных детекторов аппарата TomoTherapy для процедур ГК была описана в 1999 году [11]. В более поздних публикациях рассматривалась возможность их применения для проверки реализации планов ЛТ [12-15] и для оценки работы коллиматора [16-18]. До настоящего времени не было сообщений об использовании информации с

детекторов непосредственно в процессе лечения. Также не существует программы, позволяющей удобно и информативно работать с данными детекторов как до облучения, так и непосредственно во время процедуры. Стоит отметить, что многие из приведенных научных статей опубликованы авторами, связанными непосредственно с производителем ускорителя TomoTherapy, что дает им возможность использовать недоступные для обычного пользователя данные, что, в свою очередь, делает повторение и клиническое использование их методов невозможным. Таким образом, актуальной задачей является разработка многоцелевого метода портальной дозиметрии на аппарате TomoTherapy, позволяющего удобно работать с данными с детекторов в клинических условиях.

### ***Цель и задачи работы***

Целью данной работы является создание информативного многоцелевого метода портальной дозиметрии с комплексным использованием встроенных детекторов медицинского ускорителя TomoTherapy для оценки качества реализации облучения на всех этапах работы с аппаратом.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Разработать математический алгоритм обработки данных со встроенных детекторов аппарата TomoTherapy, позволяющий сравнивать экспериментальный набор данных с расчетным.
2. Исследовать влияние физических характеристик встроенных детекторов аппарата TomoTherapy на получаемый сигнал.
3. Исследовать влияние модуляции интенсивности излучения на сигнал с детекторов.
4. Провести проверку выполнения лечебных планов пациентов методом портальной дозиметрии и выделить дозиметрические критерии успешного прохождения проверки.
5. На основе разработанного метода создать тесты, анализирующие физические и технические характеристики аппарата TomoTherapy.

6. Использовать метод портальной дозиметрии для оценки неопределенностей при позиционировании пациентов непосредственно во время сеансов лучевой терапии.

### ***Методология исследования***

Основные результаты, представленные в диссертационной работе, получены экспериментальными методами с помощью систем дозиметрического планирования лучевой терапии, а также моделирования с использованием созданного программного кода в программной среде MATLAB. Исследовался флюенс фотонов модулированной интенсивности с максимальной энергией 6 МэВ на медицинском линейном ускорителе электронов TomoTherapy. Измерение распределений поглощённых доз проводилось с использованием фантомов Cheese Phantom (Accuray) и CIRS ATOM (Sun Nuclear), цилиндрических ионизационных камер CC013 (IBA Dosimetry) и A1SL (Exradin) и 8-канального электрометра (Tomo Electrometer).

### ***Положения, выносимые на защиту***

1. Разработанный метод портальной дозиметрии обеспечивает дополнительный контроль точности выполнения процедур лучевой терапии за счет увеличения спектра и объема доступных для анализа дозиметрических данных.
2. Использование разработанного метода позволяет проводить верификацию лечебных планов лучевой терапии пациентов по всей области облучения.
3. Метод портальной дозиметрии позволяет оценить отклонения в синхронизации движения источника излучения и лечебного стола, а также позволяет зафиксировать отклонения в работе многолепесткового коллиматора.
4. Разработанный метод портальной дозиметрии позволяет детектировать изменения в положении тела пациента непосредственно в процессе облучения.

### ***Научная новизна***

1. Разработан оригинальный метод портальной дозиметрии на медицинском линейном ускорителе TomoTherapy, использующий информацию со встроенных детекторов.

2. На основе метода порталльной дозиметрии разработан новый способ проверки выполнения индивидуальных планов лучевой терапии для аппарата TomoTherapy.
3. Предложены новые подходы к систематическому отслеживанию отклонений в работе медицинского линейного ускорителя TomoTherapy.
4. Впервые сигнал со встроенных детекторов аппарата TomoTherapy был использован для детектирования изменений в положении тела пациентов при последовательных сеансах лечения.

### ***Практическая и теоретическая значимость***

1. Разработан и внедрен в клиническую практику отделения лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева метод порталльной дозиметрии, с помощью которого проводится постоянное наблюдение за работой аппарата TomoTherapy и за процессом облучения пациентов.
2. Применение созданного метода уменьшает время, требующееся на индивидуальную дозиметрическую верификацию планов лучевой терапии, в 2-3 раза, что приводит к увеличению пропускной способности аппарата TomoTherapy.
3. Разработанный метод позволяет получить уникальную информацию непосредственно о процессе облучения, что может быть использовано для корректировки протоколов планирования и сканирования пациентов, а также для адаптации начального плана лучевой терапии под новую геометрию облучения.

### ***Достоверность результатов***

Достоверность научных результатов и выводов обеспечена использованием апробированных исследовательских методик, контролированием условий экспериментов, высокой степенью воспроизводимости опытных данных, а также использованием многократно верифицированных средств расчета, хорошим согласием расчетных и экспериментальных результатов, полученных на сертифицированном и поверенном оборудовании, используемом в отделении лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева.

### ***Личный вклад автора***

Личный вклад автора на всех этапах работы является определяющим. Все оригинальные результаты, представленные в диссертации, получены либо самим



автором, либо при его непосредственном участии. Программное обеспечение для обработки и анализа данных со встроенных детекторов аппарата TomoTherapy разработано автором самостоятельно.

### ***Апробация работы***

Результаты диссертационной работы были представлены в виде устных и стендовых докладов на следующих международных и российских научных конференциях: ESTRO 2022 (Копенгаген, Дания); LXXII International conference "Nucleus-2022: Fundamental problems and applications" 2022 (Москва, Россия); Ломоносовские чтения - 2021. Секция Физики (Москва, Россия); IV Всероссийский научно-образовательный Конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, Россия); Ломоносовские чтения - 2020. Секция Физики (Москва, Россия); XX Межвузовская научная школа молодых специалистов «Концентрированные потоки энергии в космической технике, электронике, экологии и медицине» 2019 (Москва, Россия); Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2019», (Москва, Россия); XIX Межвузовская научная школа молодых специалистов «Концентрированные потоки энергии в космической технике, электронике, экологии и медицине» 2018 (Москва, Россия).

### ***Публикации***

Основные материалы работы отражены в 20 публикациях (из них 6 публикаций в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных Web of Science, Scopus, RSCI, 4 статьи в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 1 свидетельство на программу для ЭВМ и 9 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях).

Научные статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Scopus, Web of Science, РИНЦ:

1. Tovmasian, D. A. Verification method for Total Body Irradiation plans using TomoTherapy exit detectors / D. A. Tovmasian, A. A. Loginova, A. P. Chernyaev //

Radiotherapy and Oncology. – 2022. – Vol. 170. – P. S1480. (Импакт-фактор: SJR=1,946. Scopus, WoS, Q1)

2. Loginova, A. Optimized Conformal Total Body Irradiation methods with Helical TomoTherapy and Elekta VMAT. Implementation, imaging, planning and dose delivery for pediatric patients / A. Loginova, D. Tovmasian, A. Lisovskaya [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2022 – Vol. 12. – P. 785917-31. (Импакт-фактор: SJR=4,848. Scopus, WoS, Q1)

3. Tovmasian, D. A. Dose delivery investigation in total body irradiation with tomotherapy using exit detector data / D. A. Tovmasian, A. A. Loginova, A. V. Nechesnyuk, A. P. Chernyaev // *Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics*. – 2023. с № 3. – P. 128-132. (Импакт-фактор: SJR=0,238. Scopus, WoS, Q3)

4. Товмасын, Д. А. Нестандартное использование встроенных детекторов аппарата TomoTherapy для проведения процедур гарантии качества / Д. А. Товмасын, А. А. Логинова, А. П. Черняев, А. В. Нечеснюк // *Вестник Московского Университета. Серия 3. Физика. Астрономия*. – 2021. – № 6. – С. 46-52 (Импакт-фактор: SJR=0,28. Scopus, WoS, Q3)

(Tovmasian, D. A. Non-standard use of TomoTherapy exit imaging detectors for quality assurance procedures / D. A. Tovmasian, A. A. Loginova, A. P. Chernyaev, A. V. Nechesnyuk // *Moscow University Physics Bulletin*. – 2021. – № 6. – P. 470-476)

5. Loginova, A. A. Evaluation of dose delivery for total marrow irradiation using imaging data obtained with tomotherapy / A. A. Loginova, D. A. Tovmasian, A. P. Chernyaev [et al.] // *Russian Electronic Journal of Radiology*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 230-237. (Импакт-фактор: SJR=0,137. Scopus, Q4)

6. Логинова, А. А. Сравнение методов тотального облучения тела с использованием TomoTherapy и ротационной лучевой терапии, модулированной по объему на ускорителе Elekta: опыт одного Центра / А. А. Логинова, Д. А. Кобызева, Д. А. Товмасын, [et al.] // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 49-57. (Импакт-фактор: SJR=0,107. Scopus, Q4)

7. Бельшева, А. Д. Сравнение запланированной и доставленной терапевтической дозы на примере тотального облучения тела с использованием

метода деформации изображений / А. Д. Бельшева, Д. А. Товмасян, А. А. Логинова, А. П. Черняев // Медицинская физика. – 2022. – Т. 1, № 93. – С. 16. (Импакт-фактор РИНЦ: 0.230)

8. Логинова, А. А. Процедуры гарантии качества при тотальном облучении тела в лучевой терапии с модуляцией интенсивности / А. А. Логинова, Д. А. Коконцев, Д. А. Товмасян [et al.] // Медицинская физика. – 2020. – № 85. – С. 32. (Импакт-фактор РИНЦ: 0.230)

9. Товмасян, Д. А. Разработка и внедрение альтернативного метода верификации планов лучевой терапии с использованием встроенных детекторов на аппарате TomoTherapy / Д. А. Товмасян, А. А. Логинова, А. П. Черняев, А. В. Нечеснюк // Медицинская физика. – 2020. – № 85. – С. 61. (Импакт-фактор РИНЦ: 0.230)

10. Товмасян, Д. А. Анализ дозиметрических данных с использованием встроенных детекторов на аппарате tomotherapy / Д. А. Товмасян, А. А. Логинова, А. П. Черняев, А. В. Нечеснюк // Медицинская физика. – 2019. – № 1 (81). – С. 63. (Импакт-фактор РИНЦ: 0.230)

Свидетельство на программу для электронных вычислительных машин:

11. Товмасян, Д. А. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023614195. Программа для обработки данных со встроенных детекторов медицинского ускорителя TomoTherapy. Заявка № 2022686607 / Д. А. Товмасян, А. А. Логинова, А. В. Нечеснюк, А. П. Черняев // Дата поступления 28 декабря 2023 г. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 27 февраля 2023 г.

### ***Структура и объем диссертации***

Диссертация состоит из введения, четырех глав и заключения. Полный объем диссертации составляет 127 страниц текста с 51 рисунками и 13 таблицами. Список литературы содержит 138 наименований.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1 Физические и радиобиологические основы лучевой терапии опухолей

Лучевая терапия (ЛТ) – один из видов лечения онкологических заболеваний наряду с хирургией и химиотерапией, заключающийся в подведении энергии ионизирующего излучения в патологический очаг. Лучевая терапия рекомендуется более чем для 50 % онкологических больных [19,20]. Она может использоваться сама по себе или дополнять/усиливать эффекты других методов лечения [21,22].

Примерно до 1950-х годов большая часть процедур лучевой терапии проводилась на установках, генерирующих рентгеновские лучи при напряжении до 300 кВ. Последующее развитие технологий и растущая популярность установок с кобальтом-60 в 1950-х и 1960-х годах привели к постепенному отказу от киловольтных машин. Сейчас для лучевой терапии чаще всего используются линейные ускорители электронов с энергиями в диапазоне от 4 до 20 МэВ [23].

Линейный ускоритель – это устройство, которое использует высокочастотные электромагнитные волны для ускорения заряженных частиц до высоких энергий через линейную трубку. Существует несколько типов конструкций линейных ускорителей, но те, которые используются в лучевой терапии, ускоряют электроны либо бегущими, либо стационарными электромагнитными волнами с частотой в микроволновой области. Высокоэнергетический пучок электронов может быть использован для лечения поверхностных опухолей, либо его можно направить на мишень для получения тормозного фотонного излучения.

Количество средств и оборудования для лучевой терапии часто является недостаточным, даже в странах с высоким уровнем дохода [24-27]. Это увеличивает поток пациентов на один аппарат, уменьшает время, затрачиваемое на процедуры, гарантии качества, и ограничивает возможность индивидуальных процедур проверки планов лучевой терапии. Поэтому при разработке новых методов в лучевой терапии важным фактором является их простота применения и затрачиваемое время на аппарате.

Использование фотонного излучения, получаемого за счет торможения электронов, является наиболее распространенным типом лучевой терапии. Фотонная ЛТ базируется на следующих физических принципах взаимодействия фотонов с веществом [28-30].

Начальный этап передачи энергии гамма-излучения веществу включает в себя ионизацию атомов поглощающей среды. Затем высокоскоростные электроны передают свою энергию, производя дальнейшую ионизацию и возбуждение атомов вдоль своих путей.

Интенсивность излучения пучка фотонов уменьшается в зависимости от глубины проникновения  $x$  по следующему экспоненциальному закону:

$$I(x) = I_0 e^{-\mu x}, \quad (1.1)$$

где  $\mu$  – линейный коэффициент поглощения,  $I(x)$  – интенсивность излучения на глубине  $x$ , а  $I_0$  – начальная интенсивность излучения, падающая на поглотитель.

В общем случае коэффициент поглощения  $\mu$  зависит от энергии фотонов и от материала вещества. Поскольку поглощение в толщине  $x$  зависит от количества электронов, находящихся в этой толщине,  $\mu$  зависит от плотности материала. При делении  $\mu$  на плотность  $\rho$  результирующий коэффициент  $(\mu/\rho)$  будет не зависеть от плотности;  $(\mu/\rho)$  известен как массовый коэффициент ослабления. Это более фундаментальный коэффициент, чем линейный, и его зависимость от материала связана не с плотностью, а с атомного номера вещества.

Поглощение пучка фотонов обусловлено пятью основными механизмами взаимодействий. Одним из них является механизм фотоядерных реакций – поглощение фотона ядром и испускание при этом нуклона. Фотоядерные реакции имеют порог порядка энергий связи нуклонов в ядрах (6-10 МэВ), а сечение фотоядерных реакций пропорционально заряду вещества  $Z$ . Другими четырьмя процессами являются когерентное рассеяние, фотоэффект, эффект Комптона и образование пар. Каждый из пяти процессов может быть представлен своим собственным коэффициентом поглощения, который особым образом изменяется в зависимости от энергии фотона и атомного номера поглощающего материала.

Общий коэффициент поглощения представляет собой сумму отдельных коэффициентов для этих процессов:

$$\mu/\rho = \sigma_{\text{ког}}/\rho + \tau/\rho + \sigma_{\text{к}}/\rho + \kappa/\rho + \sigma_{\text{фот}}/\rho, \quad (1.2)$$

где  $\sigma_{\text{ког}}$ ,  $\tau$ ,  $\sigma_{\text{к}}$ ,  $\kappa$  и  $\sigma_{\text{фот}}$  – коэффициенты поглощения для когерентного рассеяния, фотоэффекта, эффекта Комптона, образования пар и фотоядерных реакций соответственно.

Когерентное рассеяние также известно как классическое рассеяние или рассеяние Рэлея. Фотоны, проходящие вблизи электрона, приводят его в колебательное движение, при этом колеблющийся электрон излучает энергию с той же частотой, что и падающий фотон. Дифференциальное сечение когерентного рассеяния не зависит от энергии фотона и его можно описать эмпирической формулой:

$$\frac{d\sigma_{\text{ког}}}{d\Omega} \sim \cos^2 \theta, \quad (1.3)$$

где  $\theta$  – угол между падающим и рассеянным  $\gamma$ -квантами.

Фотоэффект – это явление, при котором фотон поглощается атомом, в результате чего вылетает один из орбитальных электронов атома. В данном процессе вся энергия фотона ( $h\nu$ ) сначала поглощается атомом, а затем вся она передается атомному электрону. Кинетическая энергия вылетевшего с орбиты электрона (называемого фотоэлектроном) равна ( $h\nu - E_B$ ), где  $E_B$  – энергия связи электрона. Энергии связи электронов на оболочках К, L, М можно найти по формулам:

$$I_K = RZ^2; I_L = \frac{R}{4}(Z - 5); I_M = \frac{R}{9}(Z - 13), \quad (1.4)$$

где  $R$  – постоянная Ридберга.

После того, как электрон вылетает из атома, в оболочке образуется вакансия, в результате чего атом остается в возбужденном состоянии. Вакансия может быть заполнена электроном внешней оболочки с излучением характерного рентгеновского излучения. Поскольку энергия связи К-оболочки мягких тканей составляет всего около 0,5 кэВ, энергия характерных фотонов, образующихся в биологических поглотителях, очень мала и может считаться локально

поглощенной. Для материалов с более высоким атомным номером характерные фотоны имеют более высокую энергию и могут освобождать энергию на больших расстояниях по сравнению с дальностью действия фотоэлектрона. В таких случаях локальное поглощение энергии уменьшается за счет энергии, излучаемой в виде характерного излучения (также называемого флуоресцентным излучением), которое считается поглощенным.

Также вероятность фотоэлектрического поглощения зависит от энергии фотона – при малых энергиях ( $E_\gamma \ll m_e c^2$ ) может быть использовано выражение:

$$\tau/\rho = 1,09 \cdot 10^{-16} \cdot Z^5 \left[ \frac{13,61}{E_\gamma} \right]^{7/2} \quad (1.5)$$

При энергиях  $E_\gamma \gg m_e c^2$ :

$$\tau/\rho = 1,34 \cdot 10^{-33} \cdot \frac{Z^5}{E_\gamma} \quad (1.6)$$

Можно увидеть, что фотоэлектрическое поглощение сильно зависит от атомного номера поглощающего материала. Эта взаимосвязь лежит в основе многих применений в диагностической радиологии. Разница в  $Z$  различных тканей, таких как кости, мышцы и жир, усиливает различия в поглощении рентгеновских лучей при условии, что основным способом взаимодействия является фотоэлектрический. Эта зависимость также важна при использовании контрастных материалов.

В процессе комптоновского рассеивания фотон взаимодействует с атомным электроном так, как если бы это был “свободный” электрон, энергия связи электрона намного меньше энергии налетающего фотона. При этом взаимодействии электрон получает некоторую энергию от фотона и испускается под углом  $\theta$ . Фотон с уменьшенной энергией рассеивается под углом  $\phi$ .

Процесс Комптона можно проанализировать с точки зрения столкновения двух частиц, фотона и электрона. Энергия электрона  $E$  и энергию падающего фотона  $h\nu_0$  можно представить следующим образом:

$$E = h\nu_0 \frac{\alpha(1-\cos \phi)}{1+\alpha(1-\cos \phi)} \quad (1.7)$$

$$h\nu' = h\nu_0 \frac{1}{1 + \alpha(1 - \cos \phi)}, \quad (1.8)$$

где,  $h\nu'$  - энергия рассеянного фотона,  $\alpha = h\nu_0/m_0c^2$ , где  $m_0c^2$  – энергия покоя электрона (0,511 МэВ).

Формулы для нахождения полного сечения комптоновского рассеяния также можно разделить в зависимости от энергии фотона. Для случаев  $E_\gamma \ll m_e c^2$  и  $E_\gamma \gg m_e c^2$  соответственно:

$$\sigma_k = \frac{8\pi}{3} \frac{e^4}{m_e^2 c^4} \left( 1 - 2\varepsilon + \frac{26\varepsilon^2}{5} + \dots \right), \quad (1.9)$$

$$\sigma_k = \pi r_e^2 \frac{1}{\varepsilon} \left( \frac{1}{2} + \ln 2\varepsilon \right), \quad (1.10)$$

где  $r_e$  – классический радиус электрона,  $\varepsilon = E_\gamma/m_e c^2$ .

Массовый коэффициент ослабления Комптона ( $\sigma_k/\rho$ ) не зависит от  $Z$  и зависит только от количества электронов на грамм. Хотя количество электронов на грамм элементов медленно, но систематически уменьшается с атомным номером, большинство материалов, за исключением водорода, можно рассматривать как имеющие примерно одинаковое количество электронов на грамм (таблица 1.1). Таким образом,  $\sigma_k/\rho$  практически одинаковы для всех материалов.

Для эффекта Комптона ослабление на грамм на квадратный сантиметр для кости почти такое же, как и для мягких тканей. Однако 1 см кости ослабит более 1 см мягких тканей, потому что кость имеет более высокую электронную плотность,  $\rho_e$  (количество электронов на кубический сантиметр), что определяется плотностью, умноженной на количество электронов на грамм. Если плотность кости предполагается равной  $1,65 \text{ г/см}^3$ , а плотность мягких тканей  $1,04 \text{ г/см}^3$ , то ослабление, создаваемое 1 см кости, будет эквивалентно ослаблению, создаваемому 1,53 см мягких тканей:

$$(1\text{см}) \cdot \frac{(\rho_e)_{\text{кости}}}{(\rho_e)_{\text{мускулы}}} = (1\text{см}) \cdot \frac{1.65 \left(\frac{\text{г}}{\text{см}^3}\right) \times 3.19 \times 10^{23} \left(\frac{\text{электрон}}{\text{г}}\right)}{1.04 \left(\frac{\text{г}}{\text{см}^3}\right) \times 3.31 \times 10^{23} \left(\frac{\text{электрон}}{\text{г}}\right)} = 1.53 \text{ см}. \quad (1.11)$$



Таблица 1.1 – Характеристики различных материалов

Число электронов на грамм для различных материалов			
Материал	Плотность (г/см <sup>3</sup> )	Атомный номер	Число электронов на грамм
Водород	0.0000899	1	$6.00 \times 10^{23}$
Углерод	2.25	6	$3.01 \times 10^{23}$
Кислород	0.001429	8	$3.01 \times 10^{23}$
Алюминий	2.7	13	$2.90 \times 10^{23}$
Медь	8.9	29	$2.75 \times 10^{23}$
Свинец	11.3	82	$2.38 \times 10^{23}$
		Эффективный атомный номер	
Жир	0.916	6.46	$3.34 \times 10^{23}$
Мускулы	1.04	7.64	$3.31 \times 10^{23}$
Вода	1.00	7.51	$3.34 \times 10^{23}$
Воздух	0.001293	7.78	$3.01 \times 10^{23}$
Кость	1.65	12.31	$3.19 \times 10^{23}$

Если энергия фотона больше 1,02 МэВ, фотон может взаимодействовать с веществом через механизм образования пар. В этом процессе фотон взаимодействует с электромагнитным полем атомного ядра и отдает всю свою энергию в процессе создания пары, состоящей из отрицательного электрона ( $e^-$ ) и положительного электрона ( $e^+$ ). Поскольку энергия массы покоя электрона эквивалентна 0,51 МэВ, для создания пары электронов требуется минимальная энергия 1,02 МэВ. Таким образом, пороговая энергия для процесса образования пары составляет 1,02 МэВ. Энергия фотонов, превышающая этот порог, распределяется между частицами как кинетическая энергия. Общая кинетическая энергия, доступная для пары электрон–позитрон, определяется  $(h\nu - 1,02)$  МэВ.

Поскольку образование пары происходит в результате взаимодействия с электромагнитным полем ядра, вероятность этого процесса быстро возрастает с увеличением атомного номера. Коэффициент ослабления для образования пар ( $\kappa$ ) варьируется в зависимости от  $Z^2$ . Кроме того, для конкретного материала вероятность этого взаимодействия возрастает по мере того, как логарифм энергии

падающего фотона превышает пороговую энергию. При более высоких энергиях кривые для материалов с высоким  $Z$  опускаются ниже материалов с низким  $Z$  из-за экранирования ядерного заряда орбитальными электронами.

На рисунке 1.1 показан график зависимости суммарного коэффициента ( $\mu/\rho$ ) от энергии для двух различных материалов: воды и свинца, представляющих материалы с низким и высоким атомными номерами. Массовый коэффициент ослабления имеет высокие значения для сред с низкими энергиями и высоким атомным номером из-за преобладания фотоэлектрических взаимодействий в этих условиях. Коэффициент поглощения быстро уменьшается с ростом энергии до тех пор, пока энергия фотонов значительно не превысит энергии связи электронов свинца и воды, которые не сильно различаются, поскольку этот тип взаимодействия не зависит от атомного номера. Коэффициент, однако, уменьшается с увеличением энергии до тех пор, пока эффект образования пар не станет важным. Преобладание эффекта образования пар происходит при энергиях, значительно превышающих пороговую энергию 1,02 МэВ

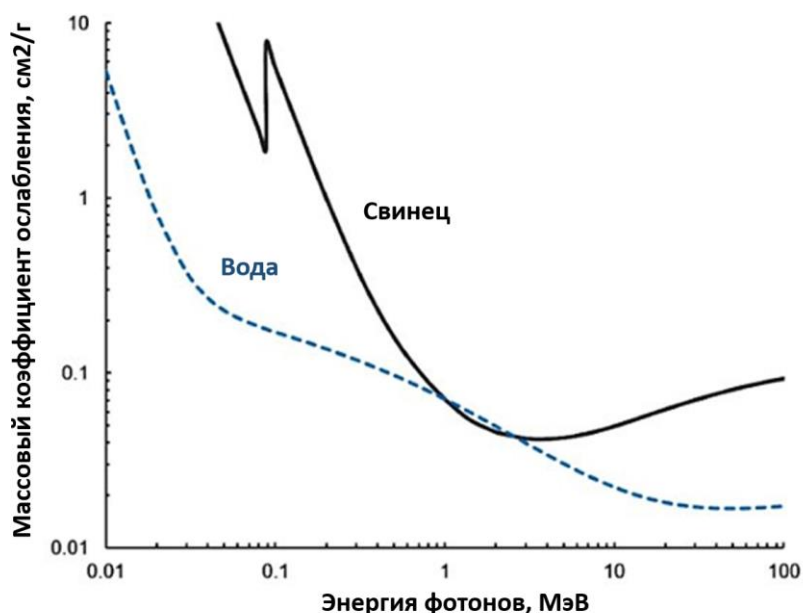


Рисунок 1.1 – График общего массового коэффициента поглощения ( $\mu/\rho$ ) в зависимости от энергии фотонов для свинца и воды [31,32]

Относительная важность различных типов взаимодействий для воды представлена в таблице 1.2. Эти данные также будут верны для мягких тканей.

Энергии фотонов, перечисленные в колонке 1, представляют собой моноэнергетические лучи. Рентгеновская трубка, работающая при заданном пиковом напряжении, производит излучение всех энергий, меньших, чем пиковая энергия. Моноэнергетический пучок с энергией 26 кэВ в колонке 1 следует рассматривать как эквивалент рентгеновского пучка, создаваемого рентгеновской трубкой, работающей при напряжении около 78 кэВ.

Таблица 1.2 – Зависимость относительного числа взаимодействий для различных энергий фотона в воде [33]

Энергия фотона, МэВ	Относительное число взаимодействий, %		
	Фотоэффект	Комптон эффект	Образование пар
0.01	95	5	0
0.026	50	50	0
0.060	7	93	0
0.150	0	100	0
4.00	0	94	6
10.00	0	77	23
24.00	0	50	50
100.00	0	16	84

Описанные процессы представляют собой первую физическую стадию взаимодействия фотонов с веществом, происходящую в пределах  $10^{-16} - 10^{-18}$  с. Далее энергия излучения поглощается либо непосредственно в критических клеточных структурах, включая мембраны и ДНК клетки, либо косвенно через индукцию высокореактивных свободных радикалов в водном цитозоле.

Наиболее важными клеточными мишенями для радиационного поражения являются ядерная ДНК и мембраны. Подсчитано, что каждый грей поглощенного излучения производит 105 ионизаций на клетку, которые вызывают около 2000 однонитевых и 40 двунитевых разрывов в ДНК, в дополнение к другим типам повреждения ДНК, таким как повреждение нуклеотидных оснований, перекрестных связей ДНК-ДНК и ДНК-белка [34]. Двунитевые разрывы ДНК обычно считаются смертельным событием [35].

Конечным результатом радиационного повреждения после терапевтического облучения является гибель клеток, которая экспериментально измеряется выживаемостью клоногенных клеток. Клоногенные клетки определяются как те неопластические клетки внутри опухоли, которые имеют способность производить расширяющуюся колонию потомков и, следовательно, способность регенерировать опухоль, если ее оставить неповрежденной в конце лучевой терапии.

Кривые выживаемости клоногенных клеток для клеток млекопитающих, подвергшихся воздействию радиации, обычно строятся как логарифм выжившей доли клеток ( $\log S$ ) от дозы ( $D$ ). Они показывают начальную область плеча, за которой следует непрерывная изгибающаяся часть. Были разработаны математические модели, соответствующие данным о выживании клеток. Линейная квадратичная модель, где

$$\log S = -\alpha D - \beta D^2 \quad (1.12)$$

является наиболее широко используемым для описания взаимосвязи выживания клеток [36]. Линейный член с константой  $\alpha$  представляет компонент повреждения от одного попадания и определяет начальный наклон кривой выживаемости; квадратичный член с константой  $\beta$  представляет сублетальный урон от двух попаданий, накапливающийся при высоких дозах, и определяет конечный наклон кривой. Соотношение  $\alpha/\beta$  дает дозу, при которой смертельный эффект обоих компонентов одинаков. Так называемые ткани с ранней реакцией (например, эпителий) имеют высокое отношение  $\alpha/\beta$  (7-20 Гр), а ткани с поздней реакцией, примером которых является центральная нервная система, имеют низкое отношение  $\alpha/\beta$  (0,5–6 Гр).

Цель современной ЛТ – доставить максимальную дозу облучения опухоли при минимальной дозе нормальных тканей, окружающих опухоль. Это достигается за счет точной локализации опухолей с помощью компьютерной томографии (КТ) и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ) и локализованной доставки излучения к опухоли с помощью современных методик облучения. Однако, на точность доставленной дозы влияет множество факторов, таких как точность

работы аппарата, точность позиционирования пациента, алгоритм расчета дозы и прочее.

Согласно последним докладам МАГАТЭ (Международное агентство по атомной энергии) [37] общие требования, предъявляемые к точности подведения дозы в лучевой терапии, можно сформулировать следующим образом: отличие подведенной дозы от запланированной не должно быть больше, чем 5 %. С учетом того, что даже небольшие отклонения от предписанной дозы ведет к потере контроля над опухолью или к осложнению в нормальных тканях, критически важно обеспечить стабильность процесса облучения пациентов. Для этого требуется разработка комплекса процедур по гарантии качества, включающего в себя широкий набор параметров для оценки.

## **1.2 Портальная дозиметрия**

В современной лучевой терапии используются сложные методики облучения с высокой модуляцией интенсивности излучения, для которых стандартных процедур контроля качества может быть уже недостаточно, и поэтому для выявления возможных ошибок в сложных планах необходимы процедуры проверки качества, ориентированные на конкретного пациента. Кроме того, возрастают юридические требования к лучевой терапии. Национальное или международное законодательство (например, директива ЕС 97/43 [38]) устанавливает требования к этим типам процедур проверки. При этом, учитывая большое число пациентов, проходящих лечение в отделениях лучевой терапии по всему миру, необходимо находить компромисс между степенью проверки, необходимой для достижения определенного уровня точности, и рабочей нагрузкой, необходимой для выполнения таких процедур.

Стандартные методы дозиметрии, подразумевающие использование тканезквивалентных фантомов и детекторов (чаще ионизационных камер), имеют некоторые ограничения. Во-первых, оценка поглощенной дозы возможна в нескольких точках, что для длинных и больших мишеней может быть недостаточно. Во-вторых, само позиционирование фантома вносит некоторую

неточность измерений и влияет на полученный результат. Также, время, затрачиваемое на установку и позиционирование фантома, часто превышает само время проверки. В-третьих, стандартные методы дозиметрии невозможно использовать непосредственно во время процедуры облучения. Описанные ограничения создают запрос на поиски альтернативных методов дозиметрии.

Устройства электронной портальной визуализации (electronic portal imaging device, EPID) изначально использовались для проверки точности укладки пациента непосредственно перед лечением. В стандартном случае EPID – это двумерная панель, находящаяся с противоположной стороны от источника фотонного излучения, детектирующая флюенс излучения, пришедший от источника. Вскоре после их клинического внедрения было показано, что EPID панели содержат информацию об излучении, позволяющую в некоторых случаях заменить традиционные дозиметрические приборы в клинике на EPID панели. Такой метод называют EPID дозиметрией или портальной дозиметрией.

В литературе нет четкого консенсуса относительно определения различных процедур и методов, связанных с EPID дозиметрией. Далее приведены наиболее распространенные методы классификации портальной дозиметрии.

Независимо от типа используемого детектора, методы дозиметрии могут быть сгруппированы в зависимости от того, прошло излучение только через воздух или через какую-либо ослабляющую среду (через фантом, пациента или стол) (Рис. 1.2):

- Нетранзитная (или непропускная) дозиметрия: определение потока падающей энергии на основе измерений без ослабляющей среды между источником и детектором.
- Транзитная (или пропускная) дозиметрия: определение потока падающей энергии на основе излучения, проходящего через пациента, стол или фантом.

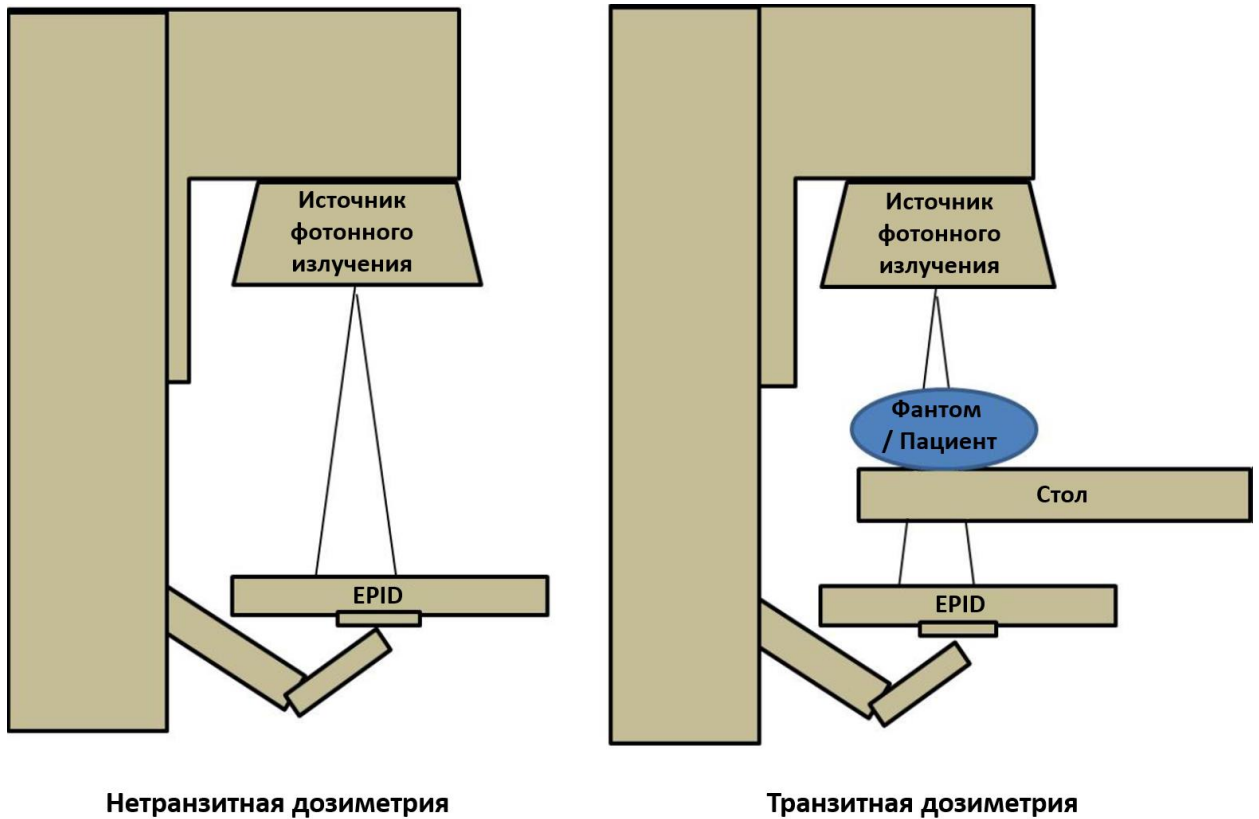


Рисунок 1.2 – Два типа портальной дозиметрии в зависимости от среды ослабления излучения

Процедуры проверки могут быть классифицированы в зависимости от того, выполняются ли они во время лечения (т. е. с пациентом) или вне времени лечения (т. е. без пациента).

- Проверка перед лечением: процедура сравнения всего или части предполагаемого плана лечения с измерениями соответствующих пучков излучения, подаваемых линейным ускорителем вне времени лечения пациента. Это сравнение может быть сосредоточено на различных аспектах планируемой обработки: например, на прогнозируемом и измеренном положении лепестков коллиматора или на потоке падающей энергии, извлеченном из измерений.

- Проверка во время лечения: сравнение всего или части запланированного и поставленного распределения дозы на основе измерений, полученных во время лучевой терапии пациента. Эти измерения могут быть использованы для определения дозы, доставленной пациенту, или потока падающей энергии, полученного в результате измерений.

Интерес к портальной дозиметрии ускорился благодаря преимуществам быстрого получения сигнала, высокому разрешению, цифровому формату и возможностям измерений *in vivo*. Рис. 1.3 иллюстрирует этот возросший интерес на примере роста количества публикаций в рецензируемых журналах, касающихся EPID дозиметрии, за период около тридцати лет с момента ее создания.

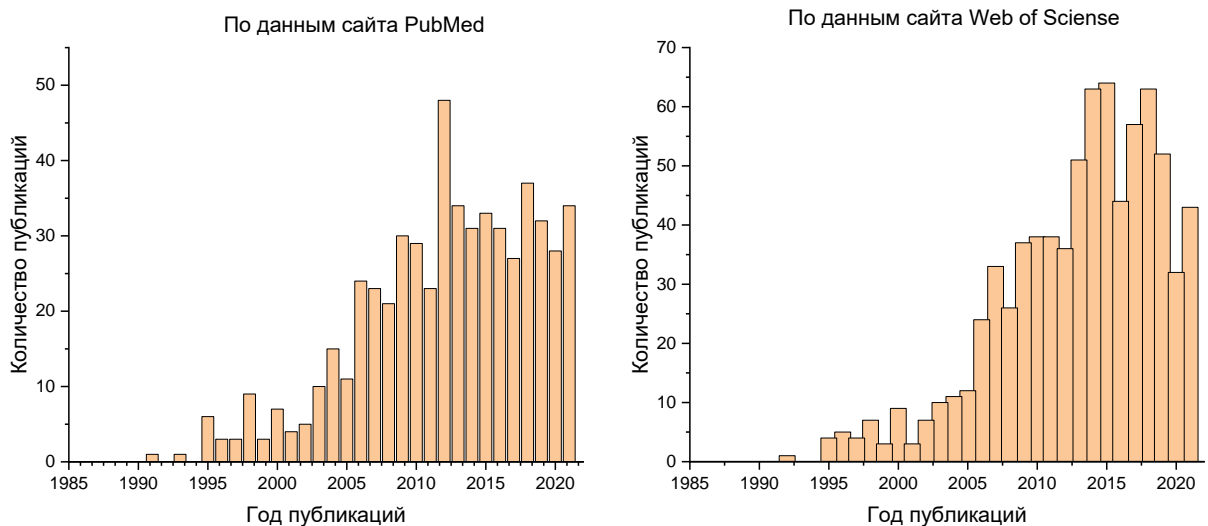


Рисунок 1.3 – Количество публикаций по запросу «EPID dosimetry» по данным сайтов PubMed и Web of Science

Подробные обзоры клинического использования электронных устройств портальной визуализации для целей дозиметрии были предоставлены во множестве публикаций [39-43].

Одна из первых публикаций, в которой исследовалось применение EPID панелей в дозиметрических целях, описывает использование детекторов с ионизационными камерами с жидкостным наполнением (Li-Fi EPID, также называемые в литературе SLIC EPID) [44]. Li-Fi EPID панель была разработана в конце 1980-х / начале 1990-х годов в Нидерландском институте рака, Амстердам [45-47], затем панель была внедрена в медицинские линейные ускорители компании Varian под коммерческим названием PortalVision. Панель Li-Fi EPID состоит из матрицы ионизационных камер 256·256, заполненных органической жидкостью (изооктаном), площадью 32·32 см<sup>2</sup>. При использовании стандартного режима, время сбора данных для одной строки составляет 20 мс при времени сканирования изображения 5,6 с [48]. Характеристики дозозависимой реакции Li-



Fi EPID были исследованы несколькими исследовательскими группами [44,48-62]. Эти характеристики могут быть обобщены следующим образом: стабильность отклика детектора составляет 1 % в течении 2 лет эксплуатации, при условии внесения поправок на зависимость от комнатной температуры и радиационное повреждение; зависимость доза/отклик может быть описана уравнением:  $S = \dot{D}^2 + \dot{D}$ , где  $\dot{D}$  – мощность дозы излучения,  $S$  – отклик детектора; если для калибровки системы используется мини-фантом, требуются дополнительные поправки для учета бокового рассеяния в EPID.

Количество материала, необходимого для электронного равновесия, было исследовано Voellaard и др. [52]. Было обнаружено, что Li-Fi EPID имеет верхний слой толщиной, эквивалентной толщине воды 8 мм. Для излучения энергией 25 МэВ требуется дополнительно 28 мм полистирола, что добавляет к массе системы EPID 4,5 кг и ухудшает качество изображения. Описанные особенности не позволяют эффективно использовать Li-Fi панели для дозиметрических целей.

На сегодняшний день наиболее распространенным типом портальной панели является EPID панели из аморфного кремния (EPID a-Si) [63,64]. Панель состоит из преобразователя рентгеновского излучения (металлическая пластина и сцинтилляционный экран), массива детекторов на стеклянной подложке (включает в себя светочувствительные фотодиоды, подключенные к тонкопленочному транзистору) и электронной системы сбора данных для приема и обработки полученного цифрового сигнала. Зависимость доза/отклик была описана для трех коммерчески доступных EPID a-Si, включая систему Elekta IView GT [65-69], Siemens Optivue [70,71] и Varian a-Si AS500/AS1000 [72-79]. Было найдено, что стабильность отклика детекторов составляет 0,5 % в течение 2 лет для панелей, прикрепленных к ускорителю с пучками низких энергий (4 и 6 МэВ) [80,81]. Также исследования показывают повышенную чувствительность отклика на излучение низких энергий, когда на сигнал влияет рассеяние в слоях формирователя изображений [76,79,82,83]. В работах было показано, что отклик EPID зависит от расстояния определенного пикселя детектора до оси пучка, от толщины фантома или пациента, а также от размера поля [67,71,72,75,84]. В различных исследованиях

использовались модели для уменьшения зависимости отклика от размера поля с 5-8 % до значений менее 1-2 % [73,78,84-86]. Например, в нескольких работах была добавлена дополнительная медная пластина на детектор [65,79,82]. Дополнительный вспомогательный материал для портальной дозиметрии служит для обеспечения того, чтобы измерения проводились в области электронного равновесия и для ослабления рассеянного излучения от пациента/фантома, к которому EPID a-Si сверхчувствителен.

Изменения в технологиях EPID за последние десятилетия были вызваны не техническими требованиями дозиметрии, а необходимостью улучшения стандартов визуализации для позиционирования пациента: повышения качества изображения и более быстрого считывания сигнала. При этом, данные улучшения также помогли улучшить возможности EPID в качестве инструмента для дозиметрии. Быстрое время считывания означает, что изображения можно использовать для измерения интегральной дозы, а не мощности дозы (как в случае с Li-Fi EPID). Более высокое разрешение, особенно a-Si EPID, улучшило качество изображения, а также разрешение, до которого можно проверить дозу [74,87-89]. Как упоминалось ранее, добавление наплавляемого материала (например, медной пластины) важно для дозиметрии и может быть включено в будущие конструкции EPID.

Описанные панели имеют ряд серьезных ограничений, затрудняющих их использование в дозиметрических целях: сложный процесс калибровки, износ панели детекторов за счет радиационного повреждения, отвисание панели за счет нежесткой фиксации на кольце гантри, ограничения в размере полей (размер панели меньше, чем максимальный размер радиационного поля). Последние десятилетия привели к разработке новых аппаратов для проведения лучевой терапии, один из которых – медицинский ускоритель TomoTherapy компании Accura, позволяющий облучать мишени в спиральной геометрии за счет одновременного движения источника излучения и терапевтического стола. Нестандартная геометрия повлияла на выбор встроенных в аппарат портальных детекторов: здесь напротив источника располагается одномерный арочный массив

из ксеноновых ионизационных камер. Решение о создании таких детекторов было принято по аналогии с аппаратами КТ, где также используется спиральный метод доставки излучения. Встроенные детекторы жестко закреплены на кольце гантри, их размер превышает максимальный размер поля, а выбор детекторов в пользу ионизационных камер дает возможность эффективно использовать их в дозиметрических целях ввиду их высокого пространственного разрешения и высокой эффективности регистрации частиц.

### 1.3 Дозиметрия на основе ионизационных камер

Принцип дозиметрии с помощью ионизационных камер заключается в следующем. Между электродами камеры в единице объема каждую секунду образуется  $q$  пар ионов. Если все ионы будут достигать электродов, то в цепи потечет ток

$$i_0 = qeV, \quad (1.13)$$

где  $e$  – заряд одного иона;  $V$  – ионизационный объем камеры. Ток  $i_0$  называется током насыщения. Если  $P_B$  – мощность дозы гамма-излучения в воздухе, то в единицу времени будет создаваться  $P_B/\omega$  пар ионов на единицу воздуха; если эти ионы создаются в объеме камеры  $V$ , то

$$i_0 = eV\rho_B P_B/\omega, \quad (1.14)$$

где  $\omega$  – энергия ионообразования;  $\rho_B$  – плотность воздуха.

Умножив обе части равенства на время  $t$ , получим

$$Q_0 = eV\rho_B D_B/\omega, \quad (1.15)$$

где  $Q_0$  – полное количество электричества, образованное в камере за время  $t$ ;  $D_B$  – доза гамма-излучения в воздухе.

Из данных формул следует, что ток насыщения в ионизационной камере пропорционален мощности дозы, а полное количество зарядов, образованное в камере за некоторое время, пропорционально дозе излучения за то же время [90]. Гамма-лучи очень легко проникают через металлические стенки камеры. Следовательно, ионизационные камеры могут использоваться для обнаружения гамма-излучения и рентгеновских лучей.

В конструкции ионизационной камеры могут использоваться плоские пластины или концентрические цилиндры. Конструкция с плоской пластиной предпочтительнее, поскольку она имеет четко определенный активный объем и гарантирует, что ионы не будут собираться на изоляторах и вызывать искажение электрического поля. На поведение образующихся ионных пар влияет градиент потенциала электрического поля внутри газа, а также тип и давление заполняющего газа. В воздухе средняя энергия, необходимая для образования иона, составляет около 34 эВ, поэтому излучение с энергией 1 МэВ, полностью поглощенное детектором, производит около  $3 \cdot 10^4$  пар ионов. Однако этот небольшой сигнал можно значительно усилить с помощью стандартной электроники [91].

График зависимости собранного заряда в объеме камеры от приложенного напряжения для постоянного падающего излучения приведен на рис. 1.4 для альфа, бета и гамма лучей. Существует шесть основных практических рабочих областей, три из которых (ионизационная, пропорциональная и область Гейгера-Мюллера) полезны для обнаружения ионизирующего излучения. В области ионизации увеличение напряжения не вызывает существенного увеличения числа собираемых ионных пар. Количество ионных пар, собранных электродами, равно количеству ионных пар, созданных падающим излучением, и зависит от типа и энергии частиц в падающем излучении. Для работы в этой области, напряжение должно быть выше значений, при которых ионные пары могут рекомбинировать, но при этом напряжение должно быть недостаточно велико для усиления газа (вторичной ионизации). Напряжения могут широко варьироваться в зависимости от геометрии детектора, типа и давления газа. Альфа-частицы создают большее число ионизаций, чем бета-частицы и гамма-лучи, поэтому альфа-частицы производят больший ток в области ионизационной камеры. В области Гейгера нет различий между различными типами излучений, поскольку любое единичное событие ионизации в газе приводит к одинаковому выходному току.

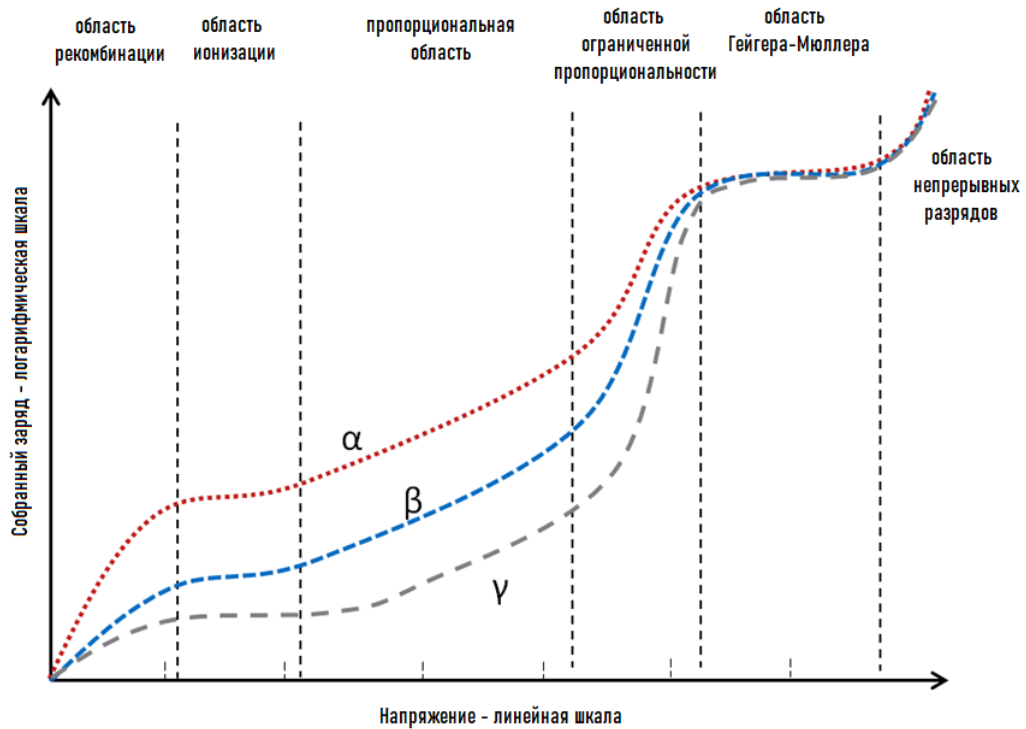


Рисунок 1.4 – График зависимости собранного заряда в объеме камеры от приложенного напряжения для постоянного падающего излучения.

Эффективность камеры может быть дополнительно увеличена за счет использования газа высокого давления. Обычно можно использовать давление 8–10 атмосфер и различные благородные газы. Например, ионизационные камеры с ксеноном высокого давления идеально подходят для использования в неконтролируемых условиях, поскольку было показано, что отклик детектора является равномерным в широком диапазоне температур (20–170 °C) [92]. Более высокое давление приводит к большей плотности газа и, следовательно, к большей вероятности столкновения с заполняющим газом и создания ионной пары под действием падающего гамма-излучения. Из-за увеличенной толщины стенки, необходимой для того, чтобы выдерживать такое высокое давление, можно обнаружить только гамма-излучение. Зависимость эффективности регистрации гамма-излучения от толщины стенки приведена на рис. 1.5.

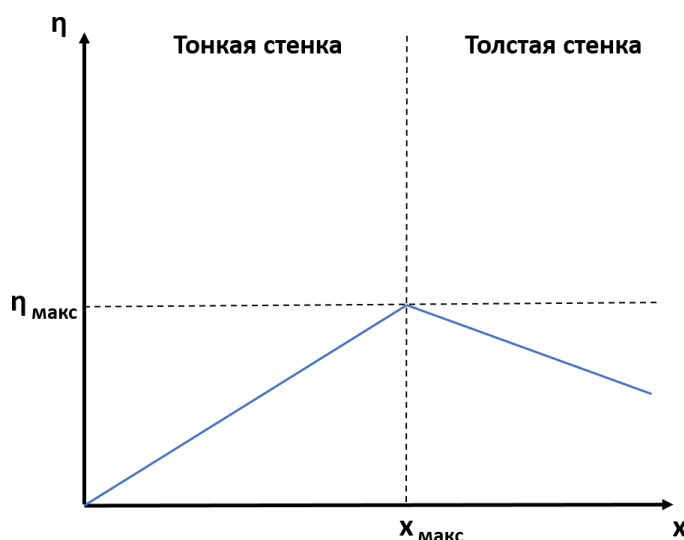


Рисунок 1.5 – Зависимость эффективности регистрации гамма-излучения от толщины стенки ( $x$ ) детектора

На начальном участке эффективность регистрации растет с увеличением толщины стенки, т.к. растет вероятность образования вторичного электрона в стенке счетчика. При толщинах стенки больше длины свободного пробега электрона вероятность проникновения вторичных электронов через стенку в чувствительный объем счетчика начинает уменьшаться, что приводит к уменьшению вероятности регистрации гамма-кванта. Максимальное значение эффективности регистрации – при попадании наибольшего числа вторичных электронов в чувствительный объем счетчика. При этом толщина стенки должна быть близкой к длине свободного пробега электрона. Например, при регистрации гамма-квантов с энергией 1 МэВ счетчиком с латунным катодом оптимальная толщина стенки счетчика составляет 0,5 мм, а эффективность регистрации гамма-квантов – 0,026.

Зависимость эффективности регистрации гамма-излучения от энергии счетчиком с тонкой стенкой ( $x < x_{\text{макс}}$ ) определяется соответствующей зависимостью линейного коэффициента передачи энергии для материала стенки. В случае толстой стенки ( $x > x_{\text{макс}}$ ) эффективность регистрации гамма-излучения пропорциональна его энергии, что используется для измерения мощности дозы гамма-излучения. Чем больше энергия гамма-кванта, тем больше энергия

вторичного электрона, выбитого гамма-квантом из стенки счетчика. Чем больше энергия вторичного электрона, тем с большей толщины стенки он выбивается в чувствительный объем, т.е. увеличивается действующая толщина стенки [93].

Ионизационные камеры имеют хороший однородный отклик на излучение в широком диапазоне энергий и являются предпочтительным средством измерения высоких уровней гамма-излучения.

#### **1.4 Применение встроенных детекторов медицинского ускорителя Tomotherapy в дозиметрических целях**

Выходной сигнал со встроенных детекторов аппарата Tomotherapy впервые был использован в 1999 году для восстановления потока фотонного излучения [11]. В данной работе Karatoes вместе с коллегами исследовали возможность применения встроенных детекторов для дозиметрических целей, были описаны основные характеристики детекторов и разработаны возможные методы обработки сигнала. В последующих трех работах того же автора [94-96] метод обработки сырых данных с детекторов был применен для дальнейшей реконструкции изображения в процессе лечения, сначала фантома, затем и пациентов. Аналогичный метод был предложен Wooten и др. [97], где авторы сфокусировались на получении той части изображения пациента, недоступной при мегавольтной визуализации. В работе [98] реконструкция изображения была получена для плана фантома Cheese Phantom. Однако стало понятно, что данный метод имеет критические ограничения, связанные с неполнотой информации, поступающей на детекторы в процессе лечения из-за множество закрытых лепестков коллиматора. В дальнейшие годы такой метод не нашел дальнейшего развития и широкого применения в клинической практике.

Следующий всплеск интереса к использованию данных со встроенных детекторов начался в 2011 году, когда группа исследователей из Нидерландов опубликовала статью, использующую встроенные детекторы для некоторых процедур гарантии качества аппарата Tomotherapy [16]. Основными параметрами для анализа стали: энергия, ширина поля, позиция лазера, анализ прерываний,

поведение мониторинговых камер, согласованность движения стола и кольца гантри. Похожий, но ограниченный проверкой работы МЛК, метод разработали итальянские медицинские физики из Мадрида [17]. Их метод фокусируется на анализе каждого отдельного лепестка коллиматора, основным параметр – время открытия лепестка. Такие проверки отличаются от стандартных процедур ГК полнотой и информативностью, позволяя задетектировать ошибки работы ускорителя задолго до критического влияния этих ошибок на доставляемую в процессе лечения дозу.

В 2012 году Chen и др. [18,99] использовали алгоритм Ричардсона-Люси для восстановления флюенса энергии излучения и полученное измеренное время открытия лепестка применили для пересчета дозового распределения в фантоме. Созданный метод был назван MCLogQA и в дальнейшем он был применен к различным клиническим случаям и использовался как самодостаточный метод верификации планов лучевой терапии [100,101]. Похожий метод был создан Pisaturo и др. [12,13], однако авторы публикаций используют не теоретические расчеты с помощью алгоритмов Люси-Ричардсона, а экспериментальные данные, снятые с детекторов при различной конфигурации лепестков. В работах используется схема, представленная на рисунке 1.6.



Рисунок 1.6 – Схема работы с данными со встроенных детекторов



Для сравнения двух наборов данных – с системы планирования и с внешних детекторов, исходные данные были приведены к одному виду путём учета множества факторов. Такая схема была взята за основу в данной работе, однако в процессе изучения и создания собственного программного кода, были сделаны значительные модификации, учитывающие особенности аппарата и добавляющие точность данному методу. В работе [13] в расчет также была добавлена модель ослабления излучения от стола и пациента, однако данный способ имеет множество ограничений и может использоваться только при сравнении данных детекторов друг с другом, без какого-либо теоретического референса.

Дальнейшие работы по использованию данных со встроенных детекторов включают в себя отдельные процедуры гарантии качества аппарата TomoTherapy, такие как оценка точности вращения гантри [102], оценка стабильности работы ускорителя [103], измерение времени открытий лепестков для динамических шторок [104,105].

Deshpande и др. в 2017 году использовали встроенные детекторы для верификации планов, практически повторяя метод O. Pisaturo, но дополнив его независимым перерасчетом дозы и клинической апробацией метода на основе измерений ионизационными камерами в фантоме [106]. В 2020 в своей публикации Thiagarajan и др. использовали аналогичный метод верификации планов и перерасчета дозы для планов тотального облучения костного мозга [14]. Метод TomoEQA в 2021 году был разработан на основе публикаций Chen и также позволял проводить верификацию планов лучевой терапии до начала лечения пациента [15].

Все существующие публикации показывают широкий спектр возможностей применения встроенных детекторов аппарата TomoTherapy для портальной дозиметрии. Однако все они сосредоточены на отдельных дозиметрических аспектах и ограничены в применении. Стоит отметить, что многие из приведенных исследований опубликованы авторами, связанными непосредственно с производителем ускорителя TomoTherapy, что дает им возможность использовать скрытые для обычного пользователя данные и делает повторение их метода

невозможным. На данный момент также отсутствуют публикации, показывающие возможность применения данных со встроенных детекторов для оценки точности позиционирования пациента непосредственно во время лечения.

Выводы к главе 1 диссертации:

1. В связи с повышением сложности применяемых методик лучевой терапии, небольшие отклонения от предписанной дозы может привести к радиобиологическим последствиям: к потере контроля над опухолью или к осложнениям в нормальных тканях, из чего следует важность обеспечения стабильности всего процесса лечения пациентов. Для этого требуется разработка комплекса процедур гарантии качества, включающий в себя широкий набор параметров для оценки.
2. Стандартные методы дозиметрии, подразумевающие использование тканезквивалентных фантомов и детекторов (чаще ионизационных камер), имеют практические ограничения, связанные с неточностью позиционирования фантома, точечной оценкой поглощенной дозы в нескольких точках плана и с невозможностью использования таких методов во время лечения пациентов. Это приводит к необходимости разработки дополнительных методов дозиметрии, позволяющих расширить спектр и объем исследуемых данных.
3. Портальная дозиметрия – метод, использующий встроенные детекторы медицинских ускорителей, позволяет анализировать большое количество точек по всей области облучения и дает возможность оценивать точность самого процесса лечения пациентов. При этом встроенные детекторы стандартных ускорителей имеют следующие ограничения: быстрый износ панели, сложный процесс калибровки, отсутствие жесткой фиксации и ограничения в размере радиационных полей. В аппарате TomoTherapy данные ограничения отсутствуют: массив из ионизационных камер жестко зафиксирован в установке и охватывает весь размер радиационного поля, что делает эти детекторы подходящими для дозиметрических целей.

Таким образом, подводя итоги обзора литературы, следует отметить, что в настоящее время отсутствует возможность эффективно использовать для дозиметрических целей встроенные детекторы медицинских ускорителей, в том числе детекторы аппарата TomoTherapy. Это приводит к необходимости разработки комплексного метода портальной дозиметрии, адаптированного и апробированного для медицинского ускорителя TomoTherapy, что и является целью диссертационной работы. Такой метод позволит анализировать широкий набор параметров аппарата, верифицировать надежность реализации планов лучевой терапии, а также оценивать изменения в доставленной пациенту поглощенной дозе. Решению задач, сформированных во введении работы, посвящены следующие главы диссертации.

## Глава 2. Методы и средства исследований

### 2.1 Линейный медицинский ускоритель TomoTherapy

#### 2.1.1. Общие характеристики

Медицинский ускоритель TomoTherapy, разработанный компанией Accuray, представляет из себя установку для проведения лучевой терапии. Доставка дозы в нём осуществляется по схеме, показанной на рисунке 2.1. Короткий линейный ускоритель (Siemens Oncology Systems, Concord, CA) вращается на кольце-гантри при расстоянии источник–ось 85 см, в то время как стол поступательно движется внутрь кольца гантри. Таким образом, в опорной системе отсчета пациента пучок излучения движется по спирали. Питч (определяемый как отношение расстояния, на которое переместился стол за одно вращение гантри, к ширине поля) обычно принимает значения от 0,2 до 0,5. Ширина пучка в Y-направлении определяется парой шторок и фиксируется для каждого конкретного пациента в одно из нескольких дискретных значений: 1; 2,5 или 5 см. В направлении X пучок модулируется бинарным многолепестковым коллиматором (МЛК). При открытии шторки до максимального значения 5 см и при открытии всех лепестков многолепесткового коллиматора, максимальный геометрический размер поля в изоцентре аппарата составляет 5 см (в продольном направлении) × 40 см (в поперечном направлении).



Рисунок 2.1 – Схема доставки дозы в аппарате TomoTherapy

Линейный ускоритель обладает максимальной энергией 6 МэВ, номинальная мощность дозы на глубине максимума ионизации 850 сГр в минуту. Установка не имеет выравнивающего фильтра. Это приводит к увеличению мощности дозы, что в свою очередь сокращает время лечения [107, 108].

Многолепестковый коллиматор (Рис. 2.2) состоит из 64-х лепестков, управляемых с помощью сжатого воздуха. Каждый лепесток может находиться либо в закрытом, либо в открытом состоянии. Лепестки сделаны из вольфрама, имеют ширину 6,25 мм в проекции на изоцентр при максимально возможной длине открытого бокового поля в 40 см.



Рисунок 2.2 – Многолепестковый коллиматор TomoTherapy

Модуляция интенсивности осуществляется путем изменения доли времени, на которое открываются различные лепестки. Модуляция может меняться с углом, индивидуальная картина модуляции будет определяться "проекциями", которые соответствуют углам вращения гантри: время прохождения  $7^\circ$  дуги вращения гантри соответствует одной проекции, что означает наличие 51 проекций за одно вращение. Гантри вращается с постоянной скоростью во время каждого сеанса лечения с возможным периодом от 10 до 60 секунд, поэтому время на 1 проекцию варьируется от 194 до 1167 мс. Мера модуляции проекции может быть охарактеризована через коэффициент модуляции – отношение максимального времени открытия лепестка к среднему времени его открытия для конкретной проекции (усреднение исключает лепестки за пределами края поля, которые не открываются). Максимально допустимый коэффициент модуляции определяется

во время планирования: для сложных геометрий более высокая модуляция дает большую степень конформности, но неизбежно увеличивает время доставки дозы, что не требуется для менее сложных случаев.

Для визуализации работы коллиматора в аппарате TomoTherapy используется понятие синограммы лепестков. Синограмма – это двумерное представление движения лепестков, необходимое для реализации плана облучения. Пример синограммы приведен на рисунке 2.3. По оси абсцисс расположены проекции, которые при заданной скорости вращения гантри могут быть переведены в секунды (время одной проекции равно периоду вращения гантри, деленному на число проекций в одном обороте – 51). По оси ординат – номер лепестка коллиматора. В каждой проекции все лепестки имеют своё время открытия. Синограмма показывает, какое время лепесток был открыт в течение времени проекции. Для круглой опухоли, расположенной в изоцентре, синограмма представляет собой синусоиду. Лечебные синограммы, как правило, более сложные – все структуры (опухоли и критические органы) имеют свои синусоиды.

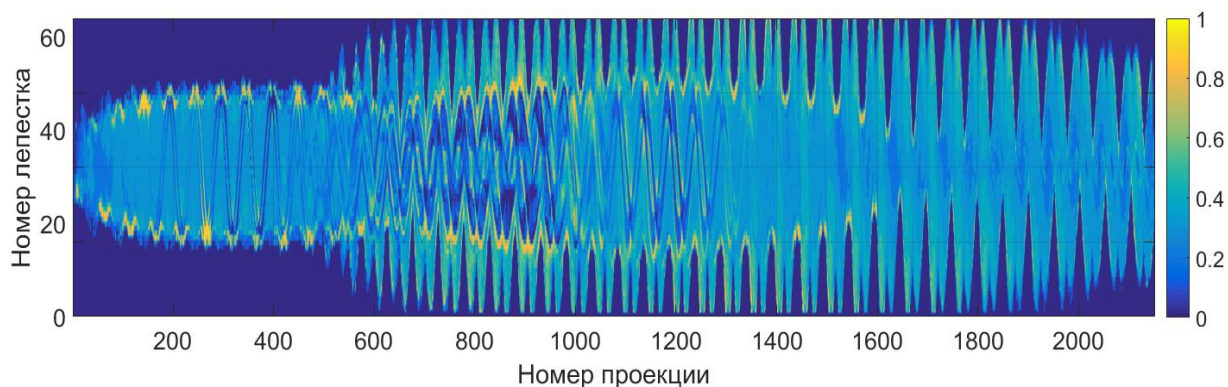


Рисунок 2.3 – Синограмма сложного лечебного плана

Система планирования (СП) TomoTherapy, позволяющая рассчитывать поглощенную дозу на изображениях компьютерной томографии, учитывает временные и геометрические свойства МЛК. Эти свойства включают:

- Минимальный порог открытия лепестка. Для перехода лепестка из закрытого в открытое положение или из открытого в закрытое положение требуется около 12–17 миллисекунд. В результате, система планирования обнуляет любое запланированное время открытия лепестка  $\leq 18$  миллисекунд (Рис. 2.4).



Рисунок 2.4 – Минимальные времена открытия и закрытия лепестка

- Задержка в движение лепестка. Есть небольшие различия между тем, на какое время открытия запрограммированы лепестки и как долго они действительно открыты. Различия измеряются и вводятся в СП.
- Поправочные коэффициенты флюенса лепестков (Leaf Fluence Output Factors, LFOF). Флюенс, полученный от конкретного лепестка, зависит от того, в каком состоянии (открытом или закрытом) находятся соседние лепестки.
- Фильтры лепестка. В то время как коэффициенты LFOF отображают средний флюенс, проходящий через открытый лепесток, фильтры лепестка отображают распределение флюенса с моделированием величины на краю лепестка.

Арочная матрица детекторов аппарата TomoTherapy расположена напротив линейного ускорителя на вращающемся кольце гантри (Рис. 2.5).



Рисунок 2.5 – Матрица детекторов TomoTherapy

Изначально матрица детекторов внедрена в установку для проведения мегавольтной компьютерной томографии (МВКТ) и получения изображений пациента непосредственно перед лечением для контроля укладки.

Пространственная разрешающая способность при получении МВКТ изображения:  $\leq 1,6$  мм ( $512 \times 512$  пикселей). Доступное расстояние между срезами: 1 мм, 2 мм, 3 мм, 4 мм, 6 мм. При это доза, получаемая пациентом при одном МВКТ исследовании: 0,5–3 сГр (в зависимости от шага получения изображения).

Встроенные детекторы представляют из себя 640 ксеноновых ионизационных камер, каждая из которых состоит из двух газовых полостей, разделенных тонкой вольфрамовой перегородочной пластиной (Рис. 2.6). Расстояние между двумя пластинами определяет размер одиночной газовой полости. Перегородочная пластина имеет ширину и толщину 0,32 мм. Их длина 2,54 см в направлении луча. На каждую нечетную пластину приложено высокое напряжение в 1300 В. Четные пластины действуют как собирающие электроды для заряда, образованного в газовых полостях, которые наполняются ксеноновым газом под высоким давлением. Заряд, создаваемый в двух смежных полостях ксенона, собирается вместе, что дает сигнал от одного канала. Следовательно, ячейка имеет размер 1,28 мм.

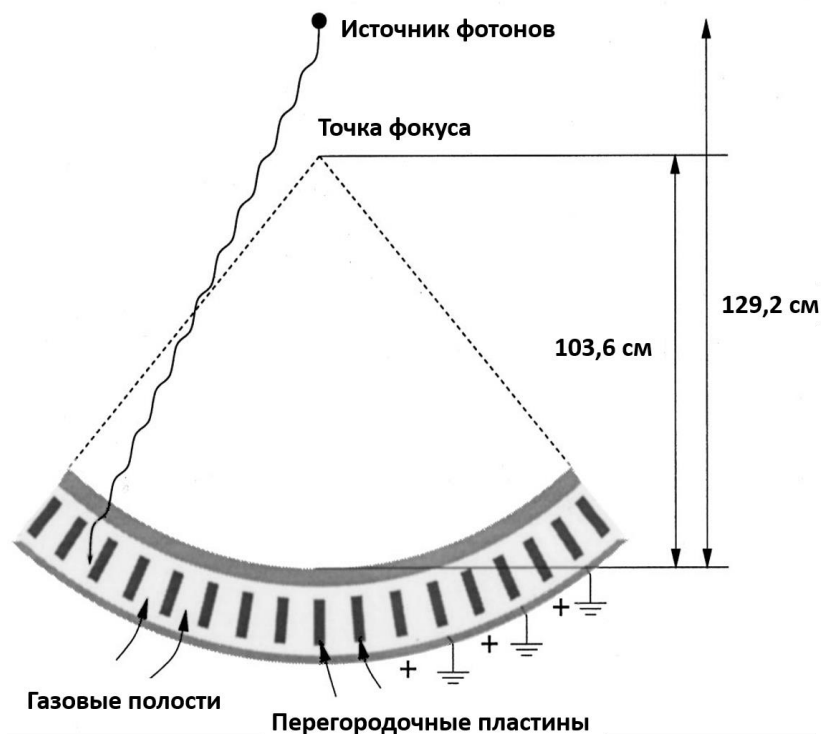


Рисунок 2.6 – Геометрия расположения фокусов источника и детектора

Длина детектора в латеральном направлении луча 5,4 см. Сверху и снизу детектора установлены передняя и задняя пластины, сделанные из алюминия,



толщиной 0,1 см и 0,5 см соответственно. Для рассматриваемой энергии в 6 МэВ передняя пластина действует как фильтр для загрязняющих электронов. Передняя поверхность детектора находится на расстоянии 129,2 см от источника фотонов. Так как радиус дуги детектора 103,6 см, геометрический центр детектора не совпадает с фокусом источника, он расположен ниже на 25,6 см.

Данные с детекторов собираются в системе сбора данных TomoTherapy (DAS, Direct-attached storage) при частоте дискретизации 300 Гц. Они могут быть сжаты (усреднены) по времени, либо по полной проекции, либо по числу данных импульсов, для уменьшения размера результирующего файла данных.

Большой размер несжатых сырых данных представляет рабочую проблему, так как для перемещения сырых данных из аппарата TomoTherapy может потребоваться несколько минут. Поэтому при экспорте происходит усреднение импульсов по проекции, что уменьшает объём данных и увеличивает скорость их обработки, однако уменьшает временное разрешение.

Аппарат TomoTherapy также оснащен камерами контроля дозы (мониторными камерами), задача которых – непрерывное считывание изменения напряжения на пластинах с целью контроля мощности дозы ускорителя. Камеры контроля дозы расположены ниже линейного ускорителя и выше шторок и МЛК. Это керамические параллельные камеры с герметично запечатанными полостями, заполненными азотом при атмосферном давлении (Рис. 2.7).

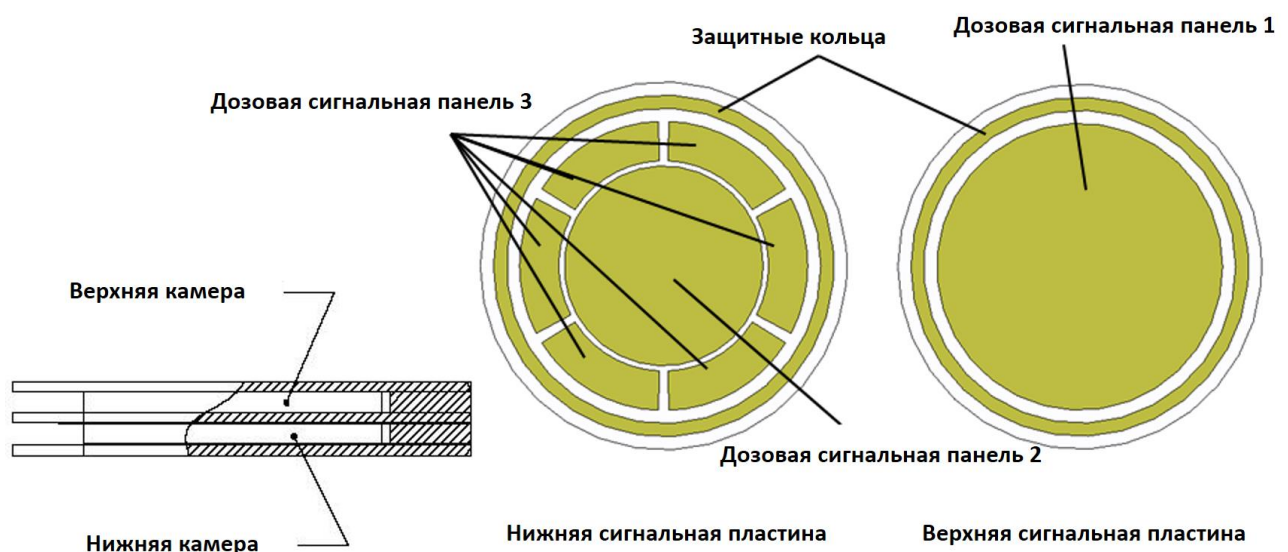


Рисунок 2.7 – Устройство мониторных камер

Луч фотонного излучения проходит через камеры перед входом в систему коллимации. Камеры контроля состоят из двух слоев независимо запечатанных камер. Дозовая сигнальная панель 1 представляет из себя большой круг и расположена на верхней сигнальной пластине. Дозовая сигнальная панель 2 представляет собой меньший круг и расположена на нижней сигнальной пластине. Сигнальная панель дозы 1 имеет большую площадь, чем сигнальная панель дозы 2, и, следовательно, имеет более высокую скорость считывания исходных данных.

Толерантное напряжение для мониторинговых камер:  $600\text{В} \pm 10\%$ . При превышении уровня толерантности аппарат останавливает доставку дозы и выдает уведомление о превышении. Мониторные камеры использовались в данном исследовании как независимый источник информации о потоке облучения для нормировки полученного сигнала с детекторов.

### 2.1.2. Модель источника фотонного излучения

Наиболее важной характеристикой любого поля излучения является его энергетический спектр. Несмотря на то, что система TomoTherapy значительно отличается от других установок лучевой терапии, ее спектр сопоставим со спектрами стандартных ускорителей для той же номинальной энергии. Детали спектра зависят от геометрии, особенно в нижней энергетической части спектра.

Средняя энергия фотонов, составляющая  $1,49\text{ МэВ}$  в центре пучка, уменьшается примерно на  $5\%$  до  $1,43\text{ МэВ}$  для самой удаленной части пучка (примерно на  $20\text{ см}$  от оси). Причиной этой небольшой разницы является отсутствие сглаживающего фильтра, который вносит наибольший вклад в внеосевую спектральную зависимость. Угловая зависимость энергетического спектра представлена на рисунке 2.8, А. Следует подчеркнуть, что почти незначительная внеосевая спектральная зависимость очень благоприятна для ввода в эксплуатацию алгоритма расчета дозы методом свертки/суперпозиций, используемого в системе планирования лечения.

Поскольку линейный ускоритель в системе TomoTherapy используется как при лечении, так и при визуализации, существует также два различных режима

работы ускорителя – режим лечения и режим мегавольтной визуализации (Мегавольтная компьютерная томография, МВКТ). В режиме визуализации МВКТ энергия падающего пучка уменьшается, чтобы обеспечить лучшие характеристики изображения, такие как контрастность и отношение сигнал-шум. Спектры обоих режимов показаны на рисунке 2.8, Б. Максимальная энергия излучения при проведении МВКТ в соответствии экспериментальными данными составила приблизительно 3,5 МэВ. Средняя энергия пучка фотонов составляет около 1,5 МэВ для режима лечения и 1,0 МэВ для режима визуализации.

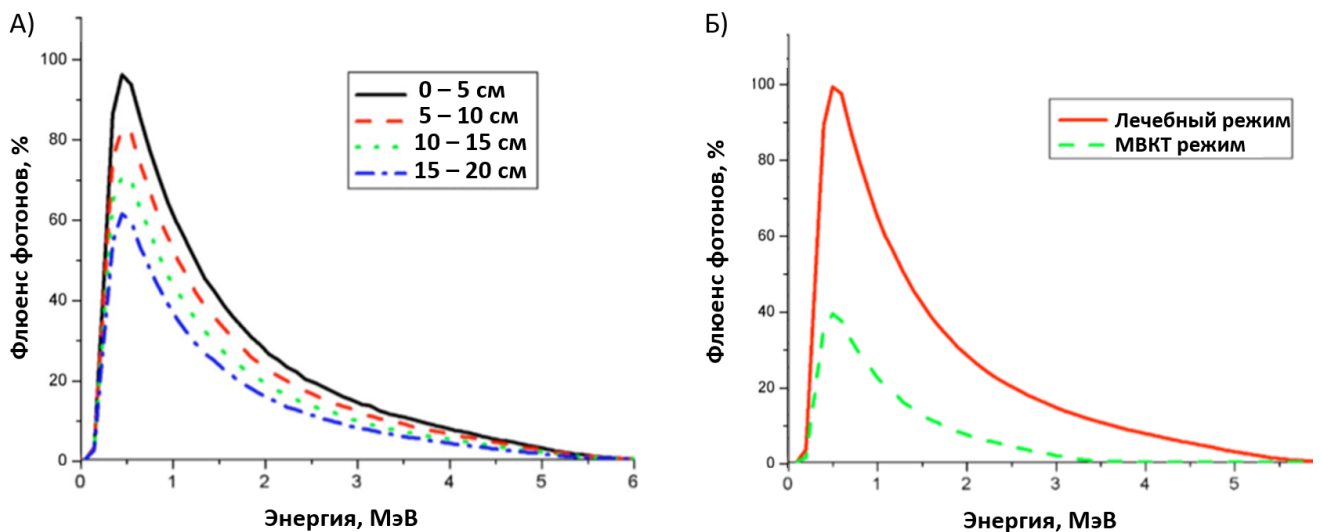


Рисунок 2.8 – А) Абсолютная внеосевая спектральная зависимость TomoTherapy;  
 Б) Абсолютный спектр фотонного пучка TomoTherapy для двух режимов:  
 лечебный и визуализационный [109]

Одним из наиболее важных отличий системы TomoTherapy по сравнению с другими системами лучевой терапии является то, что она не имеет выравнивающего фильтра, который сделал бы дозу на глубине более равномерной. Это приводит к характерному поперечному срезу конической формы. Основная причина, по которой допускается неоднородный профиль, заключается в том, что установка TomoTherapy включает в себя специальную систему IMRT (Intensity-modulated radiation therapy, лучевая терапия с модуляцией интенсивности), не требующую плоский профиль дозы. Многолепестковый коллиматор можно использовать для получения равномерного распределения дозы. С другой стороны, отсутствие выравнивающего фильтра увеличивает мощность дозы в центре поля

примерно в два раза по сравнению с краем поля (Рис. 2.9, А). Поскольку максимальная толщина среза системы TomoTherapy составляет приблизительно 5 см, коническая форма флюенса, наблюдаемая в поперечном профиле, едва заметна в поперечном срезе профиля флюенса (Рис. 2.9, Б).

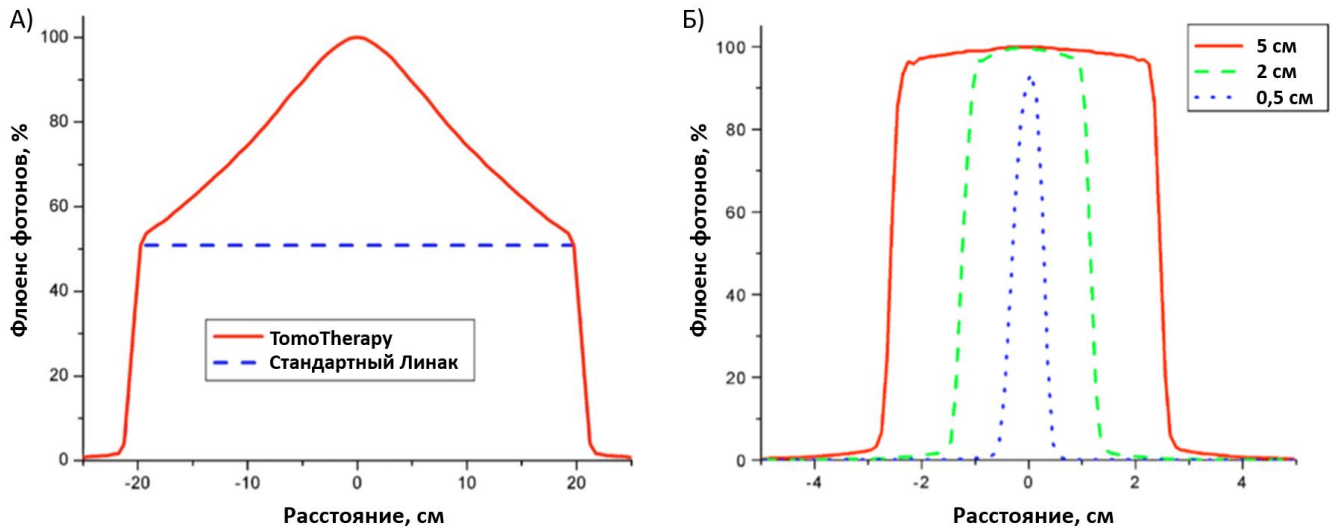


Рисунок 2.9 – А) Продольный и Б) поперечный профиль флюенса лечебного пучка аппарата TomoTherapy [109]

### 2.1.3. Алгоритм расчета дозы методом суперпозиций

Для расчета распределения поглощенной дозы в системе планирования TomoTherapy используется метод свертки/суперпозиций C/S (Convolution/Superposition), основанный на свертке функции ТЕРМА  $T(r', hv)$  (ТЕРМА – полная энергия, выделенная в единице массы) с ядрами  $A(r - r', hv)$ , определяющими относительную энергию, поглощенную в объеме. Для моноэнергетического пучка фотонов поглощенная доза может быть рассчитана по формуле:

$$D(r, hv) = \int T(r', hv)A(r - r', hv)dr' \quad (2.1)$$

Общая формула для расчета поглощенной дозы методом свертки/суперпозиций, вычисляемой для полного объема, определяется как [110,111]:

$$D(x) = \frac{\iiint T(s)\rho(s)[\eta(x)\bar{\eta}^2 h(r(s;x))\Delta V]dV_s}{\rho(x)\Delta V}, \quad (2.2)$$

где  $\mathbf{s}$  – координата точечного источника,  $\mathbf{x}$  – координата рассматриваемой точки,  $T(\mathbf{s})$  – ТЕРМА начального потока энергии в элементе объема  $dV_s$ ,  $\rho$  – плотность,  $\Delta V$  – рассматриваемый объем вокселя,  $h(\mathbf{r})$  – ядро поглощения ( $\iiint_{\infty} h(\mathbf{r})dV = 1$ ),  $\mathbf{r}(\mathbf{s}; \mathbf{x})$  – радиологическая длина от  $\mathbf{s}$  до  $\mathbf{x}$ :  $\mathbf{r}(\mathbf{s}; \mathbf{x}) = \int_s^x \eta(\mathbf{t})d\mathbf{t}$ ,  $\eta$  – относительная плотность ( $\eta = \rho/\rho_{\text{воды}}$ ) и  $\bar{\eta}$  – средняя относительная плотность между  $\mathbf{s}$  и  $\mathbf{x}$ .

Вычисление интеграла свертки для каждой точки объема занимает чрезвычайно много времени, и поэтому расчет дозы в полном объеме методом C/S не используется в клинической практике.

Алгоритм C/S в TomoTherapy основан на приближение свернутого конуса. В этом приближении энергия, выделяемая в коаксиальные конусы с равными телесными углами от объемных элементов на оси конуса, прямолинейно передается, ослабляется и осаждается в объемных элементах на этой оси. В настоящее время алгоритмы C/S, основанные на приближении свернутого конуса, считаются наиболее точными после алгоритмов на основе Монте-Карло [110,112-114].

В свернутом конусе C/S ядро энергии  $h(r)$  сворачивается в дискретное число направлений. Для заданного направления свернутого конуса  $(\theta_m, \varphi_n)$  ядро свернутого конуса  $k^{m,n}(r)$  определяется как:

$$k^{m,n}(r) = \int_{\Omega^{m,n}} r^2 h(r) \sin \theta d\theta d\phi, \quad (2.3)$$

где  $\Omega^{m,n}$  – полный угол для направления свернутого конуса  $(\theta_m, \varphi_n)$ .

В свернутом конусе C/S поглощенная доза является суммированием соответствующего свернутого конуса:

$$\mathbb{D}(\mathbf{x}) = \sum_{m,n} D^{m,n}(\mathbf{x}) \quad (2.4)$$

Поскольку каждое направление свернутого конуса независимо, дальнейшее рассмотрение сосредоточено на одном таком направлении. В свернутом конусе C/S энергия распределяется параллельными линиями вдоль направления  $(\theta_m, \varphi_n)$ . По размерным соображениям линиям присваивается поперечное сечение  $S$ . Объемное сечение одной линии:  $\Delta V = \Delta S \Delta x$ . Длина радиологического пути [115] этого участка равна  $r = \eta(x) \Delta x$ . Объемный участок  $\Delta V$  получает энергию от всех других

участков  $dV_S = \Delta S ds$ , пересекающих эту линию. Исходя из определения поглощенной энергии свернутого конуса:

$$D(x) = \frac{\int_{s=0}^{s=x} T(s)\rho(s)[k(r(s;x))\Delta r]dV_S}{\rho(x)\Delta V} \quad (2.5)$$

Здесь начало координат ( $s = 0$ ) определяется как первая точка в направлении переноса энергии, где ТЕРМА не равна нулю, а направление переноса определяется как положительное направление ( $x \geq 0$ ). Числитель – это общая энергия, вложенная в  $\Delta V$ . Часть  $T(s)\rho(s)dV_S$  – это общая выделяемая энергия в объеме  $dV_S$ . Часть  $k(r(s;x))\Delta r$  определяет долю энергии, которая поглощается в целевом объеме  $\Delta V$  в соответствии с поглощением энергии свернутого конуса. После преобразований получим:

$$D(x) = \frac{\rho_{\text{воды}}\eta(x)\Delta S\Delta x \int_0^x T(s)\eta(s)k(r(s;x))ds}{\rho_{\text{воды}}\eta(x)\Delta S\Delta x} = \int_0^x T(s)\eta(s)k(r(s;x))ds \quad (2.6)$$

При этом  $r(s;x) = \int_s^x \eta(t)dt$  – радиологическая длина от  $s$  до  $x$ . Отсюда:

$$\frac{dr(s;x)}{ds} = -\eta(s) \quad (2.7)$$

Выражая  $ds$  и учитывая, что  $x$  – константа при интегрировании, подставляя в уравнение выше, имеем:

$$D(x) = \int_0^x T(s)k(r_x)dr_x \quad (2.8)$$

Данный интеграл в уравнении является интегралом Стильеса [116]. Интеграл Стильеса эквивалентен следующему интегралу Римана:

$$D(x) = \int_0^{r(0;x)} T(s(r_x))k(r_x)dr_x \quad (2.9)$$

Определив кумулятивное свернутое ядро  $K(r_x)$  как

$$K(r_x) = \int_0^{r_x} k(t)dt \quad (2.10)$$

можем записать конечную формулу для расчета поглощенной дозы:

$$D(x) = \int_0^{r(0;x)} T(s)dK(r_x(s)) \quad (2.11)$$

Данное уравнение также является интегралом Стильеса.

Полученное уравнение является аналитической формулой для свернутого конуса  $C/S$ . Здесь для простоты используется массовая плотность вместо электронной плотности. Предположение для использования такого приближения

состоит в том, что электронная плотность приблизительно пропорциональна массовой плотности [117-118]. ТЕРМА может быть оценена по формуле:

$$T(s) = \frac{\mu}{\rho} (hv)\Psi(s), \quad (2.12)$$

где  $\Psi(s)$  – первичный флюенс энергии в рассматриваемой точке.

Первичный флюенс энергии для аппарата TomoTherapy в отделении лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева равен  $\Psi = 3,477396759 \cdot \frac{10^{10} \text{ МэВ}}{\text{см}^2 \cdot \text{с}}$  в изоцентре для максимального радиационного поля 5 на 40 см<sup>2</sup>.

В условиях переходного равновесия заряженных частиц, поглощенную дозу на глубине 1,5 см от изоцентра можно оценить следующим образом:

$$D = \Psi_{1,5\text{см}} (\mu_{en}/\rho)_{\text{вода}} \cdot B, \quad (2.13)$$

где  $\Psi_{1,5\text{см}} = 3,477396759 \cdot \frac{10^{10} \text{ МэВ}}{\text{см}^2 \cdot \text{с}} \cdot e^{-((\mu/\rho) \cdot \rho \cdot 1,5 \text{ см})}$ ,  $(\mu/\rho)_{\text{вода}} = 0,056 \text{ см}^2/\text{г}$ ,  $(\mu_{en}/\rho)_{\text{вода}} = 0,028 \text{ см}^2/\text{г}$  для средней энергии 1,6 МэВ. Приблизительная оценка фактора рассеяния:  $B = 1,03$ .

Примерная оценка мощности дозы на расстоянии 86,5 см от источника равна  $\dot{D}_{SAD=86.5} = 886 \text{ сГр/мин}$ . Для пересчета мощности дозы в изоцентре применяется метод обратных квадратов:

$$\dot{D}_{SSD=85} = \dot{D}_{SAD=86.5} \left( \frac{85 \text{ см}}{86,5 \text{ см}} \right)^2 = 855 \text{ сГр/мин}. \quad (2.14)$$

Эта оценка близка к стандартному значению мощности дозы в аппаратах TomoTherapy, однако для расчета дозы в системе планирования происходит более точный расчет с использованием спектра фотонного пучка и ядер рассеяния метода Монте-Карло.

Для использования описанного метода расчета поглощенной дозы требуется знать массовую плотность каждого вокселя изображения компьютерной томографии. Для перевода чисел Хаунсфилда, полученных на КТ, в массовую плотность, использовалась калибровочная кривая (Рис. 2.10), полученная экспериментально с помощью фантома Cheese Phantom и вставок различной плотности. Обработка изображений проходила в программе MIM Maestro.

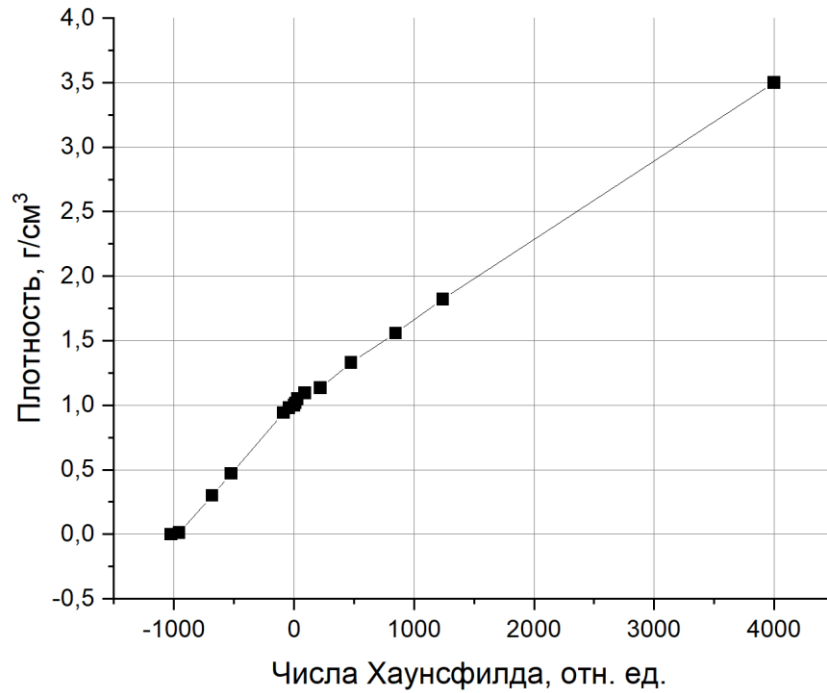


Рисунок 2.10 – Калибровочная кривая для аппарата TomoTherapy

При дальнейшей оптимизации дозы в СП TomoTherapy используется итеративный подход минимизации по методу наименьших квадратов [119-120]. Целевая функция оптимизации  $O$  для конкретной структуры представлена следующим уравнением:

$$O(\vec{\Psi}) = \sum_t \left( \frac{\alpha_t}{N_t} \sum_i (\beta_{t,i}^{max} \beta_{t,i}^{min} + \Phi_i^t) (D_i^p - D_i^d)^2 \right) + \sum_r \left( \frac{\alpha_r}{N_r} \sum_i (\phi_{r,i}^{max} + \Phi_i^r) (D_i^p - D_i^d)^2 \right) \quad (2.15)$$

где  $\vec{\Psi}$  – вектор флюенса энергии,  $\alpha$  – весовое значение функции,  $\beta^{max}, \beta^{min}$  – максимальное и минимальное заданное значение дозы,  $N$  – количество вокселей в структуре,  $\Phi_i^x = \sum \phi_{x,i}^{DVH}$  – вклад весовых значений точек гистограммы доза-объем для структуры  $x$ .

## 2.2 Методы стандартной дозиметрии

Ионизационные камеры применяются в абсолютной и относительной дозиметрии пучков фотонов и электронов в лучевой терапии. С помощью камер проводятся измерения в воздухе, твердом или водном фантоме. В работе было использовано два типа ионизационных камер: CC013 производства компании IBA Dosimetry и A1SL производства компании Exradin.



Ионизационная камера СС013 – это стандартная цилиндрическая камера для клинического использования в водных и тканеэквивалентных фантомах (Рис. 2.11, А). Ионизационная цилиндрическая камера А1SL может использоваться для дозиметрии в небольших полях размером 6 мм на 8 мм для точечного измерения дозы (Рис. 2.11, Б).

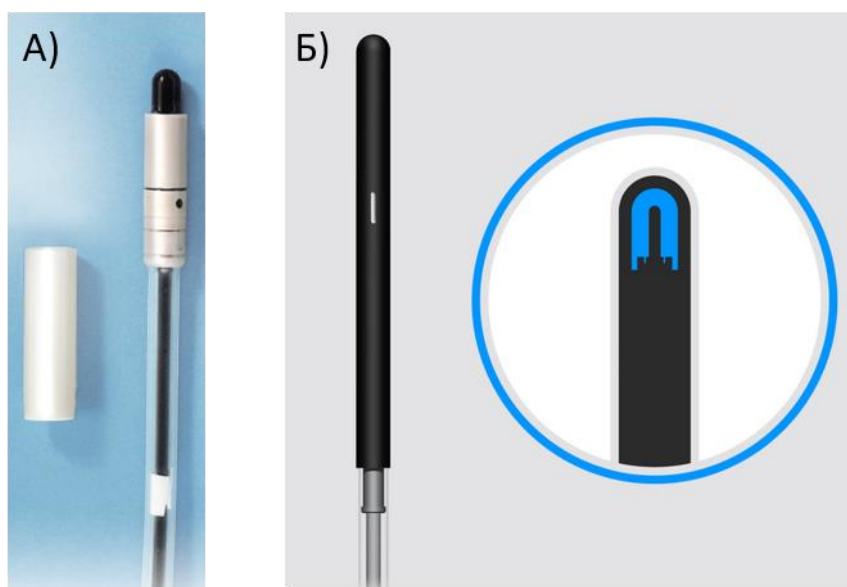


Рисунок 2.11 – Ионизационные камеры А) СС013, Б) А1SL

Более подробные характеристики камер представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Параметры ионизационных камер

Параметры	СС13	А1SL
Активный объем (номинальный)	0,13 см <sup>3</sup>	0,053 см <sup>3</sup>
Полная длина активной	5,8 мм	5,8 мм
Толщина стенки	0,4 мм	1,1 мм
Диаметр внутреннего электрода	1 мм	1 мм
Диаметр внутреннего электрода	3,3 мм	4,4 мм
Поляризационное напряжение	± 300 В (max. ± 500 В)	± 300 В (max. ± 1000 В)
Материал оболочки	воздухоэквивалентный пластик С552	воздухоэквивалентный пластик С552
Калибровочный фактор камеры	3,8 x 10 <sup>-9</sup> Кл/Гр	5,9 x 10 <sup>8</sup> Гр/Кл

Для использования описанных камер в целях дозиметрии необходима калибровка ионизационных камер. Установка TomoTherapy требует калибровки мощности дозы таким же образом и с такой же точностью, как и для обычных терапевтических ускорителей с гантри. Рекомендуемым протоколом для клинической дозиметрии фотонов высокой энергии является отчет Американской ассоциации медицинских физиков TG-51 [121].

Формализм, используемый протоколом TG-51, заключается в следующем. Поглощённая доза на опорной глубине  $z_{ref}$  в воде для качества излучения  $Q$  и в отсутствии ионизационной камеры определяется как:

$$D_{w,Q} = M_Q N_{D,w,Q_0} k_{Q,Q_0}, \quad (2.16)$$

где  $M_Q$  – показания прибора при расположении опорной точки камеры в точке  $z_{ref}$ , скорректированные на давление и температуру, калибровочный коэффициент для электрометра, влияние полярности и ионной рекомбинации.  $N_{D,w,Q_0}$  является калибровочным коэффициентом в единицах поглощённой дозы в воде для дозиметра при опорном качестве излучения  $Q_0$  и  $k_{Q,Q_0}$  – коэффициент камеры, характеризующий разницу между показаниями при опорном качестве излучения  $Q_0$  и при измеряемом  $Q$ .

Значения  $k_Q$ , используемые протоколом TG-51, были сведены в таблицу в TG-51 в зависимости от процентной дозы, указанной на глубине 10 см и 100 см SSD (Source-surface distance, расстояние источник-поверхность) для эталонного размера поля  $10 \times 10 \text{ см}^2$  в чистом, свободном от электронного загрязнения фотонном пучке. Для нескольких коммерчески доступных устройств лучевой терапии невозможно измерить процентную глубинную дозу в этих стандартных условиях.

В аппарате TomoTherapy измерения в референсных условиях невозможно в связи с особенностями доставки дозы. Поэтому согласно протоколу TG-148 определяется поле, максимально близкое к референсному:  $f_{msr}$ . Боковое равновесие заряженных частиц выполняется в этом поле  $f_{msr}$  для детекторов можно считать малыми по отношению к размеру поля. Затем в формализм эталонной дозиметрии вводится поправочный коэффициент  $k_{Q_{msr},Q}^{f_{msr},f_{ref}}$ , который

учитывает различия в геометрии и качестве луча между условиями измерения для конкретной машины и обычными эталонными условиями, обозначаемыми  $f_{ref}$ . Поглощенная доза для воды в эталонном поле для конкретной машины затем определяется как:

$$D_{w,Q}^{f_{msr}} = M_{Q_{msr}}^{f_{msr}} N_{D,w,Q_0} k_{Q,Q_0} k_{Q_{msr},Q}^{f_{msr},f_{ref}} \quad (2.17)$$

Когда поглощенная доза измеряется с помощью эталонного метода дозиметрии, обеспечивающего единство измерений до первичного стандарта, в этом случае поправочный коэффициент для исследуемой ионизационной камеры можно получить из этого уравнения. Для составных полей для конкретного плана определено эталонное поле, приближенное к клиническим полям, которое обеспечивает однородное распределение дозы в расширенном и геометрически простом целевом объеме. В этом случае поглощенная доза воды может быть выражена как

$$D_{w,Q}^{f_{msr}} = M_{Q_{msr}}^{f_{msr}} N_{D,w,Q_0} k_{Q,Q_0} k_{Q_{msr},Q}^{f_{msr},f_{ref}} k_{Q_{pesr},Q_{msr}}^{f_{pesr},f_{msr}}, \quad (2.18)$$

где  $k_{Q_{pesr},Q_{msr}}^{f_{pesr},f_{msr}}$  - коэффициент для корректировки между полями  $msr$  и  $pcsrr$ . Эти два поправочных коэффициента могут быть объединены в один,  $k_{Q_{pesr},Q}^{f_{pesr},f_{ref}}$  если не требуется поле  $f_{msr}$ .

Доза клинического поля, относительно  $msr$  или  $pcsrr$ , определяется с помощью коэффициента поля:

$$D_{w,Q_{clin}}^{f_{clin}} = D_{w,Q_{mrs(pcsr)}}^{f_{mrs(pcsr)}} \cdot \Omega_{Q_{clin},Q_{mrs(pcsr)}}^{f_{clin},f_{mrs(pcsr)}}, \quad (2.19)$$

где

$$\Omega_{Q_{clin},Q_{mrs(pcsr)}}^{f_{clin},f_{mrs(pcsr)}} = \frac{M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}}{M_{Q_{mrs(pcsr)}}^{f_{mrs(pcsr)}}} \cdot k_{Q_{clin},Q_{mrs(pcsr)}}^{f_{clin},f_{mrs(pcsr)}} \quad (2.20)$$

В идеале поправочные коэффициенты должны быть близки к единице, а коэффициенты поля могут быть аппроксимированы как отношение показаний камеры.

Дозу для пучка облучения можно рассчитать с помощью модифицированной версии протокола TG-51 рабочей группы AAPM, описанной в более новой версии доклада TG-148, посвященной процедурам гарантии качества аппарата TomoTherapy [122].

Протокол TG-51 напрямую не применяется к пучку облучения TomoTherapy, поскольку ширина поля в 100 мм x 100 мм не является достижимой. Расстояние источник-ось в 850 мм не обеспечивают достаточно пространства для измерений при SSD 1000 мм и глубине 100 мм, как предписано TG-51. Кроме того, поскольку в системе нет сглаживающего фильтра, качественный спектр луча отличается от такового для традиционной системы в 6 МВ.

Компания Assura рекомендует выполнять преобразования результатов измерений заряда ионизационной камеры в дозу, используя форму, описанную в документах TG-148.

В зависимости от того, как различные системные параметры попадают в пределы диапазона допустимых отклонений, выходная мощность статического открытого поля системы в различных аппаратах может варьироваться.

Интенсивность статической выходной мощности системы будет определяться во время ввода системы в эксплуатацию и в дальнейшем она будет использоваться в качестве данных для проверки стабильности:

- типичная интенсивность статической выходной мощности для системы с конфигурацией стандартной мощности дозы составляет  $850 \pm 30$  сГр/мин при SSD в 850 мм, глубине в 15 мм для *Virtual Water* и размере поля в 50 мм x 400 мм;
- типичная интенсивность статической выходной мощности для системы с конфигурацией высокой мощности дозы составляет 1025 сГр/мин при SSD в 850 мм, глубине в 15 мм для *Virtual Water* и размере поля в 50 мм x 400 мм.

Как и в случае стандартной мощности дозы, у разных аппаратов ожидается вариация номинальной выходной мощности в несколько процентов.

Для статических и ротационных IMRT полей, определение измеренной дозы можно проводить по упрощенной формуле, в которой компания Assura рассматривает:

$$k_{Q,Q_0} k_{Q_{msr},Q}^{f_{msr},f_{ref}} k_{Q_{pesr},Q_{msr}}^{f_{pesr},f_{msr}} \approx 1. \quad (2.21)$$

Практическое использование калиброванных ионизационных камер в целях дозиметрии в лучевой терапии возможно при наличии водных или тканеэквивалентных фантомов. В данной работе использовался фантом CIRS АТОМ<sup>®</sup> (Sun Nuclear) – антропоморфный дозиметрический фантом, предназначенный для исследования дозы для органов риска, эффективной дозы для всего тела, а также для проверки доставки терапевтических доз облучения [123,124].

Фантом имеет секционную конструкцию с секциями толщиной 25 мм (Рис. 2.12, А). Поверхности сечения чрезвычайно плоские и гладкие и не требуют каких-либо специальных покрытий или обработки, что является важным фактором при визуализации на КТ. Материал фантома – тканеэквивалентная эпоксидная смола.

Плотность костной ткани значительно меняется с возрастом. Это особенно важно в педиатрических моделях, потому что красный костный мозг распределен по всей скелетной системе по сравнению со взрослыми.

Правильное моделирование костей также важно для педиатрических пациентов, поскольку они обладают более высокой чувствительностью к воздействию радиации. Поэтому для более точных дозиметрических измерений атомные фантомы изготавливаются из материалов, эквивалентных кости, на основе соответствующего состава кости, типичного для педиатрических пациентов (Табл. 2.2)

Таблица 2.2 – Характеристики антропоморфного фантома CIRS АТОМ

Высота, см	110
Вес, кг	19
Длина * ширина, см	14 * 17
Физическая плотность костей, г/см <sup>3</sup>	1,52
Электронная плотность костей, 1/см <sup>3</sup>	4,801*10 <sup>23</sup>

Для экспериментальной проверки разработанной методики был также использован фантом из твердой воды Cheese Phantom<sup>®</sup> (TomoTherapy). Данный

фантом сделан из однородного материала, который показал свою тканезквивалентность – 0.5 %. В собранном виде диаметр фантома 30 см, а его толщина – 18 см. Он имеет 32 полости для ионизационных камер и 20 вставок. Фантом имеет полный набор водноэквивалентных вставок для заполнения данных полостей (Рис. 2.12, Б).

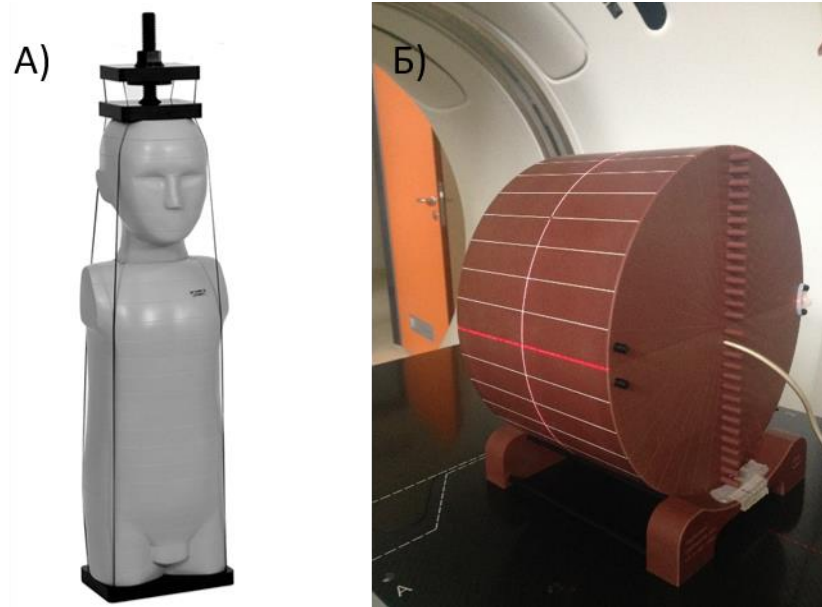


Рисунок 2.12 – А) Антропоморфный фантом CIRS ATOM; Б) Однородный фантом Cheese Phantom

На задней стороне фантома наиболее близкие к центру полости для ионизационных камер находятся на расстоянии 1 см (в верхней стороне фантома) и 0,5 см (в нижней стороне фантома) от плоскости для пленок. Остальные ионизационные полости расположены через 1 см относительно этих двух полостей. При простом вращении фантома, точки измерения могут быть взяты с разрешением в 0,5 см в любой трансверсивной плоскости, проходящей через центр фантома.

Характеристики фантома:

- Водноэквивалентный;
- Плоскость для пленок с маркерами на верхней стороне;
- Конфигурации с однородностью и без неё;
- 20 полостей для ионизационных камер, расположенных в 6, 5 и 11 см от центра;

- Физическая плотность  $1,047 \text{ г/см}^3 \pm 0,01 \text{ г/см}^3$ ;

### 2.3 Применение программной среды MATLAB для обработки и сравнения данных с помощью гамма-анализа

Для обработки и анализа данных в исследовании было использовано программное обеспечение MATLAB (MathWorks Incorporated, Natick, MA, USA). MATLAB был выбран в качестве вычислительной платформы главным образом из-за его естественного и простого синтаксиса и большого количества встроенных функций; он устраняет необходимость в обширном программировании, а также удобен при работе с медицинскими файлами типа DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine).

При создании программы для обработки данных с детекторов были использованы средства графического пользовательского интерфейса (GUI – Graphic User Interface), предназначенные для создания в MATLAB приложений с пользовательским интерфейсом. В этих приложениях присутствуют управляющие элементы, при изменениях пользователем свойств которых вызываются подпрограммы, выполняющие некоторые действия.

Графическое приложение в MATLAB хранится в двух файлах с расширениями \*.fig и \*.m, первый из них содержит описание формы окна, а второй – код программы. Добавление элемента интерфейса в редакторе приводит к автоматической генерации шаблона обработчика события (например, обработчика нажатия кнопки) в файле с кодом программы.

В данной работе для анализа полученных распределений используется метод гамма анализа [125] – математический метод, сравнивающий два дозовых распределения: измеренное и рассчитанное. В результате применения этого метода в среде MATLAB строилась матрица гаммы  $\Gamma_N(\vec{r}_E)$ . Для каждой измеренной точки  $\vec{r}_R$  по отношению ко всем расчетным точкам  $\vec{r}_E$  рассчитывается серия значений  $\Gamma(\vec{r}_E, \vec{r}_R)$ , используя формулу:

$$\Gamma(\vec{r}_E, \vec{r}_R) = \sqrt{\frac{|\vec{r}_E, \vec{r}_R|^2}{\delta r^2} + \frac{|D(\vec{r}_R) - D(\vec{r}_E)|^2}{\delta D^2}}, \quad (2.22)$$

$|\vec{r}_E, \vec{r}_R|$  – расстояние между анализируемыми точками,

$|D(\vec{r}_R) - D(\vec{r}_E)|$  – разница значений дозы (сигнала) между анализируемыми точками,

$\delta D$  – критерий разницы доз. Может быть глобальным либо локальным. Обычно это 3 % от максимальной дозы. В данной работе используется глобальный критерий разницы доз.

$\delta r$  – пространственное расстояние между точкой в запланированном распределении и ближайшей точкой в оцениваемом распределении с той же дозой. Стандартное значение это 3 мм.

Наглядное представление гамма-анализа показано на рисунке 2.13.

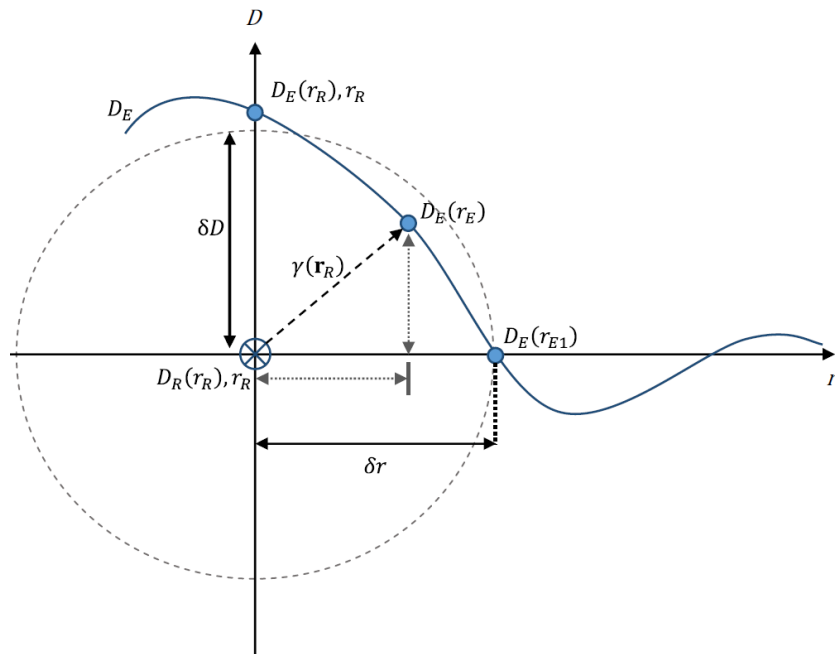


Рисунок 2.13 – Параметры гамма оценки в одномерном случае

Для конечного значения гаммы  $\Gamma_N(\vec{r}_E)$  выбирается минимум из всех значений  $\Gamma(\vec{r}_E, \vec{r}_R)$  для каждого  $\vec{r}_E$ :

$$\Gamma_N(\vec{r}_E) = \min\{\Gamma(\vec{r}_E, \vec{r}_R) \forall \vec{r}_R\} \quad (2.23)$$

В данной работе есть возможность использовать двумерный гамма-анализ: значение каждой точки сравнивается не только с точками в своей проекции, но и с остальными точками матрицы. Критерий того, подходит ли точка под заданные условия или выходит за них:

$$\Gamma_N(\vec{r}_E) < 1 \text{ – точка проходит критерий, } p = 1$$



$$\Gamma_N(\vec{r}_E) > 1 - \text{точка не проходит критерий, } p = 0$$

Количество точек, проходящих по критерию, деленное на полное количество точек  $N$  – гамма-индекс, значение которого вычислялось в программе MATLAB:

$$\gamma = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N p \cdot 100\%. \quad (2.24)$$

Гамма-анализ был внедрен в программу в виде отдельного окна, с возможностью пользователя задавать область интереса, параметры  $\delta D$  и  $\delta r$ , а также выбирать между одномерным и двумерным анализом. Кроме расчета гамма-индекса, программа строит гистограмму распределения гаммы по всей области интереса (Рис. 2.14) и рассчитывает среднее отклонение значений между двумя наборами данных.

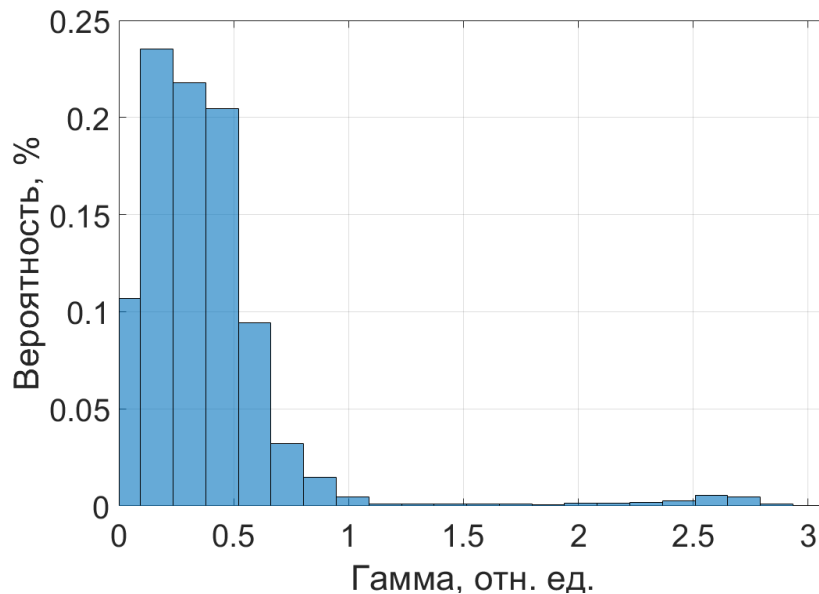


Рисунок 2.14 – Распределение гамма-индекса по всей области интереса

### Глава 3. Разработка алгоритма обработки данных со встроенных детекторов аппарата TomoTherapy

В третьей главе диссертации представлена разработка алгоритма, позволяющего анализировать данные со встроенных детекторов аппарата TomoTherapy и сравнивать их с расчетными данными с системы планирования. Исследованы факторы, влияющие на различие двух массивов данных – экспериментальных и расчетных. Созданная на базе среды MATLAB программа для обработки данных со встроенных детекторов медицинского ускорителя TomoTherapy зарегистрирована на территории Российской Федерации и доступна для использования как в научных исследованиях, так и в практической медицине (свидетельство № 2023614195 от 27.02.2023). При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором в соавторстве [126-129].

В процессе создания метода было использовано два типа данных:

1. Из системы планирования TomoTherapy (TPS) экспортировались планы пациентов в формате DICOM RT\_PLAN, из которых затем были извлечены синопаммы времени открытия лепестков.
2. Из программного обеспечения TomoTherapy Quality Assurance (TQA) извлекались данные с детекторов, а также данные с мониторинговых камер в виде файлов типа .csv.

Основная задача данной главы заключалась в анализе факторов, влияющих на различие двух массивов данных и разработке метода, автоматически учитывающего эти факторы и позволяющего сравнивать два набора данных в созданном программном обеспечении. Более подробное описание данных, используемых в работе, представлено в таблице 3.1. Следует отметить, что проекции напрямую связаны с периодом вращения кольца гантри: время одной проекции равно периоду вращения гантри, деленному на число проекций в одном обороте – 51. Число проекций зависит от протяженности облучаемой мишени.

Таблица 3.1 – Описание используемых данных

Тип данных	Ось $X$	Ось $Y$	Ось $Z$ (значение в двумерной матрице)
Синограмма с системы планирования	Номер проекции $p$	Количество лепестков $n = 64$	Время открытия лепестка $T_{\text{МЛК}}$
Данные со встроенных детекторов	Номер проекции $p$	Число ячеек детектора $N = 640$	Накопленный ионизационными камерами заряд $M$

Наряду с матрицей  $M$ , из программного обеспечения TQA также экспортировались данные с мониторных камер  $S$ , представляющие из себя данные о зарядах, накопленных в камерах 1 и 2 во время каждой проекции.

Для учета большинства факторов требовалось создать процедуры, в которых лепестки коллиматора открывались на определенное время, заданное пользователем вручную. Пример созданной вручную синограммы изображен на рисунке 3.1.

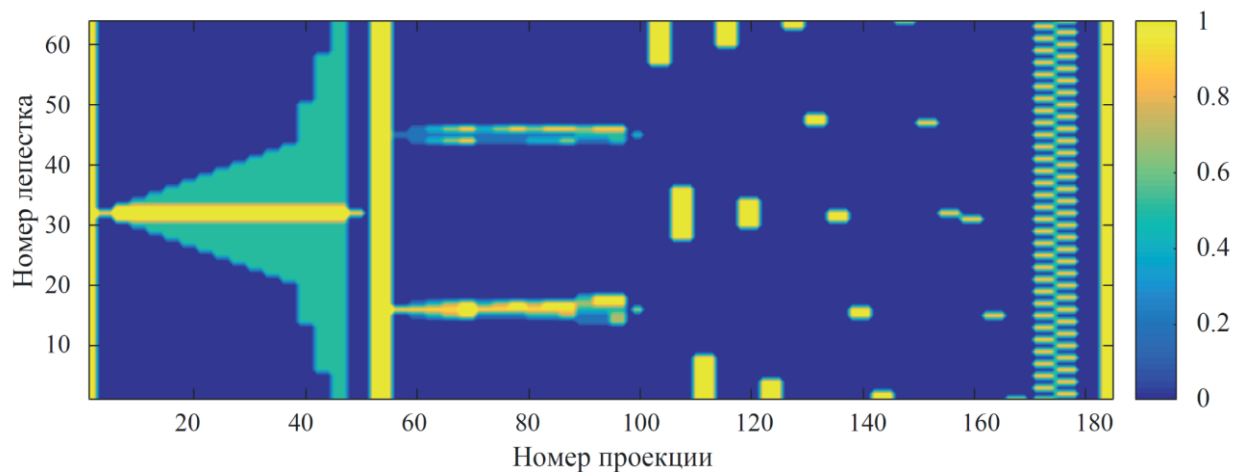


Рисунок 3.1 – Синограмма для учета факторов различия

Согласно производителю, интенсивность флюенса излучения зависит от размера поля. По сравнению с полем шириной 5 см интенсивность флюенса для поля шириной 2,5 см обычно составляет 99,2 %, а интенсивность флюенса для поля шириной 1 см обычно — 89,2 %. Поэтому все измерения, описанные в данной главе, проводились в тройном объёме для трех существующих размеров полей.

### 3.1 Исследование физических характеристик детекторов

#### 3.1.1 Исследование влияния формы детектора на выходной сигнал

Главной особенностью детекторов аппарата TomoTherapy, отличающей их от стандартных EPID панелей, является их геометрия. Как уже было сказано, детекторы имеют дугообразную форму, фокус детектора и источника не совпадают, при этом сам аппарат не имеет выпрямляющего фильтра. Данные факторы создают неравномерный отклик детекторов.

Хотя интенсивность потока падающих фотонов, выходящих из головки ускорителя, лишь слегка неравномерна вдоль веерного пучка, заряд, накопленный в ксеноне, резко возрастает с увеличением расстояния от центра детектора. Таким образом, при всех открытых лепестках значения на каждой ионизационной камере зависят от её расположения.

Сигнал с детекторов зависит как от самого профиля налетающих фотонов, так и от отклика самого детектора. Трансверсальный профиль фотонов имеет конусную форму и максимум в центре. Отклик детекторов, в свою очередь, увеличивает сигнал с увеличением расстояния от центра в следствии своей геометрии. Это происходит приблизительно линейно, что объясняется линейным увеличением площади поперечного сечения для малых углов. Однако для расстояний, превышающих примерно длину 120 детекторов в каждом направлении, наклон прямой меняется. Это соответствует точке на детекторе, где луч, выходящий из источника фотонов, начинает пересекать две вольфрамовые пластины. Следовательно, затухание выше, что приводит к уменьшению наклона прямой.

Итоговый профиль сигнала с детекторов представляет из себя результат поэлементного умножения начального потока энергии фотонного излучения на отклик детекторов:

$$\text{Профиль сигнала} = (\text{Профиль фотонов}) \otimes (\text{Отклик детекторов}) \quad (3.1)$$

Для сравнения данных с детекторов с теоретическими синограммами, показывающими время открытия лепестков, профиль сигнала должен быть

известен. Его получение возможно либо из прямых измерений сигнала при всех открытых лепестках коллиматора, либо при свертке известных профилей фотонов и отклика детекторов. Второй способ затруднителен на практике из-за невозможности напрямую измерить отклик детекторов. Примерный вид зависимости получен в работе Keller и соавт. [130] путем моделирования излучения детекторов. Однако работа была написана авторами, напрямую связанными с производителем аппарата TomoTherapy, и за счет этого обладающими уникальными знаниями об источнике, что позволило сделать довольно точные вычисления. При этом способ прямых измерений профиля сигнала с детекторов имеет ряд преимуществ: во-первых, измерения относятся к конкретному аппарату и при внедрении разработанного метода в новую клинику есть возможность откорректировать измеренные данные под конкретный аппарат, во-вторых, измерения показывают актуальный сигнал, фиксирующий состояние источника и системы детекторов в конкретное время: этот сигнал можно измерять заново при каких-либо изменениях в работе аппарата.

Следует отметить, что теоретическая синограмма показывает время открытия лепестков за проекцию и не учитывает геометрического фактора. Отсюда при конфигурации МЛК, в которой все лепестки находятся в открытом состоянии, синограмма будет иметь значение 1 для каждого лепестка, т.е. 100 % времени проекции каждый лепесток будет открыт.

Для нахождения профиля сигнала была создана процедура, в которой все лепестки находились в открытом положении 100 % времени. Из полученных данных с детектора, профиль сигнала  $M_{\text{реф}}$  был найден для каждого размера поля (Рис. 3.2).

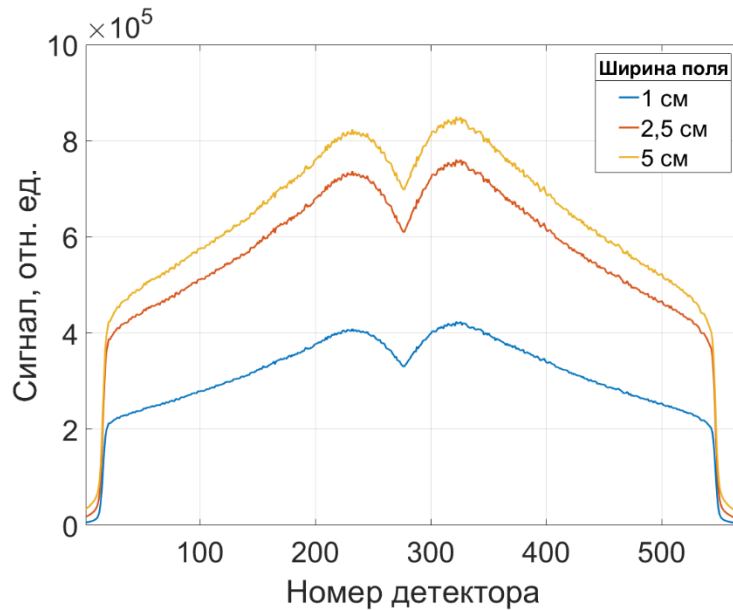


Рисунок 3.2 – Сигнал с детекторов при всех открытых лепестках

В результате полученные профили согласуются с литературными данными и показывают неравномерный отклик ионизационных камер. Профили сигнала детекторов были внедрены в созданный программный код путем поэлементного деления исследуемого сигнала  $M$  на референсный сигнал при полностью открытых лепестках  $M_{\text{реф}}$ .

### 3.1.2 Расчёт фонового излучения

Ионизационная камера, как и любой детектор излучения, всегда имеет определенный фоновый сигнал. Он складывается из электрических утечек (темновой ток), утечек излучения через закрытые лепестки МЛК и из рассеянного излучения, приходящего из других частей аппарата TomoTherapy.

Для вычисления фонового излучения была проанализирована синограмма, в которой все лепестки находились в закрытом состоянии. При этом стоит отметить, что во время любой процедуры на аппарате TomoTherapy источник излучения работает непрерывно. Полученный профиль сигнала при закрытых лепестках изображен на рисунке 3.3, А. График 3.3, В – это сигнал, нормированный на референсные значения  $M_{\text{реф}}$  при всех открытых лепестках. Графики 3.3, Б и 3.3, Г иллюстрируют аналогичную нормировку для профиля сигнала с детекторов при всех открытых лепестках.

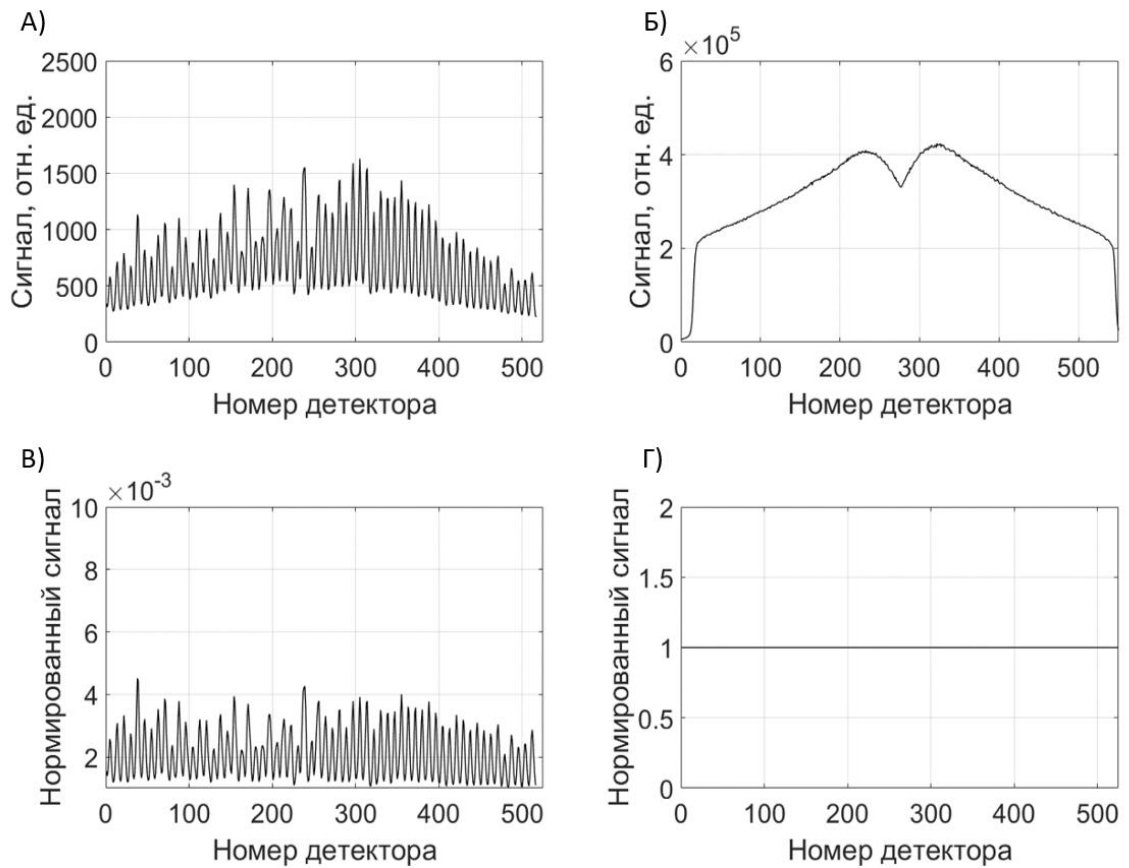


Рисунок 3.3 – А) Сигнал с детекторов при всех закрытых лепестках, Б) Сигнал с детекторов при всех открытых лепестках, В) Нормированный на значения  $M_{\text{реф}}$  сигнал с детекторов при всех закрытых лепестках, Г) Нормированный на значения  $M_{\text{реф}}$  сигнал с детекторов при всех закрытых лепестках

Как видно, фоновый сигнал имеет выраженные максимумы и минимумы, непосредственно связанные с утечкой излучения между лепестками. При анализе данных был также сделан вывод, что значение фонового сигнала между конкретными лепестками зависит от размера поля. Из нормированного сигнала при закрытых лепестках были найдены средние значения фона в максимальных и минимальных точках (Табл. 3.2).

Таблица 3.2 – Средние значения фонового сигнала в максимальных и минимальных точках для всех размеров полей

Размер поля	$\bar{B}_{\text{мин}}$	$\bar{B}_{\text{макс}}$
1 см	$(1,2 \pm 0,1) \cdot 10^{-3}$	$(3,1 \pm 0,5) \cdot 10^{-3}$
2,5 см	$(2,3 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$	$(5,5 \pm 0,9) \cdot 10^{-3}$
5 см	$(2,8 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$	$(6,0 \pm 0,9) \cdot 10^{-3}$

Важно отметить, что чем больше количество открытых лепестков, тем меньше фоновое значение, связанное с утечкой излучения между лепестками. Так как в процессе облучения практически никогда не бывают закрыты все лепестки, полученный результат представляет собой верхнюю оценку фонового значения.

Фоновые значения сигнала были внедрены в созданный программный код путем поэлементного вычитания из исследуемого сигнала  $M$  фоновых значений  $B$  при полностью закрытых лепестках.

Таким образом, каждый элемент массива данных со встроенных детекторов  $M(p, N)$  модифицировался в новый элемент массива  $M_{\text{мод}}(p, N)$  по следующей формуле:

$$M_{\text{мод}}(p, N) = \frac{(M(p, N) - B(N)) \bar{S}_{\text{реф}}}{M_{\text{реф}}(N) \bar{S}}, \quad (3.2)$$

где  $B(N)$  – фоновое значение данного детектора,  $M_{\text{реф}}(N)$  – сигнал данного детектора при открытом поле,  $\bar{S}_{\text{реф}}$  и  $\bar{S}$  – средние значения сигналов с мониторинговых камер в референсном и анализируемом массивах соответственно.

Нормировка по мониторинговым камерам является важной частью преобразования, так как, во-первых, они являются дополнительным независимым источником информации о работе ускорителя и самого пучка излучения, во-вторых, получены в момент проведения процедуры и отражают актуальные сведения о флюенсе энергии во время облучения.

### 3.1.3 Исследование сигнала с детекторов в области полутени

Для точного сравнения данных с детекторов с теоретической синопаммой требуется не только среднее значение сигнала, проходящего через лепесток и рассчитанного в п. 3.4-3.6, но также и распределение сигнала в области полутени, что приводит к необходимости моделирования края лепестков.

При одном открытом лепестке излучение приходит на детекторы рассеянным и попадает на камеры, значение с которых можно отнести к закрытым лепесткам. Для учета этого фактора требуется найти функцию, описывающую спад излучения на концах поля для встроенных детекторов.



Была проведена оценка поведения сигнала на детекторах, отвечающих за спад излучения. На рисунке 3.4 можно увидеть спад сигнала при различном времени открытия лепестка (от 2 % до 100 % времени проекции).

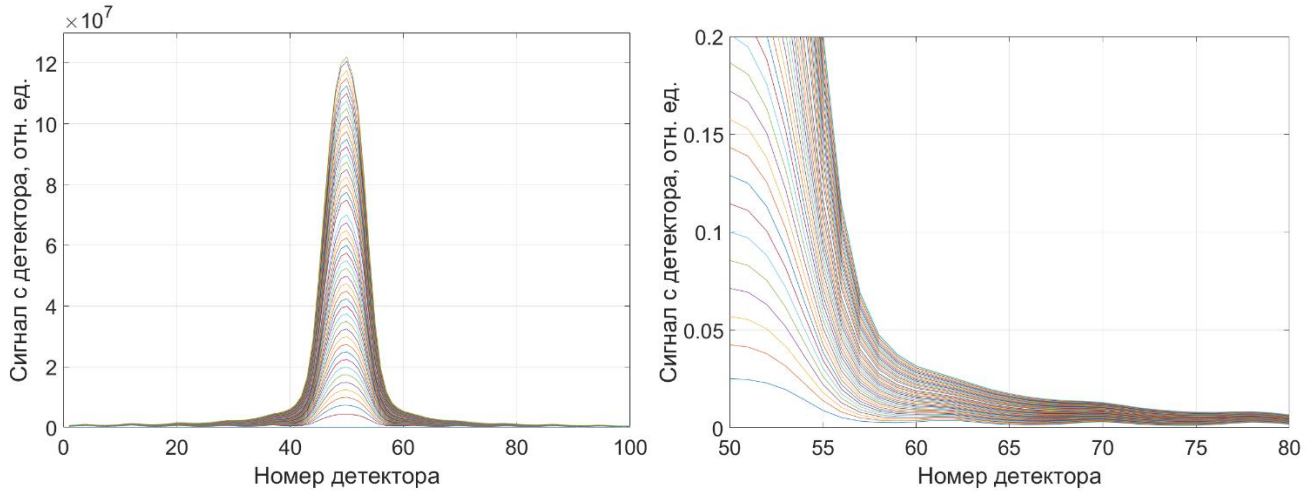


Рисунок 3.4 – График спада сигнала на детекторе при одном лепестке, открытом на разное время проекции: от 0,02 до 1 секунд

График показывает, что спад сигнала имеет форму гауссиана, за исключением периодических максимумов и минимумов, начинающихся через  $\sim 10$  детекторов от исследуемого и связанные с утечками излучения между лепестками. Эти максимумы были учтены в нашей модели в п. 3.2. и не учитывались в дальнейшем анализе.

Анализ показал высокую корреляцию ( $R^2 = 99.7\%$ ) с функцией распределения GCAS (Gram-Charlier A Series, серия Грам-Чарлиер):

$$f(z) = y_0 + \frac{A}{\omega\sqrt{2\pi}} e^{-z^2/2} \left( 1 + \sum_{i=3}^4 \frac{a_i}{i!} H_i(z) \right), \quad (3.3)$$

$$z = \frac{x-x_c}{\omega}, H_3 = z^3 - 3z, H_4 = z^4 - 6z^2 + 3. \quad (3.4)$$

Пусть  $\varepsilon$  – аппаратная функция, которая устанавливает связь измеренной величины на выходе с истинным значением этой величины на его входе [131]. В нашем случае величина на выходе  $f(p, x)$  – данные, снятые со встроенных детекторов и аппроксимированные функцией распределения GCAS (3.3), а величина на входе  $\varphi(p, x)$  – преобразованная синопграмма из СП. Математически функция  $f(p, x)$  в данном случае будет определяться так:

$$f(p, x) = \varphi(p, x) \otimes \varepsilon(x); \quad (3.5)$$

или по теореме о свёртке:

$$f(p, x) = \int \varphi(p, x') \varepsilon(x - x') dx'; \quad (3.6)$$

Интегральное представление (4) в случае дискретного распределения можно заменить суммой:

$$f(p, x) = \sum_{n=1}^N (\varphi_n \cdot \varepsilon_{N-n}), \quad (3.7)$$

где  $N$  – количество детекторов.

Аппаратные функции были получены для лепестка, время открытия которого варьировалось от 2 % до 100 % времени проекции, однако следует отметить, что данные функции также зависят от соседних лепестков, вариации времен открытия которых невозможно полностью учесть.

Найденные функции были внедрены в программный код и использовались для сравнения данных с детекторов с теоретическими данными. При этом дальнейшее применение данных с детекторов подразумевало создание новой модифицированной синограммы для перерасчета доз (подробное описание в п. 4.1), что не требует данных о поведении функции между лепестками. Поэтому при использовании программы для перерасчета дозы аппаратные функции были исключены.

### 3.1.4 Расчет флюенса от каждого лепестка

В теоретических синограммах доля времени открытия каждого лепестка в определенной проекции может изменяться от 0 до 1, где 1 – 100 % времени лепесток открыт, а 0 – 100 % времени лепесток закрыт. При рассмотрении случая, когда открыт только один лепесток, его теоретическое значение равно единице, однако полученное значение сигнала на встроенных детекторов будет отличаться от единицы в меньшую сторону. Это является следствием нормировки на сигнал, снятый при всех 64-х открытых лепестках.

Для приведения времени открытия лепестков к реальным значениям на детекторе, была снята синограмма, в которой лепестки открывались на различное время: 2 %, 4 %, 6 %, ..., 100 %. Была построена линейная аппроксимация (Рис. 3.5) и найдены значения коэффициентов функции  $y = bx$ .

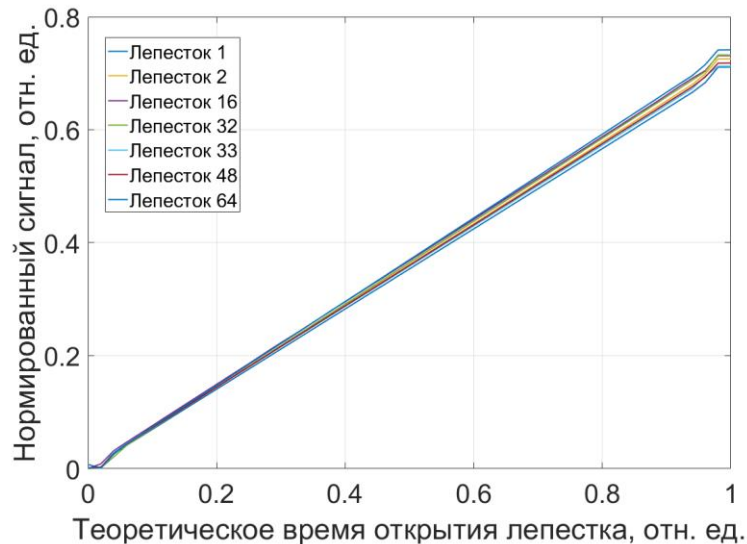


Рисунок 3.5 – Зависимость сигнала на детекторах от времени открытия лепестка

Такая процедура была проделана для всех трех размеров полей, а также для всех 64-х лепестков. Были найдены небольшие отклонения от линейной зависимости либо на очень малом времени открытия, либо наоборот – на временах, близких к 100 %.

Анализ показал, что зависимость сигнала от времени открытия лепестка имеет отклонения от линейной функции: в самых малых временах открытия, а также для времен открытия, близких к 100 %. Это может объясняться механическими особенностями коллиматора, а именно временем задержки открытия и закрытия лепестка. Время задержек в открытии и закрытии лепестков составило  $\sim 20$  мс.

При анализе отдельных лепестков никаких серьезных отклонений выявлено не было, поэтому в программный код были введены усредненные по всем лепесткам данные для каждого размера поля.

### 3.2 Влияние модуляции излучения на сигнал с детекторов

Рассмотренные в предыдущем пункте факторы дали возможность построить алгоритм, в котором для каждого лепестка коллиматора данные с детекторов преобразуются в «измеренное» время открытия лепестка для сравнения с теоретическим временем открытия. Однако, сигнал с ячейки детектора увеличивается при открытии двух и более лепестков коллиматора, за счет чего в

разработанный алгоритм к уже нормированному сигналу была добавлена поправка на влияние модуляции интенсивности  $f_1$ :

$$M_{\text{мод}}(p, N) = \frac{(M(p, N) - B(N)) \bar{S}_{\text{реф}}}{M_{\text{реф}}(N) \bar{S}} + f_1 \quad (3.8)$$

### 3.2.1 Анализ зависимости лепесток-канал

Размер области, охватываемой детекторами TomoTherapy больше, чем размер максимального радиационного поля в искомом поперечном направлении. Дополнительно, так как кривизна матрицы детектора не сфокусирована на источнике излучения, то разные лепестки не соответствуют определенным номерам элементов детектора. Зависимость лепесток-детектор определяется сравнением профилей потока от каждого лепестка, чтобы определить положение, где сигнал максимален. Для учета данного фактора проведена процедура, при которой поочередно открывались четные и нечетные каналы. Полученные профили сигнала показаны на рисунке 3.6.

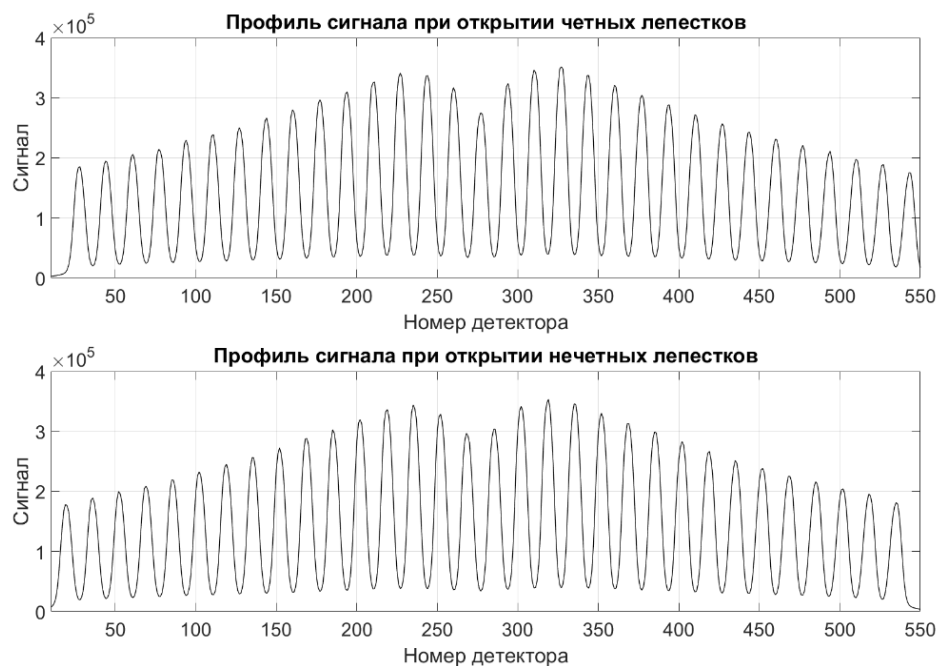


Рисунок 3.6 – Отклик детектора при открытых четных и нечетных лепестках

Профили были сняты для всех трёх полей и обрабатывались независимо друг от друга. На полученных профилях были проанализированы максимумы каждого сигнала, соответствующие детектору, находящемуся напротив конкретного

лепестка, и была построена калибровочная кривая, показывающая связь между лепестками и каналами детектора (Рис. 3.7).

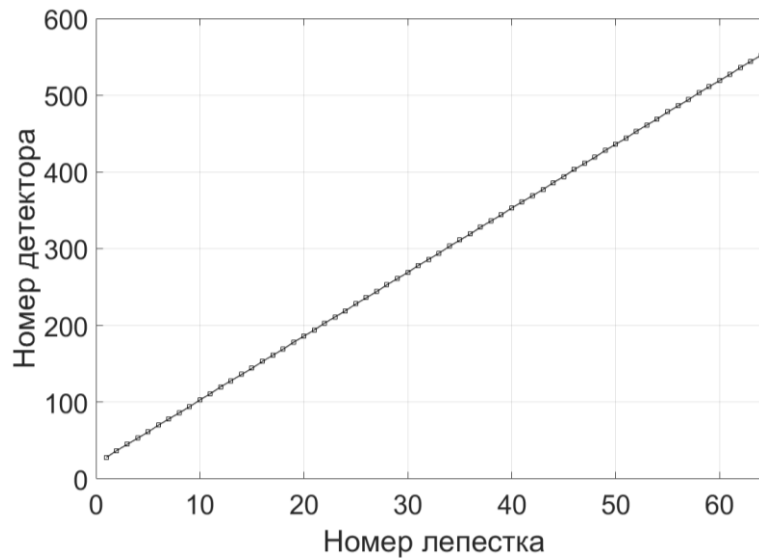


Рисунок 3.7 – Зависимость лепесток-канал детектора

Интерполяция графика линейной зависимостью показывает высокую корреляцию: по приведенным формулам были найдены коэффициенты корреляции Пирсона  $\rho_{x,y}$  и детерминации  $R^2$  между номером лепестка  $x$  и номером детектора  $y$ :

$$\rho_{x,y} = \frac{cov(x,y)}{\sigma_x \sigma_y}, R^2 = 1 - \frac{\sigma^2}{\sigma_y^2} \quad (3.9)$$

где  $cov(x,y)$  – коэффициент ковариации,  $\sigma_x, \sigma_y$  – стандартные отклонения, соответствующие случайным величинам  $x, y$ ,  $\sigma^2$  – условная (по факторам  $x$ ) дисперсия  $y$ .

Получено значение данных коэффициентов, равное 1. Из калибровочной кривой были найдены и внедрены в программный код коэффициенты уравнения  $y = a + bx$ :  $a = 19,62 \pm 0,08$ ,  $b = 8,325 \pm 0,002$ . Эти коэффициенты легли в основу анализа поведения каждого из лепестков коллиматора, что более подробно описано в пункте 2 главы 4.

### 3.2.2 Учет влияния двух соседних лепестков

Заряд, приходящий на каждую ячейку детектора зависит не только от времени открытия лепестка, находящегося напротив него, но и от состояния соседних лепестков. Данный фактор объясняется эффектом конечного источника:

при одном открытом лепестке излучение от него приходит на детекторы рассеянным и попадает на камеры, значение с которых можно отнести к соседним лепесткам (Рис. 3.8). При одновременном открытии двух соседних лепестков, значение сигнала примерно на 4–13 % выше, чем мощность при открытии лепестков в последовательном порядке. Поэтому при наличии у соседних лепестков ненулевого времени открытия за проекцию, поток энергии, соответствующий каждому лепестку, меняется в зависимости от этого времени.

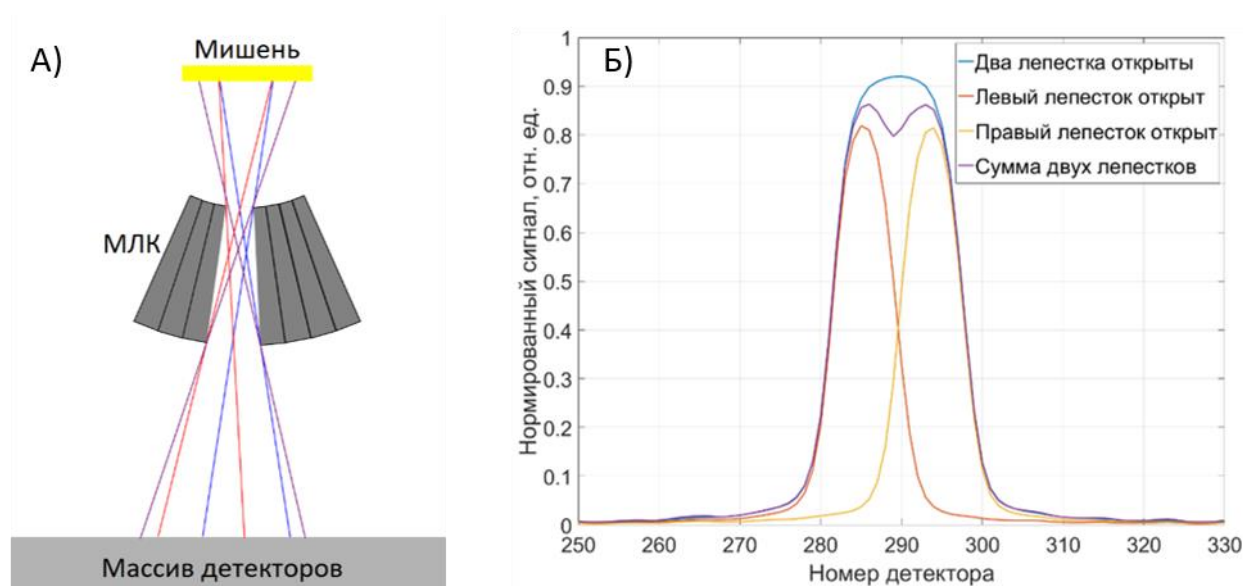


Рисунок 3.8 – Эффект конечного источника: А) схематичное представление; Б) графическое представление

Сложность учета данного фактора заключается в огромном количестве комбинаций времен открытия как самого лепестка, так и его соседних лепестков. Учесть все комбинации невозможно, поэтому был разработан метод, при котором рассматриваются только несколько времен открытий лепестков (0 %, 25 %, 50 %, 75 %, 100 %) и по этим данным строится более общая модель для всех времен открытия лепестков.

Для учета данного фактора была определена зависимость значений на ячейке детектора, относящейся к конкретному лепестку от доли времен открытия двух соседних. Чтобы перейти от двумерной зависимости к одномерной, за оценку была принята величина, равная среднему времени открытия соседних лепестков  $\tau$ :

$$\tau(n) = \frac{T_{mlc}(p,n-1) + T_{mlc}(p,n+1)}{2}, \quad (3.10)$$

где  $T_{mlc}(p, n - 1)$  и  $T_{mlc}(p, n + 1)$  – времена открытия левого и правого лепестков соответственно.

Исследовался лепесток  $n = 32$ , находящийся в середине коллиматора, а его время открытия задавалось равным 25 %, 50 %, 75 % и 100 % от всего времени проекции. В таблице 3.3 приведена схема для 100 % времени открытия, по которой строилась теоретическая синопграмма для учета влияния соседних лепестков.

Таблица 3.3 – Синопграмма трех исследуемых лепестков и рассчитанный средний процент времени открытия соседних лепестков  $\tau$

Номер проекции $p$	Процент времени открытия лепестка за 1 проекцию $T_{MLC}, \%$			Средний процент времени открытия соседних лепестков $\tau, \%$
	Лепесток $n - 1$	Лепесток $n$	Лепесток $n + 1$	
1	0	100	0	0
2	25	100	0	25
3	0	100	25	25
4	25	100	25	25
5	50	100	0	25
6	0	100	50	25
7	75	100	0	37.5
8	0	100	75	37.5
9	25	100	50	37.5
10	50	100	25	37.5
11	50	100	50	50
12	100	100	0	50
13	0	100	100	50
14	25	100	75	50
15	75	100	25	50
16	50	100	75	62.5
17	75	100	50	62.5
18	75	100	75	75
19	50	100	100	75
20	100	100	50	75
21	75	100	100	87.5
22	100	100	75	87.5
23	100	100	100	100

Процедура с созданной синогограммой была проведена для трех размеров полей и по полученным данным, экспортированным со встроенных детекторов, были построены графические зависимости сигнала на детекторе от среднего времени открытия соседних лепестков  $\tau$  (Рис. 3.9).

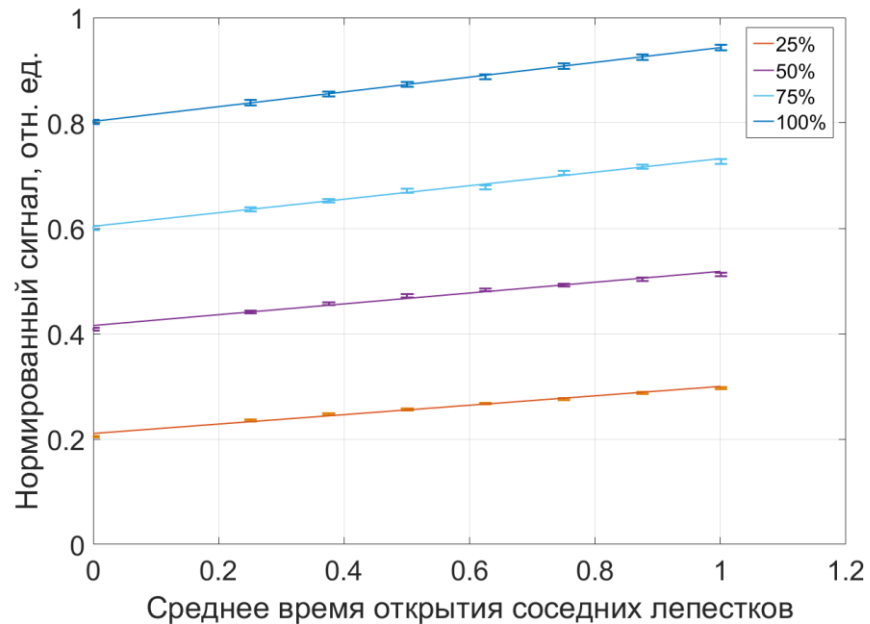


Рисунок 3.9 – Зависимость сигнала на детекторе от среднего времени открытия соседних лепестков для разных времен открытия исследуемого лепестка

Для применения этих значений на практике для каждого времени открытия лепестка данная зависимость была аппроксимирована линейно:

$$M = k(t)\tau + b(t), \quad (3.11)$$

где  $M$  – сигнал на детекторе,  $\tau$  – это среднее время открытия соседних лепестков,  $k$  и  $b$  – коэффициенты линейной аппроксимации, которые отличаются для разных времен открытия исследуемого лепестка  $t$ .

Следует отметить высокую корреляцию полученной линейной аппроксимации и экспериментальных данных: средний коэффициент детерминации  $R^2$  равен  $98,99 \pm 0,69$  %.

В данной формуле коэффициент  $b$  – сдвиг по оси  $Y$ , означает значение на детекторе для двух соседних полностью закрытых лепестках, то есть это найденная в предыдущем пункте величина  $b$ .



Для коэффициентов  $k$  и  $b$  были рассчитаны зависимости от времени открытия исследуемого лепестка. Полученная зависимость также линейно аппроксимировалась.

Для каждого размера поля найденные коэффициенты  $b$  и  $k$  представлены в таблице 3.4. Эти данные были внедрены в программный код и учтены при обработке последующих синопграмм.

Таблица 3.4 – Коэффициенты зависимости значений на детекторе от двух соседних лепестков для трех полей

Поле 1 см	$k = at + c$	$a$	$\sigma(a)$	$c$	$\sigma(c)$
		0,068	0,005	0,072	0,068
	$b = dt$	$d$		$\sigma(d)$	
		0,803		0,001	
Поле 2,5 см	$k = at + c$	$a$	$\sigma(a)$	$c$	$\sigma(c)$
		0,066	0,006	0,090	0,066
	$b = dt$	$d$		$\sigma(d)$	
		0,762		0,001	
Поле 5 см	$k = at + c$	$a$	$\sigma(a)$	$c$	$\sigma(c)$
		0,066	0,004	0,103	0,066
	$b = dt$	$d$		$\sigma(d)$	
		0,695		0,001	

При этом полученные данные были найдены для одного конкретного лепестка 32, находящегося в середине коллиматора. Из-за изогнутости МЛК для краевых лепестков зависимость от времени открытия соседних лепестков может быть иной, чем для центральных лепестков.

Для учета этой зависимости индивидуально для каждого конкретного лепестка коллиматора были рассчитаны значения коэффициентов флюенса лепестков LFOF (leaf fluence output factor):

$$LFOF = \frac{M_{i-1} \cup i \cup i+1}{M_{i-1} + M_i + M_{i+1}} \quad (3.12)$$

где  $M_i$  – сигнал на детекторе  $i$ .

С учетом нормировки на лепесток 32 были найдены относительные коэффициенты LFOF, значения которых показаны на рис. 3.10. Значения коэффициента флюенса лепестка, вероятно, обусловлены характеристиками конкретного МЛК.

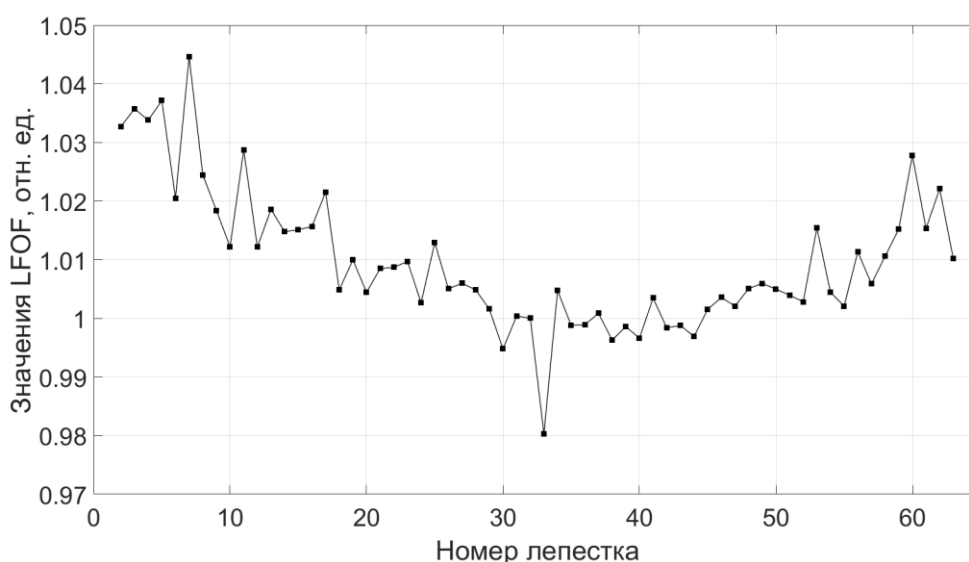


Рисунок 3.10 – Коэффициенты LFOF для всех лепестков МЛК

Полученные значения всех найденных коэффициентов были внедрены в программный код для последующей нормировки сигнала со встроенных детекторов.

### 3.2.3 Влияние количества открытых соседних лепестков

Два соседних лепестка дают наибольший вклад в значение на рассматриваемой ячейке детектора, однако для более точного сравнения требуется учесть более удаленные лепестки и их время открытия. Как и в предыдущем пункте, невозможно учесть все возможные комбинации с различными временами открытия каждого лепестка, поэтому была применена методика, при которой учитывалось не время открытия каждого соседнего лепестка, а только количество открытых лепестков.

На рис. 3.11 можно увидеть, как различное количество открытых лепестков увеличивает сигнал на детекторах.

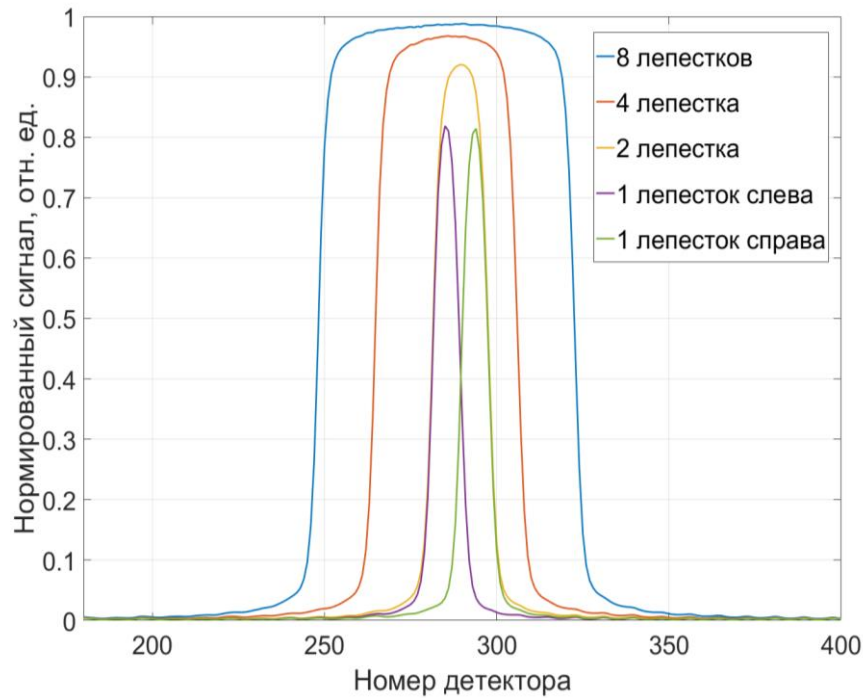


Рисунок 3.11 – Зависимость значения сигнала детекторов от количества открытых лепестков

Была снята синопграмма при разном количестве открытых лепестков для 4-х случаев: при лепестке в середине со значением 25 %, 50 %, 75 % и 100 %. Далее из полученных значений рассчитывалась разница от случая, когда все соседние лепестки закрыты и был построен график зависимости разницы в значении на детекторе от числа ближайших открытых лепестков (Рис. 3.12).

Полученные значения были аппроксимированы следующей функцией:

$$M = A(t)e^{-\frac{N_c}{x_0(t)}} + y_0(t), \quad (3.13)$$

где  $M$  – сигнал на детекторе,  $N_c$  – это количество соседних открытых лепестков,  $A, x_0, y_0$  – коэффициенты, зависящие от значения времени открытия исследуемого лепестка  $t$ .

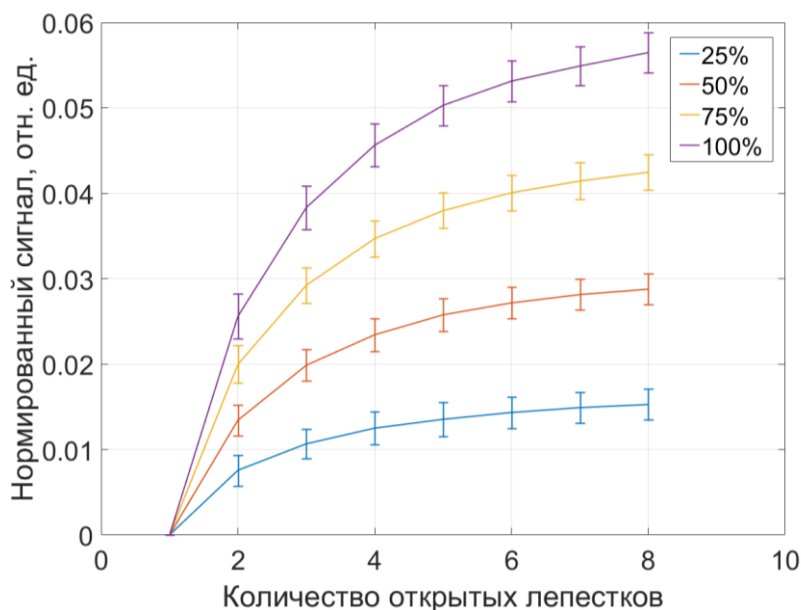


Рисунок 3.12 – График зависимости сигнала детекторов от числа ближайших открытых лепестков

Данная зависимость была проанализирована для всех трех размеров полей и были получены зависимости коэффициентов из уравнения 3.11 от времени открытия исследуемого лепестка (Табл. 3.5).

Таблица 3.5 – Коэффициенты для учета зависимости значения на детекторе от количества открытых лепестков

Поле 1 см	$A = kt + b$	$k$	$\sigma(k)$	$b$	$\sigma(b)$
		$-8,5 * 10^{-4}$	$0,2 * 10^{-4}$	$9,2 * 10^{-4}$	$0,9 * 10^{-4}$
	$x_0$	$x_0$		$\sigma(x_0)$	
		2,09		0,07	
$y_0 = ft + h$	$f$	$\sigma(f)$	$h$	$\sigma(h)$	
	$5,60 * 10^{-4}$	$0,03 * 10^{-4}$	$1,6 * 10^{-3}$	$0,2 * 10^{-3}$	
Поле 2,5 см	$A = kt + b$	$k$	$\sigma(k)$	$b$	$\sigma(b)$
		$-1,30 * 10^{-3}$	$0,02 * 10^{-3}$	$-2,3 * 10^{-4}$	$0,1 * 10^{-4}$
	$x_0$	$x_0$		$\sigma(x_0)$	
		2,14		0,05	
$y_0 = ft + h$	$f$	$\sigma(f)$	$h$	$\sigma(h)$	
	$9,00 * 10^{-4}$	$0,04 * 10^{-4}$	$2,1 * 10^{-3}$	$0,4 * 10^{-3}$	
Поле 5 см	$A = kt + b$	$k$	$\sigma(k)$	$b$	$\sigma(b)$
		$-2,10 * 10^{-3}$	$0,03 * 10^{-3}$	$1,0 * 10^{-3}$	$0,4 * 10^{-3}$
	$x_0$	$x_0$		$\sigma(x_0)$	
		2,28		0,02	
$y_0 = ft + h$	$f$	$\sigma(f)$	$h$	$\sigma(h)$	
	$1,42 * 10^{-3}$	$0,07 * 10^{-4}$	$1,3 * 10^{-4}$	$0,9 * 10^{-4}$	

Конечный вид дополнительной поправки на влияние модуляции интенсивности излучения на сигнал можно представить в следующем виде:

$$f_1 = \left( \{k(t)\tau + b(t)\} + \left\{ A(t) e^{\frac{N_c}{x_0(t)}} + y_0(t) \right\} \right) \cdot LFOF(N) \quad (3.14)$$

Полученные коэффициенты были внедрены в разрабатываемый программный код.

В итоге, после применения рассчитанных коэффициентов, значение сигнала на детекторах преобразуется во время открытия лепестка, позволяя сравнивать данные значения с теоретической синограммой.

### 3.3 Программная реализация разработанного метода обработки данных

Из 640 каналов, полученных при загрузке сырых данных со встроенных детекторов, для регистрации излучения используются только 576 [11]. Причем из-за смещения изоцентров детектора и источника, лишние 64 канала находятся все на правой стороне. После отделения данных каналов, оставшиеся 576 каналов были преобразованы в 800 точек. Причем данные точки были для удобства спроецированы в координаты плоскости, лежащей перпендикулярно оси падающего пучка – ось проекции  $X$  (Рис. 3.13).

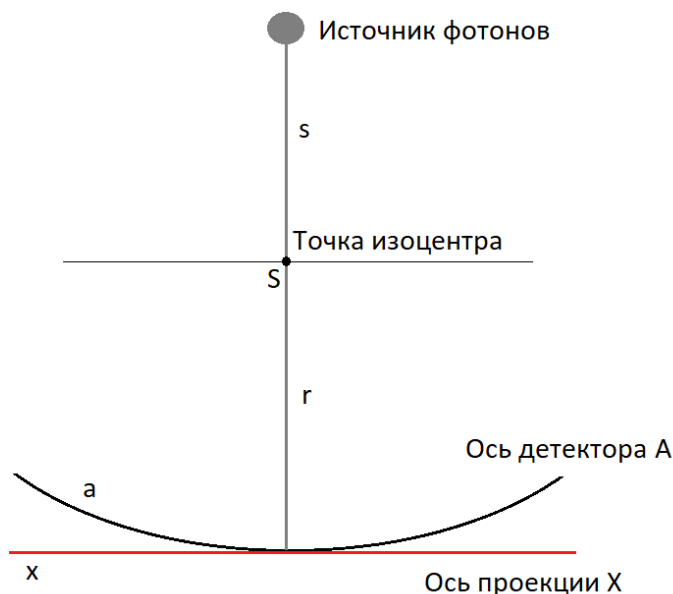


Рисунок 3.13 – Схема проецирования на ось X

Формула для проецирования с оси детектора A на ось проекции X выводится геометрически, если мы введём на оси пучка точку S, расстояние от которой до источника фотонов отвечает изоцентру системы  $s$ . Тогда можно записать:

$$x = (r + s) \frac{\sin\left(\frac{a}{r}\right)}{\frac{s}{r} + \cos\left(\frac{a}{r}\right)}, \quad (3.15)$$

где  $r$  – радиус кривизны детектора.

Для данной установки  $r = 99$  см,  $s = 33$  см. Для определения  $a$  – длины одного канала – необходимо умножить номер канала на его длину, которая складывается из длины газовой полости и длины ближайшей перегородочной пластины:

$$a = n_d * l_d = n_d * (0,032 + 0,032) \text{ см} = 0,064 * n_d \text{ см}. \quad (3.16)$$

Затем полученные 576 точек проекции  $x$  были линейно интерполированы на 800 точек для более удобного сравнения с данными системы планирования. Данная интерполяция увеличивает точность сравнения, так как при дальнейшем сравнении используется метод гамма-анализа, в котором количество точек влияет на его погрешность.

Синограмма с системы планирования – это своего рода поток энергии (флюенс) гипотетического плоского пучка. Однако флюенс для каждой проекции представляет собой непрерывное распределение по координате  $x$ , тогда как синограмма – дискретное значение для каждого лепестка  $n_d$ .

Данную проблему можно преодолеть, создав функцию, интерполирующую дискретные значения  $n_d$  в непрерывное распределение по  $x$ . Данная функция будет равна значению времени открытия лепестка в данной проекции  $T_{n,p}$  в точке дискретного значения, а также в области её полутени  $b$ , а область между двумя полутенями соседних лепестков интерполируется линейно.

В итоге получим следующую формулу:

$$\varphi = \begin{cases} T_{n,p}, & \text{при } x \in \left[ x_{nL} - \frac{b}{2}, x_{nL} + \frac{b}{2} \right] \\ \frac{T_{(n+1),p}\left(x - x_{nL} - \frac{b}{2}\right) - T_{n,p}\left(x - x_{(n+1)L} + \frac{b}{2}\right)}{L - b}, & \text{при } x \in \left[ x_{nL} + \frac{b}{2}, x_{(n+1)L} - \frac{b}{2} \right] \end{cases} \quad (3.17)$$

где  $L = 0.625$  мм – длина одного лепестка в изоцентре;

$x_{nL}$  – координата  $n$ -го лепестка, равная  $x_{min} + nL$ ;

$x_{min} = -20$  см.

Учет всех факторов различия данных, рассмотренных в п. 3.1-3.2, позволили создать метод, сравнивающий теоретические данные из системы планирования и экспериментальные данные со встроенных детекторов аппарата TomoTherapy.

На основе описанных методов, в программе MATLAB (MathWorks Incorporated, Natick, MA, USA) был разработан код программы, позволяющий импортировать данные со встроенных детекторов аппарата TomoTherapy, а также теоретические синопаммы, обрабатывать два набора данных, учитывая их факторы различия и анализировать как с помощью качественной оценки, так и с помощью количественной оценки, используя гамма-анализ. Созданный код разрабатывался на основе графического пользовательского интерфейса MATLAB и конечным результатом является приложение, интерфейс которого показан на рисунке 3.14.

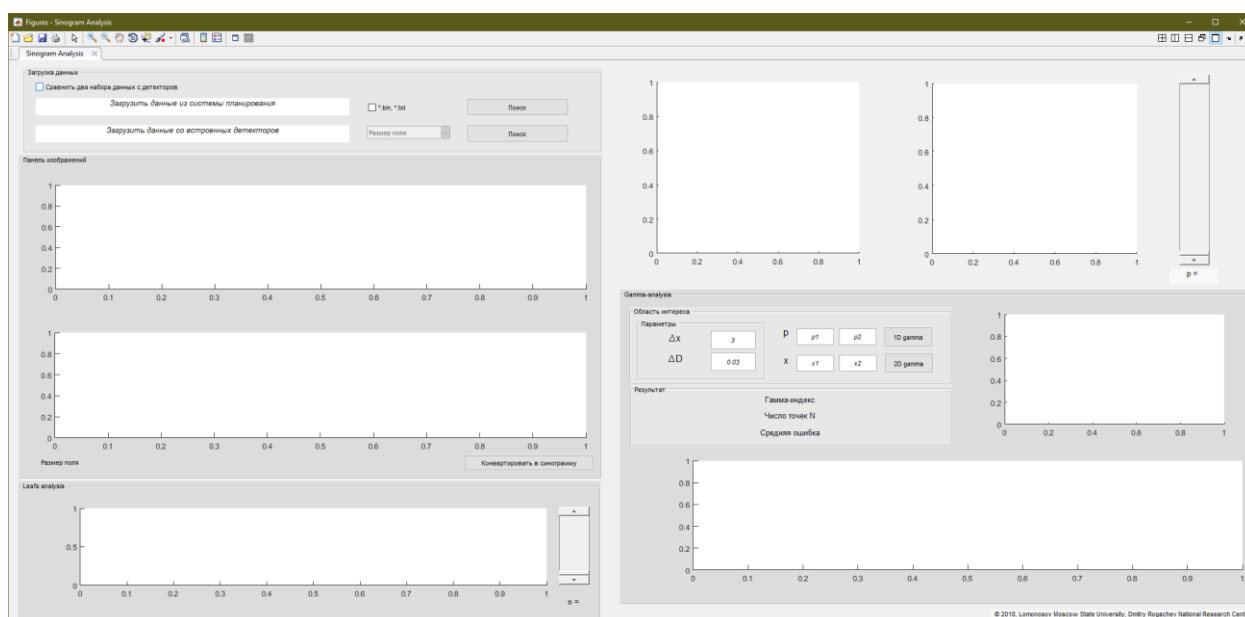


Рисунок 3.14 – Интерфейс программы

Программа позволяет загружать теоретические синопаммы как в формате DICOM (из системы планирования TomoTherapy, так и в текстовом файле расширений .txt или .bin (созданных вручную).

После загрузки обоих массивов данных есть функция конвертации в синопамму данных с детекторов, которая создает новый DICOM файл модифицированной синопаммы, основанной на измерениях детекторов.

По полученным значениям в отдельном окошке строятся профили обоих наборов данных для выбранной проекции. Также отдельно можно рассматривать профиль каждого лепестка для выявления его аномальной работы. В интерфейсе также существует возможность автоматического построение графика одномерного гамма-индекса для каждого лепестка, это помогает количественно оценить работу коллиматора и отслеживать изменения в работе коллиматора со временем (Рис. 3.15).

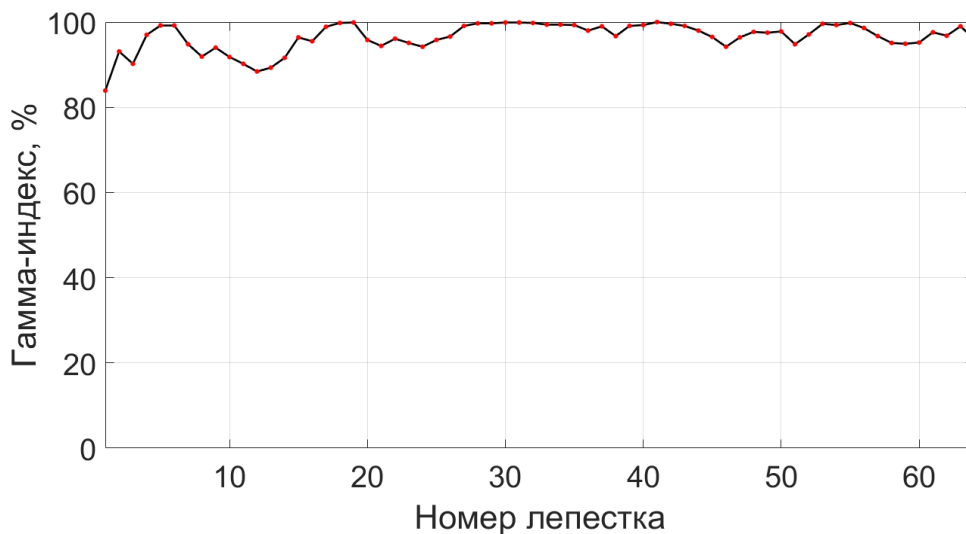


Рисунок 3.15 – Гамма-индекс (3 %, 3 мм), рассчитанный для каждого лепестка

В окошке для расчета гамма-индекса, пользователь может задавать различные значения параметров  $\delta r$ ,  $\delta D$  для расчета гамма-индекса, а также область интереса для сравнения данных. Это важно для анализа планов с протяженными мишенями, в которых каждая область нуждается в собственной проверке. По полученным значениям гамма-распределения  $\Gamma_N(\vec{r}_E)$  (формула 2.23) строится гистограмма и рассчитывается гамма-индекс.

Выводы изложенной главы диссертации:

1. Был успешно разработан алгоритм, позволяющий эффективно обрабатывать данные со встроенных детекторов аппарата TomoTherapy и сравнивать их с расчетными данными из системы планирования.



2. В предложенном методе были учтены такие факторы как фоновое излучение, геометрия детектора, зависимость лепесток-канал, зависимость сигнал-время открытия.
3. В результате обработки данных были получены фоновые значения детектора и профили сигнала для всех исследуемых радиационных полей.
4. Найдено минимальное время задержки открытия лепестка: 20 мс. Найдены поправочные коэффициенты LFOF, находящихся в диапазоне от 0,98 до 1,045.
5. Показано, что влияние на сигнал детектора оказывает время открытия двух соседних лепестков (до 18 %) и количество открытых соседних лепестков (до 6 %).

## **Глава 4. Результаты внедрения созданного метода портальной дозиметрии в клиническую практику**

Разработанный в главе 3 метод обработки массивов данных со встроенных детекторов является полезным инструментом в клинической практике и позволяет отслеживать изменения как в работе непосредственно аппарата, так и в качестве доставки поглощенной дозы непосредственно в процессе облучения пациентов.

Все результаты данной главы диссертации были получены в отделении лучевой терапии национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева. Разработанная программа была внедрена в клиническую практику отделения в 2021 году. При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором в соавторстве [132-135]. Далее описаны три основных направления, в которых был применен разработанный метод.

### **4.1 Использование данных с детекторов для верификации планов лучевой терапии пациентов**

После создания и принятия плана лучевой терапии на аппарате TomoTherapy требуется обязательный этап верификации плана для нахождения возможных несоответствий между запланированной и актуально доставленной дозой. Стандартная проверка плана лечения на аппарате TomoTherapy в отделении лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева включает точечные измерения абсолютной дозы в фантоме с помощью ионизационных камер: от двух до восьми точек на план. Однако с увеличением сложности методик, разрабатываемых на аппарате TomoTherapy, растет потребность в более точной и информативной проверке плана. В таких случаях недостаточно использовать несколько точечных измерений для всего плана.

В данной главе был разработан альтернативный метод гарантии качества планов лучевой терапии с помощью данных со встроенных детекторов. Созданный

метод относится к типу портальной дозиметрии и позволяет анализировать тысячи точечных измерений ионизационных камер соответствующих всей области плана лучевой терапии. Метод был использован для 25 лечебных планов. Эти планы с высокой модуляцией интенсивности включали в себя облучение протяженных мишеней (тотальное облучение тела, краниоспинальное облучение, тотальное лимфоидное облучение и т.д.).

Сигнал со встроенных детекторов записывался при проведении процедуры в режиме Static Couch, которая проводится при отсутствии стола на пути пучка. Это означает, что излучение после прохождения коллиматора проходит только воздух и практически не ослабляется. В таком случае матрицу данных, представляющую из себя накопленный ионизационными камерами заряд с течением времени, также можно рассматривать как флюенс фотонного излучения, вышедший из коллиматора. Тогда задача данного метода заключается в сравнении теоретического и экспериментального флюенсов фотонного излучения.

После окончания процедуры сигнал с детекторов из программного обеспечения TomoTherapy и экспортировался в созданный программный код MATLAB для последующего сравнения с теоретической синограммой из системы планирования. Примеры такого сравнения для краниоспинального облучения (мишень – головной и спинной мозг) и для тотального облучения тела (TOT) представлены на рисунках 4.1 и 4.2.

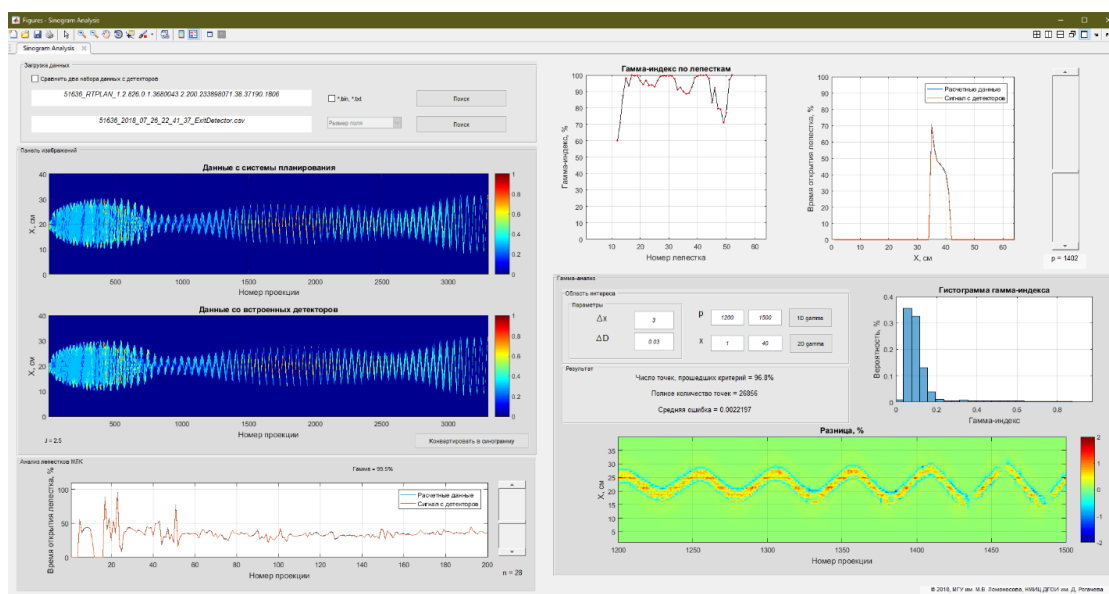


Рисунок 4.1 – Пример 1: краниоспинальное облучение

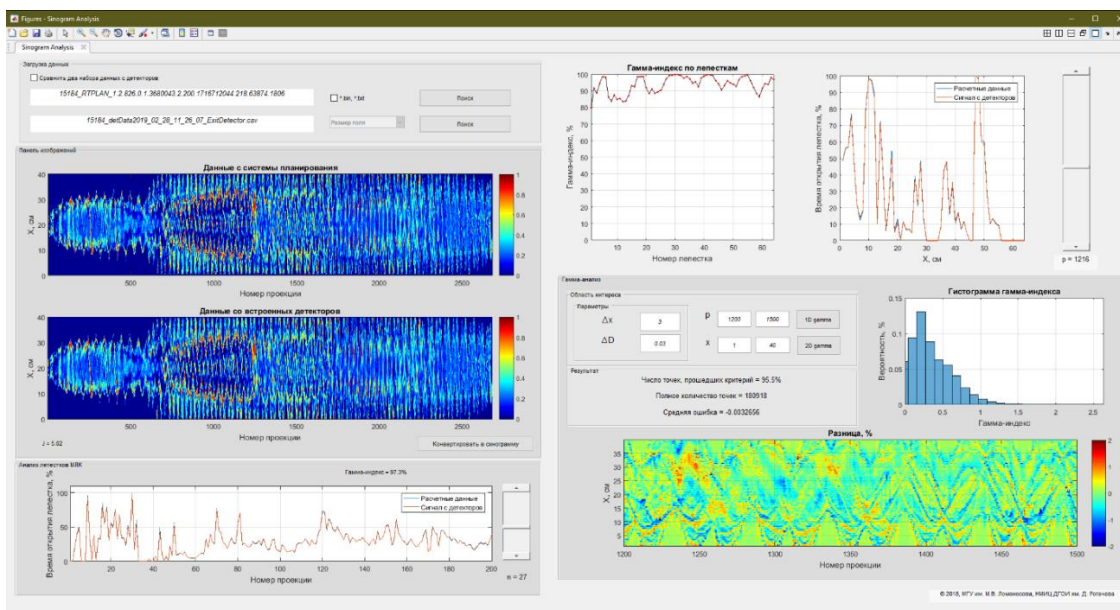


Рисунок 4.2 – Пример 2: тотальное облучение тела

Обработка данных для каждого из 25 пациентов проходила с помощью метода гамма-анализа. Он проводился как для всей области облучения, так и для различных анатомических областей пациентов: голова, грудная клетка, брюшная полость, таз, ноги. Для оценки были использованы стандартные дозиметрические критерии гамма-анализа:  $\delta r$ ,  $\delta D$  – 2 мм и 3 % соответственно.

Все исследуемые планы также проходили обязательную стандартную верификацию с помощью измерения дозы в нескольких точках фантома Cheese Phantom. Для измерения были использованы две ионизационные камеры A1SL, помещаемые в фантом, и 8-канальный электрометр TomoElectrometer<sup>TM</sup> версии 3.0.1. Измеренный электрометром заряд в нКл переводился в поглощенную дозу с помощью формулы (2.16).

Как уже было сказано, для измерений на медицинском ускорителе TomoTherapy коэффициент  $k_{Q,Q_0}$  принят равным 1 (формула 2.21). Калибровочный коэффициент  $N_{D,w,Q_0}$  включал в себя калибровочные коэффициенты самой камеры  $CF_{\text{кам}}$  и электрометра  $CF_{\text{эл}}$ . Также был учтен поправочный коэффициент на давление и температуру  $PC_{tp}$ , которые измеряются перед каждым измерением. Таким образом конечную формулу можно представить как

$$D_{w,Q} = C \cdot PC_{tp} CF_{\text{кам}} CF_{\text{эл}} \quad (4.1)$$

где  $C$  – это показания электрометра.

Коэффициенты поправок для двух камер A1SL представлены в таблице 4.1. Итоговая поглощенная доза в сГр сравнивается с запланированной дозой в данной точке, извлекаемой из системы планирования TomoTherapy, и далее рассчитывается отклонение измеренной дозы от запланированной в процентах.

Таблица 4.1 – Коэффициенты поправок ионизационных камер

Номер камеры	1	2
$CF_{\text{кам}}$	$5,952 \cdot 10^{10}$ сГр/Кл	$5,958 \cdot 10^{10}$ сГр/Кл
$CF_{\text{эл}}$	0,998	0,998
$PC_{tp}$	$\frac{1013.247 \text{ гПа}}{p} \cdot \frac{(273^\circ\text{C} + t)}{295 \text{ К}}$	

Следует отметить, что данная экспериментальная верификация плана пациента обычно происходит в одной области (для тотального облучения тела – в области, соответствующей грудной клетке) в четырех точках. Однако, для более полного анализа созданного нами метода верификации, измерения проводились во всех областях планов лучевой терапии: голова, грудная клетка, брюшная полость, таз, ноги. Каждое измерение (включающее в себя 2 исследуемые точки в одной области) занимает то же время, что и сама процедура лечения: 30-40 минут, плюс дополнительное время, требующееся на установку фантома, верификацию его положения и установку ионизационных камер.

Полученные точечные значения измеренной дозы  $D_{\text{изм}}$  сравнивались с запланированным значением поглощенной дозы  $D_{\text{план}}$  путем нахождения отклонений от запланированной дозы  $\delta D$ :

$$\delta D = \frac{D_{\text{изм}} - D_{\text{план}}}{D_{\text{план}}} \cdot 100 \% \quad (4.2)$$

Полученные результаты двух методов верификации планов представлены в таблице 4.2 для каждой области интереса. Результаты усреднены по 25 лечебным планам.

Таблица 4.2 – Результаты верификации планов лучевой терапии  
тремя различными методами

Метод		Портальная дозиметрия	Стандартная проверка в фантоме
Исследуемая величина		Гамма-индекс, %	Отклонение от запланированной дозы, %
Целевое значение		100	0
Область интереса	Голова	93,72 ± 1,05	1.90 ± 0.11
	Грудная клетка	86,59 ± 1,72	2.56 ± 0.35
	Брюшная полость	91,24 ± 2,26	2.47 ± 0.09
	Таз	96,19 ± 1,44	1.69 ± 0.14
	Ноги	96,02 ± 1,80	1.94 ± 0.49
	Всё тело	91,44 ± 1,20	2,28 ± 0,47

Гамма-анализ всей области облучения показал, что средний гамма-индекс по 25 пациентам был равен  $91,44 \pm 1,20$  %. Полученные результаты, верифицированные стандартным методом дозиметрии, позволили установить критерий для дальнейшей проверки планов лучевой терапии: гамма-индекс  $\geq 90$  % для всей области облучения.

Однако гамма-анализ конкретных областей плана показал значительную вариацию гамма-индекса, в особенности в областях с высоким градиентом дозы: в областях грудной клетки ( $\gamma = 86,59 \pm 1,72$ ) и брюшной полости ( $\gamma = 91,24 \pm 2,26$ ). Так как 21 из 25 рассматриваемых планов – это планы тотального облучения тела (что соответствует общей выборке пациентов: в целом больше 90 % всех пациентов, лечащихся на TomoTherapy, получают облучение в объеме всего тела), то для этой методики высокий градиент дозы находится рядом с органами риска: в области брюшной полости (почки) и в области грудной клетки (ребра и легкие) (Рис. 4.3).

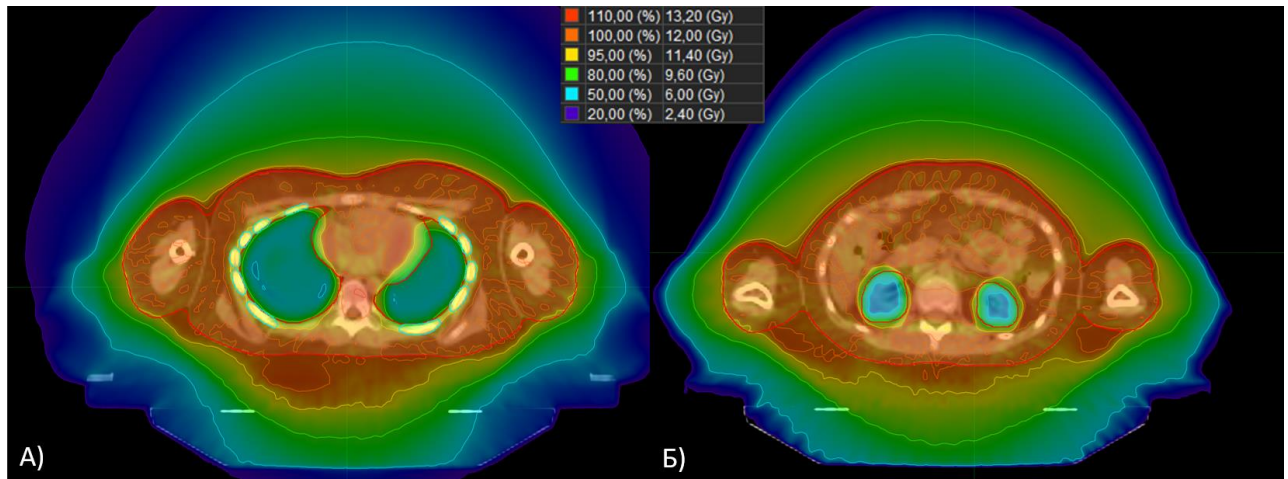


Рисунок 4.3 – Области максимального градиента: А) брюшная полость; Б) грудная клетка

Можно увидеть, что высокий градиент дозы влияет и на полученные экспериментальные данные с ионизационных камер. Рис. 4.4 показывает график зависимости гамма-индекса флюенса, полученного из анализа экспериментальных данных со встроенных детекторов от относительного отклонения дозы, полученного экспериментально. Расчет коэффициента корреляции Пирсона между двумя наборами данных равен -99,5 % (минус указывает на отрицательный знак  $b$  в линейной зависимости  $y = a + bx$ ), коэффициент детерминации: 98,8 %.

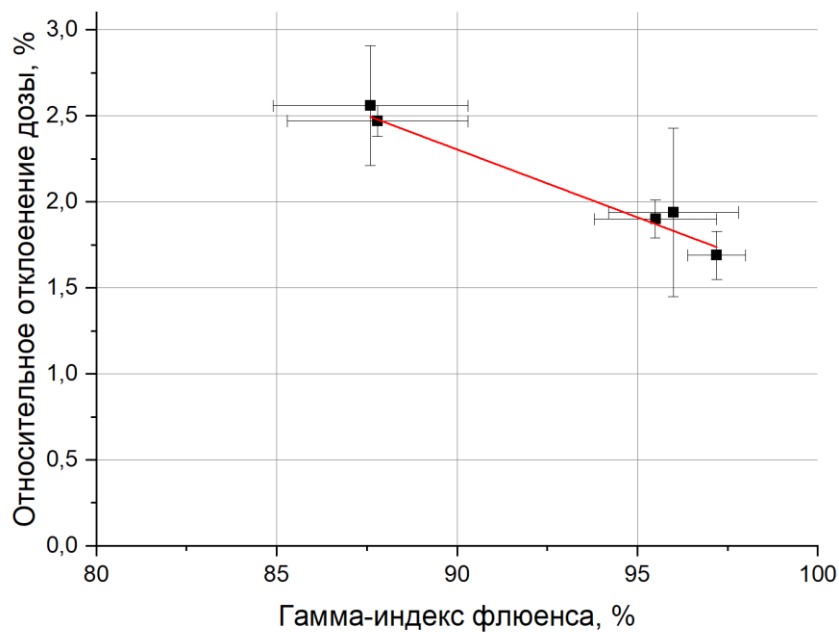


Рисунок 4.4 – Корреляция между гамма-индексом флюенса и относительного отклонения в дозе для различных областей

Из высокой корреляции можно заключить, что разработанный метод был верифицирован успешно и его дальнейшее применение возможно как отдельный метод проверки лечебных планов лучевой терапии. Время, требующееся на проведение процедур на аппарате, при использовании разработанного метода уменьшается в 2-3 раза, что может быть ключевым фактором для отделений с высоким потоком пациентов. Также метод позволяет анализировать большой массив данных: десятки тысяч точек, которые можно использовать для оценки качества доставки излучения для различных областей плана.

Однако, ограничением предложенного метода является измерение непосредственно флюенса, в то время как стандартная верификация позволяет оценивать поглощенную дозу в некоторых точках. Исследованию того, как измеренный флюенс связан с поглощенной дозой, посвящена следующая часть работы.

Дополнительно была разработана возможность перерасчета поглощенной дозы для всей области облучения пациента. Используя описанные выше данные с детекторов для каждого из 25 планов облучения была создана синтетическая синограмма, которая несет в себе информацию об актуальной работе ускорителя и его коллиматора. Использование её для перерасчета плана может показать, как неточности в работе ускорителя повлияют на полученную пациентом дозу.

Независимый расчет дозы был и остается важной частью обеспечения качества для планов лечения пациентов наряду с экспериментальной проверкой плана. Основным недостатком экспериментальной проверки является значительная рабочая нагрузка, как на аппарат, так и на персонал. Кроме того, проверочные измерения обычно выполняются в простых геометрических фантомах, пренебрегающих неоднородностями. В свою очередь, независимый расчет дозы происходит в геометрии пациента и не несет дополнительной нагрузки на аппарат [136].

Новая синтетическая синограмма в формате модифицированного DICOM плана лучевой терапии (DICOM RT\_Plan) была экспортирована в программное обеспечение MIM SureCalc MonteCarlo для дальнейшей обработки. MIM SureCalc



MonteCarlo – программный пакет, использующий алгоритм Монте-Карло SciMoCa™ для независимого расчета дозы при проверке качества планов лечения пациентов. Входными данными для данной системы являются файлы формата DICOM: КТ-изображения пациента, набор структур и план лучевой терапии. На данном этапе план лучевой терапии, рассчитанный в системе планирования TomoTherapy, был заменен на новый план с синтетической синаграммой.

Следует отметить, что для расчета дозы MIM SureCalc MonteCarlo использует непосредственно данные из синаграммы: времена открытия лепестков в каждой проекции лечения.

Синтетические синаграммы были экспортированы в MIM SureCalc MonteCarlo для 20 планов тотального облучения тела с предписанной дозой 12 Гр, был произведен перерасчет дозового распределения методом Монте-Карло с неопределенностью 1 % и размером вокселя 3мм.

Два набора дозовых распределений (соответствующих первоначальной и синтетической синаграммам) сравнивались друг с другом с помощью интегральных гистограмм доза-объем (ГДО). ГДО – это график, каждая точка которого показывает сколько процентов объема получает определенную дозу.

Для обработки двух наборов ГДО был создан дополнительный программный код в MatLab с интерфейсом, представленным на рисунке 4.5.

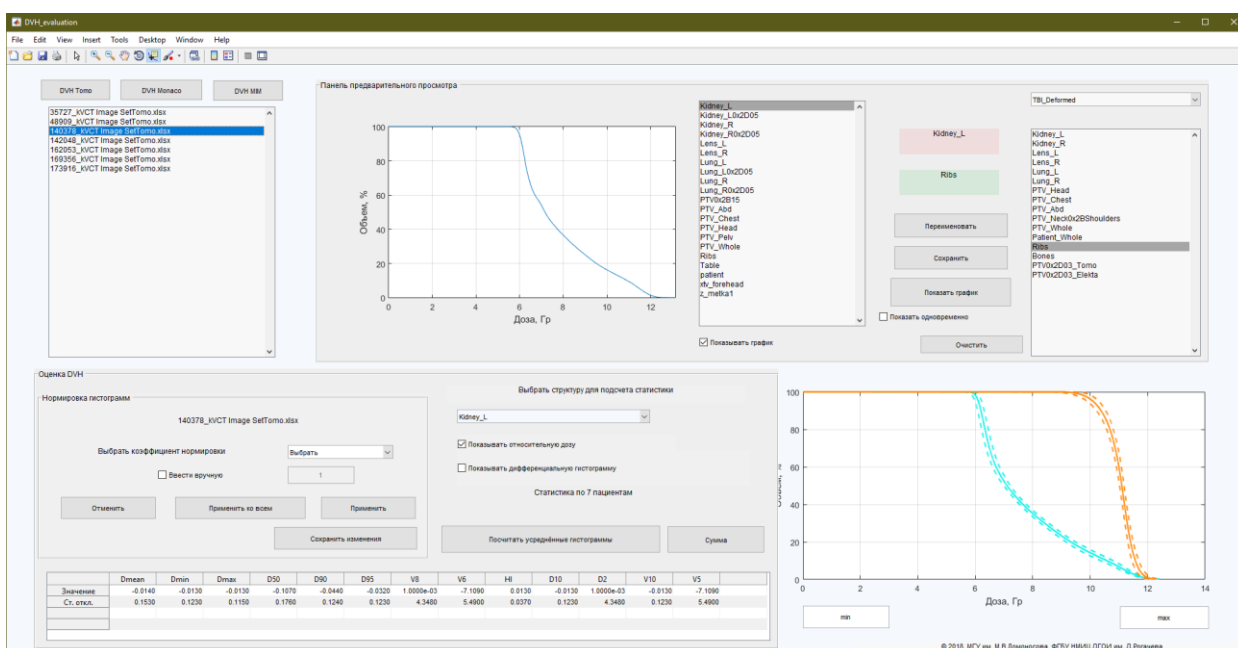


Рисунок 4.5 – Интерфейс программы обработки гистограмм доза-объем

Программа позволяет загружать сразу несколько ГДО как из системы МИМ, так и из системы планирования TomoTherapy. Экспортированные ГДО представляют из себя файлы формата .txt или .xlsx. В программе имеется возможность в переименовании структур, что требуется для последующего анализа, а также нормировка гистограмм по дозе (для случаев, когда идентичные планы были рассчитаны с различными суммарными дозами). Также разработанный код позволяет рассчитывать средние значения и стандартные отклонения для различных точек гистограмм.

С помощью созданной программы были найдены изменения от запланированных значений средних, минимальных и максимальных доз для следующих структур: почки, линзы, легкие, ребра, а также мишень (всё тело) для различных областей облучения: голова, грудная клетка, брюшная полость и таз (Рис. 4.6).

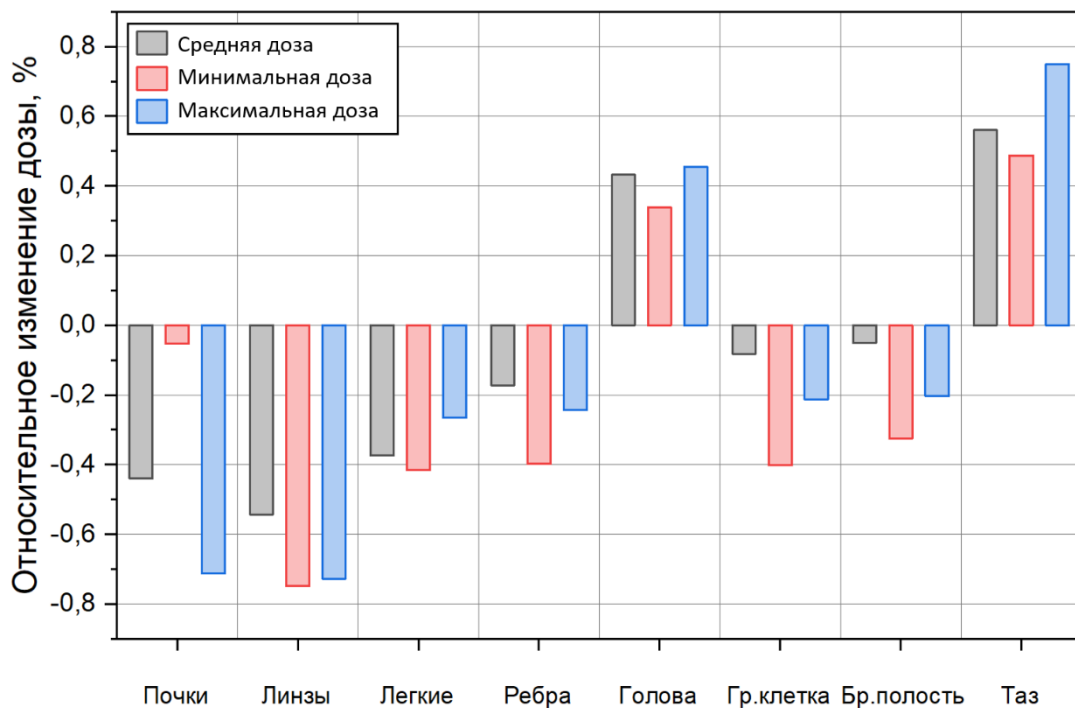


Рисунок 4.6 – Относительное изменение дозы для различных органов риска и областей интереса

Анализ показал, что в областях с высоким градиентом и снижением дозы в органах риска (грудная клетка и брюшная полость) актуальная доза на мишень уменьшается, в то время как в областях без градиента (голова, таз) доза

увеличивается. Все органы риска при этом получают меньшую дозу по сравнению с запланированной. При этом все отличия лежат в диапазоне одного процента от запланированной дозы, что не является клинически важным отличием и позволяет заключить, что данные планы могут быть далее применены для лечения пациентов.

Выводы изложенной части диссертации:

1. Использование альтернативного метода верификации планов с помощью данных со встроенных детекторов уменьшает затраченное на проверку время, при этом увеличивая информативность, анализируя тысячи точек по всей области облучения по сравнению с точечными измерениями стандартного метода.
2. Все 25 рассмотренных планов успешно прошли верификацию как стандартным, так и альтернативным методом с установленным критерием гамма-индекса в 95 % (2 %, 3 мм).
3. Перерасчет дозы с помощью модифицированных синограмм не показал отклонения от дозы выше 1 % ни в одной из структур планов. При этом перерасчет дозы с модифицированной синограммой довольно трудоемкий и долгий процесс, не позволяющий эффективно применять его в клинической практике, в отличие от анализа флюесна со встроенных детекторов.

#### **4.2 Изучение работы физических и технических характеристик аппарата TomoTherapy с использованием разработанного метода**

Проверки, направленные на оценку работы аппарата, являются важной частью процедур гарантии качества лечения в лучевой терапии. Небольшие отклонения в работе аппарата могут привести к довольно высоким изменениям в дозе, доставленной пациентам.

Стандартные проверки работы аппарата TomoTherapy включают в себя множество различных процедур, проводимы ежегодно, ежемесячно и ежедневно. Вместе они представляют из себя довольно большой объем данных и позволяют выявить отклонения в работе аппарата. Однако, ежедневные проверки – это

измерение дозы в фантоме Cheese Phantom с помощью ионизационной камеры A1SL в *одной* точке. Этого может быть недостаточно для детектирования таких ошибок как задержка в открытии/закрытии конкретных лепестков коллиматора или неточность в синхронизации движения кольца гантри и стола. На разработку систематических процедур, обладающих высокой чувствительностью к описанным ошибкам, направлена данная часть работы.

Разработанный в главе 3 метод был применен как для статических процедур, где между источником излучения и массивом детекторов есть только воздух (нетранзитный метод), так и для процедур с фантомом, учитывающих взаимное движение кольца гантри и стола (транзитный метод).

#### 4.2.1. Нетранзитный метод

При использовании разработанной программы для полной проверки МЛК следует задать движение лепесткам коллиматора самостоятельно. Программное обеспечение TomoTherapy позволяет вручную создавать синограммы, хранящиеся в файлах формата .bin или .txt, которые можно экспортировать из программного обеспечения TomoTherapy с помощью программы Delivery Quality Assurance (DQA). Однако такой метод создания синограммы подразумевает создание только процедуры, а не всего лечебного плана, поэтому извлечь данную синограмму из файла DICOM RT\_PLAN, как это делалось при верификации планов лучевой терапии, невозможно.

При этом в процессе создания собственной синограммы, программа сохраняет в отдельную папку файл с разрешением \*.bin. Этот файл является закодированной информацией о времени открытия каждого лепестка за проекцию, аналогично файлу DICOM RT\_PLAN. Данные файлы были извлечены, и их содержимое было внедрено в разработанную программу. Такое дополнение к программе позволяет проводить неограниченное количество разнообразных тестов, проверяющих работу не только МЛК, но и другие различные характеристики пучка.

Однако формат файлов с разрешением \*.bin закодирован и если у пользователя есть уже раскодированный набор чисел, показывающих время открытия лепестков, то такую информацию в формате .txt также можно загрузить в разработанную программу. Данные файлы не содержат информацию о размере поля, поэтому её требуется ввести вручную в соответствующем окне программы.

Синограмма, требуемая для оценки работы лепестков коллиматора, должна включать в себя как максимально простые случаи: полного закрытия или открытия, так и вариант высокой модуляции. Для второго случая была разработана синограмма, анализ которой показан на рисунке 4.7, в основе которой было положено изображение московского университета.



Рисунок 4.7 – Анализ созданной вручную синограммы

Созданная процедура проводилась каждый день в течение месяца как дополнительный метод проверки стабильности работы установки и коллиматора.

Значение гамма-индекса с параметрами 0,5 %, 0,5 мм было получено по всей области синограмм: данные сравнивались и нормировались на результаты, полученные в первый день. Изменения гамма-индекса на протяжении месяца измерений показаны на рисунке 4.8.

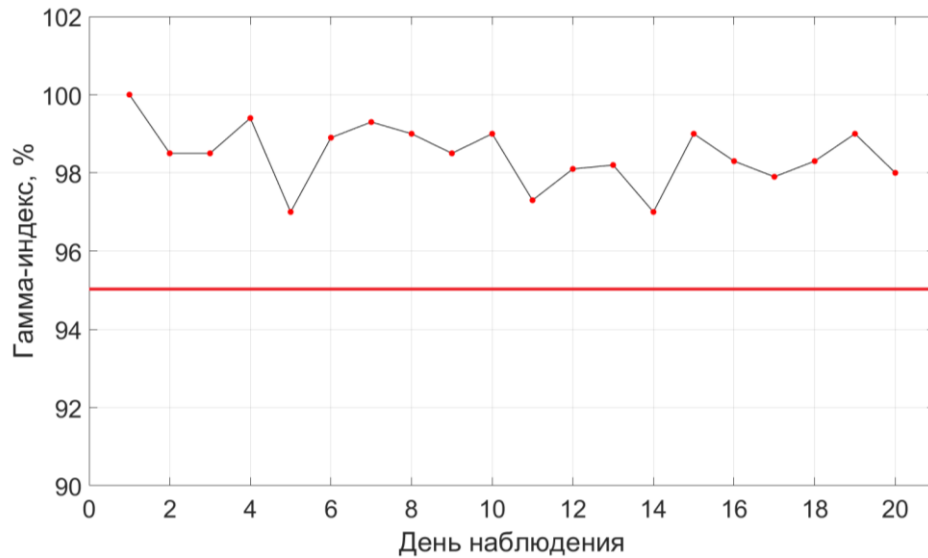


Рисунок 4.8 – Изменение гамма-индекса во всей области синограммы

Результат указывает на то, что аппарат работает стабильно, а воспроизводимость работы коллиматора не выходит за пределы стандартного критерия: гамма-индекс  $> 95\%$ .

Однако, несмотря на стабильную работу аппарата, детальный анализ движения каждого лепестка показал некоторые аномалии в поведении конкретных лепестков (Рис. 4.9).

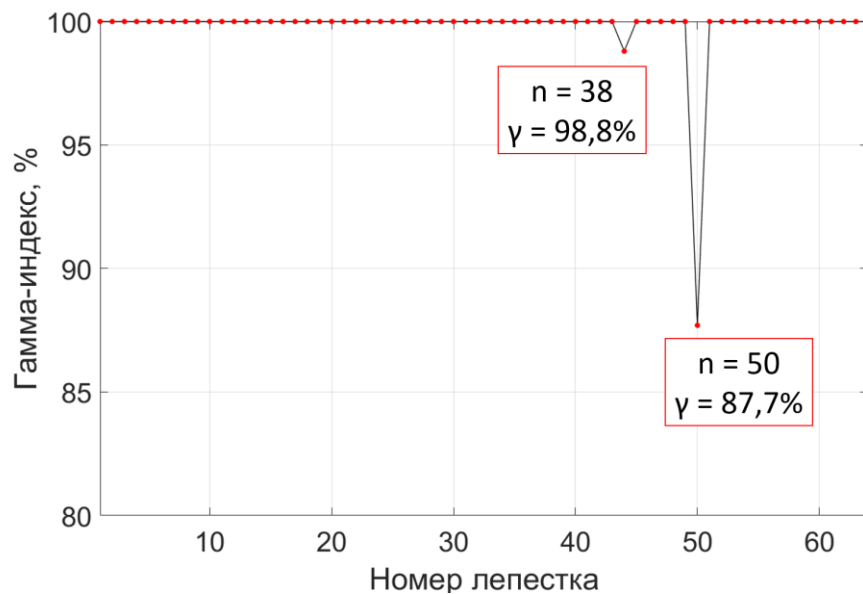


Рисунок 4.9 – Гамма-индекс для каждого лепестка

Данный график показывает, что лепестки 38 и 50 имеют некоторую задержку в своём времени открытия. Такое аномальное поведение, однако, для лепестка 50 не имеет постоянного характера. Тем не менее, такие одноразовые задержки

требуют дальнейшего наблюдения в отношении к данному лепестку. При этом лепесток 38 показывал отклонения в своем поведении на протяжении нескольких дней проведения процедуры.

Такое поведение лепестка может указывать на механические проблемы. Эта информация была передана инженерам и учтена при дальнейшем обслуживании аппарата.

Программа также использовалась при анализе движения лепестков после поломки аппарата, где были проведены замены механических деталей коллиматора, а также изменено давление воздуха в пневматической системе. Были сравнены между собой данные до и после поломки ускорителя: проанализировано движение отдельных лепестков: найденное минимальное значение гамма-индекса для лепестка 36 равно 98 %. Также были исследованы данные с детекторов для нескольких реальных планов пациентов: найдено, что гамма-индекс для всей области облучения составил 95,3 %. Такая проверка показала отсутствие значимых задержек в работе лепестков коллиматора и, наряду с проведением стандартных процедур гарантии качества, позволила начать клиническое применение аппарата TomoTherapy.

#### 4.2.2. Транзитный метод

Нетранзитный метод, описанный выше, дает возможность оценить точное время открытия лепестков и уловить возможные задержки и механические повреждения коллиматора. Однако спиральная доставка дозы в аппарате TomoTherapy также требует точной синхронизации в движении стола и кольца гантри: изменения в скорости стола либо скорости гантри будут иметь непосредственное влияние на точность доставки поглощенной дозы. Статические процедуры без движения стола не смогут уловить проблемы в данной синхронизации, так как детектор и ускоритель закреплены на одном кольце гантри и их движение согласовано.

Транзитная дозиметрия подразумевает полную аналогию с реальным лечением пациента: пучок фотонов проникает в ткань фантома при вращающемся

гантри и при поступательном движении стола внутрь кольца гантри, ослабляется и после чего пучок попадает в плоскость встроенных детекторов.

Для разработки технологии транзитной портальной дозиметрии были использованы стандартные процедуры, проводимые перед началом клинической эксплуатации аппарата. Здесь сравнение данных с детекторов с теоретическим значением невозможна из-за ослабления сигнала при прохождении через вещество. Поэтому в разработанную программу была добавлена функция, позволяющая сравнивать данные с детектора друг с другом, а не с теоретическими значениями. Это позволит определить:

- Синхронизацию движений стола и гантри;
- Точность позиционирования фантома;
- Изменение доставки поглощенной дозы для пациента от фракции к фракции (п. 4.3).

Это позволило дополнить ежедневную утреннюю процедуру, заключающуюся в облучении фантома Cheese Phantom и проводимую перед клинической эксплуатацией аппарата. Процедура имела в себе двойную верификацию: доза в фантоме измерялась с помощью ионизационной камеры A1SL и данные с детекторов снимались во время всей процедуры (Рис. 4.10). Дальнейшая обработка данных проходила в разработанной программе, где было найдено, что гамма-индекс (1 %, 1мм) не опускался ниже 99 % ни в один день проверки. Измерения в дозе также всегда проходили заданный критерий: разница между измеренным значением и теоретическим расчетом поглощенной дозы не превышала 3 %, средняя разница между значениями равна  $1,1 \pm 0,5$  %.



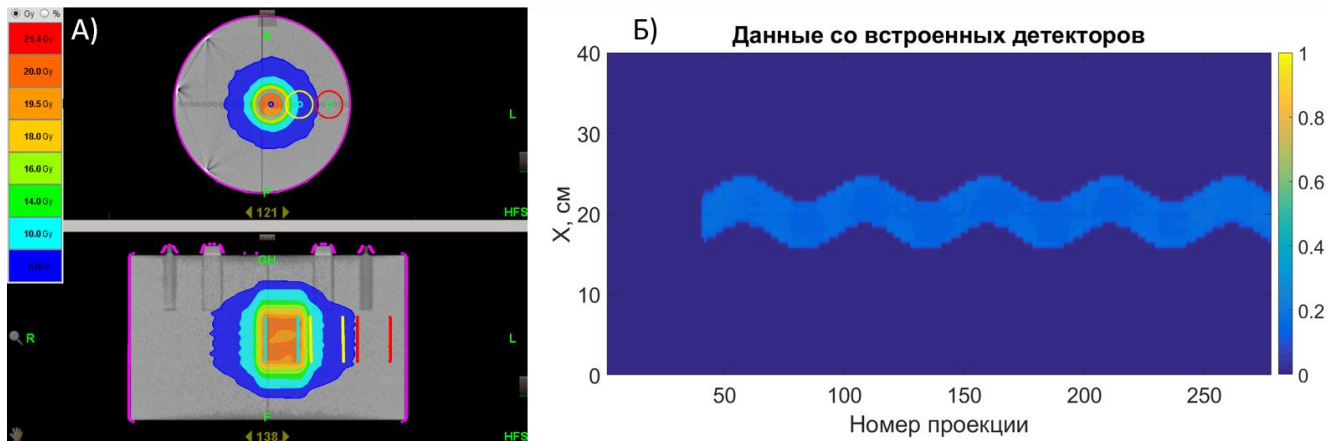


Рисунок 4.10 – А) Распределение поглощенной дозы в фантоме Cheese Phantom,  
 Б) Данные с детекторов, полученные при проведении процедуры облучения

Помимо ежедневной процедуры, был разработан ежемесячный тест, анализирующий синхронизацию движения гантри и стола. Было проведено облучение алюминиевого ступенчатого клина со следующими параметрами: период гантри 13 секунд, перемещение стола за один период 2,1586 см, число проекций 278, число мониторинговых единиц 1180 ME в минуту, размер поля 5 см, средняя доза, поглощенная в мишени фантома 2 Гр.

После экспорта данных с детекторов проводилось их сравнение в разработанной программе (Рис. 4.11), где помимо гамма-анализа, анализировалось расстояние между пиками сигнала, связанные с углами гантри  $0^\circ$  и  $180^\circ$ . Фактор синхронизации  $\Phi C$  измерялся по формуле:

$$\Phi C = \frac{\Delta l_{\text{эксп}}}{\Delta l_{\text{расч}}} 100 \%, \quad (4.3)$$

где  $\Delta l_{\text{эксп}}$  – разница в расстоянии между пиками сигнала, связанными с углами гантри  $0^\circ$  и  $180^\circ$ , полученная из экспериментальных данных с детектора,  $\Delta l_{\text{расч}}$  – расчетная разница в расстоянии, известная из запланированного плана облучения.

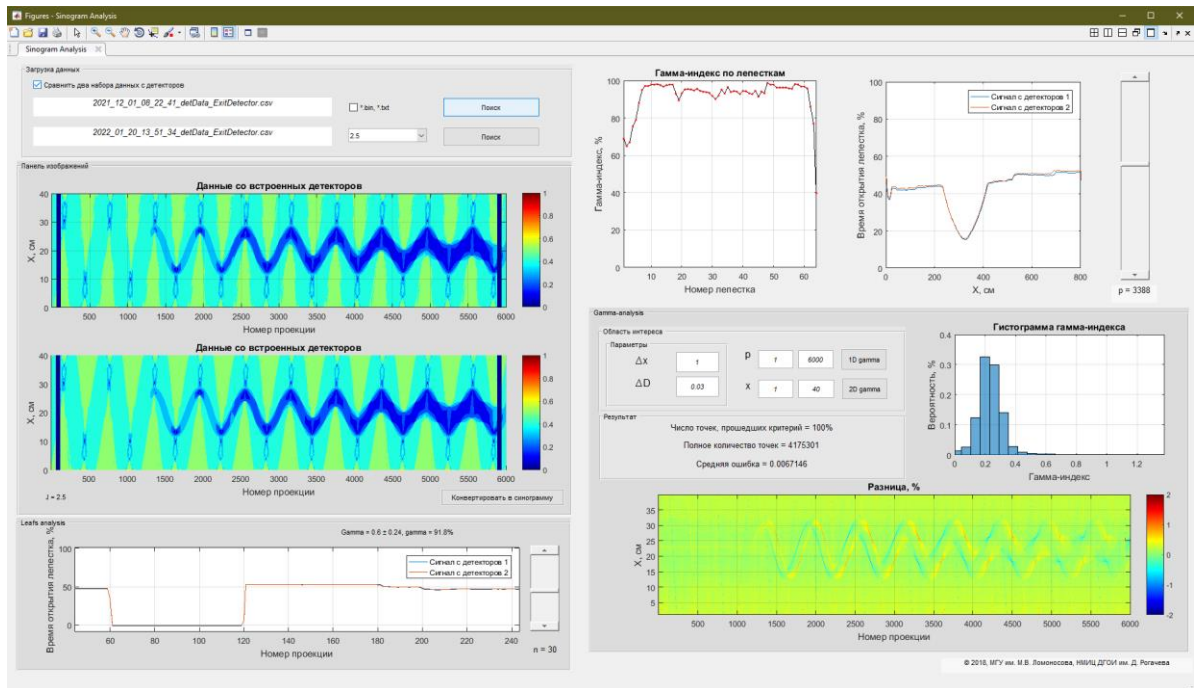


Рисунок 4.11 – Результаты сравнения данных с детекторов при проведении процедуры облучения алюминиевого ступенчатого клина

Было проанализировано 9 точек проверки на протяжении всей процедуры. Для каждого измерения было показано, что равномерность взаимного движения стола и гантри не изменяется за время процедуры. При этом анализ данных за год показал, что максимальные отклонения в точности движения стол-гантри не превышают 0,5 %, что является допустимым и показывает высокую стабильность работы аппарата (Рис. 4.12).

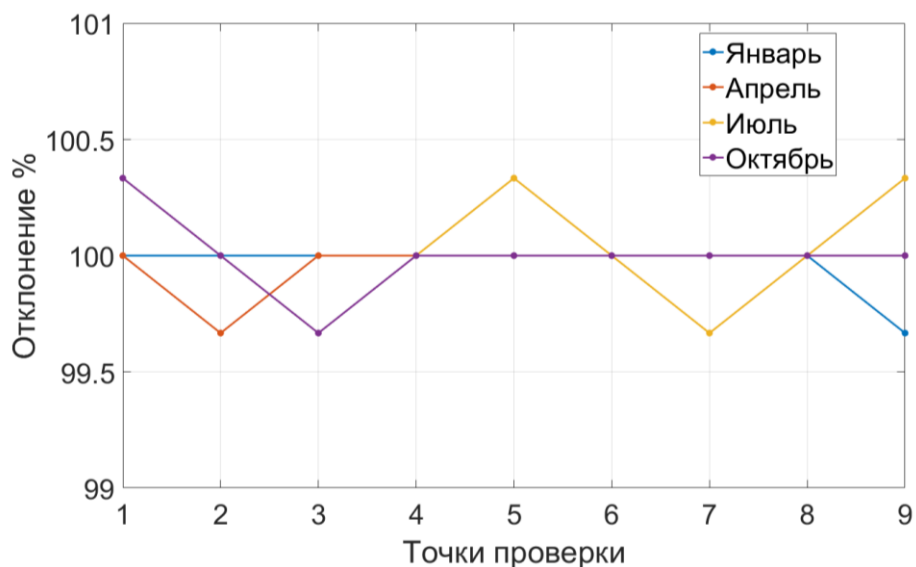


Рисунок 4.12 – Отклонения в синхронизации движений гантри и стола в течение 2022 года

Разработанные процедуры нетранзитной и транзитной портальной дозиметрии показали свою эффективность в клинической практике. Их информативность помогла задетектировать систематические задержки в движении конкретных лепестков, а также количественно оценить синхронизацию движений гантри-стол.

По итогам данной части работы можно заключить:

1. Разработаны процедуры нетранзитной и транзитной портальной дозиметрии, позволяющие эффективно детектировать неточности в работе механических параметров ускорителя.
2. Было зафиксировано и исправлено отклонение в работе отдельных лепестков коллиматора аппарата TomoTherapy. Установлено, что при нормальной работе аппарата, воспроизводимость данных с детекторов соответствует стандартному критерию: гамма-индекс  $> 95 \%$ .
3. Результаты анализа данных с детекторов, проводимых после перенастройки аппарата, показали минимальное значение гамма-индекса, равное  $98 \%$ , что являлось одним из критериев введения аппарата в эксплуатацию.
4. Разработаны процедуры оценки точности работы аппарата при движении стола. Отклонения в синхронизации движений гантри и стола аппарата не превышали  $0,5 \%$  в течении года эксплуатации аппарата.

#### **4.3 Реализация метода для оценки точности доставки поглощенной дозы непосредственно в процессе лечения пациентов**

Непосредственно в процессе лечения пациента на ускорителе TomoTherapy возникает множество факторов, влияющих на реально поглощенную дозу в объеме мишени и органов риска. Несмотря на наличие фиксирующих устройств, таких как термопластические маски и вакуумные матрасы, зафиксировать пациента в одинаковом положении на каждом сеансе лечения невозможно – всегда возникают погрешности, связанные с неточностью укладки пациента. Их частичная минимизация возможна при коррекции положения пациента путем использования

встроенной системы визуализации: для TomoTherapy это система мегавольтной компьютерной томографии, которая может быть получена для любой области облучения. При этом данная коррекция не может учесть таких неопределенностей как повышение или снижение веса, наличие отеков и другие изменения в анатомии пациента. В дополнение, флуктуации в технических аспектах работы аппарата также могут влиять на реально поглощенную дозу в пациенте.

Метод, разработанный в главе 2, был использован для оценки изменения реальной поглощенной дозы непосредственно в процессе лечения. Были проведены эксперименты как с данными, полученными при облучении антропоморфного фантома CIRS АТОМ, так и с данными, полученными в течении процедур облучения реальных пациентов. Данные эксперименты были сосредоточены на изучении наиболее частых методик, проводимых на аппарате TomoTherapy: тотальное облучение тела (ТОТ) и тотальное облучение костного мозга и лимфоузлов (ТОКМиЛ). Эти две процедуры облучения составили 89 % от всех процедур, проводимых на аппарате за 2022 год (86 из 97 пациентов, получивших лечение на ускорителе TomoTherapy). Описание мишеней, органов риска и предписанных доз для двух методик приведены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Описание методик ТОТ и ТОКМиЛ

	<b>Тотальное облучение тела</b>	<b>Тотальное облучение костного мозга и лимфоузлов</b>
<b>Мишень</b>	Всё тело, за исключением органов риска	Весь костный мозг (КМ) и лимфоузлы (ЛУ)
<b>Предписанная доза на мишень</b>	12 Гр суммарная доза за 4 фракции	15 Гр на КМ, 12 Гр на ЛУ суммарная доза за 6 фракций
<b>Органы риска</b>	Легкие, почки, печень, хрусталики глаза, щитовидная железа	Легкие, почки, печень, хрусталики глаза, щитовидная железа, сердце, кишечник, мочевой пузырь.

Результаты данной главы могут быть использованы в дальнейшем для оценки связи между реально поглощенной дозой в мишени и токсичностью от лучевой терапии.

#### 4.3.1 Валидация метода на основе измерений в фантоме CIRS ATOM

Антропоморфный фантом CIRS ATOM был отсканирован на КТ GE LightSpeed RT со следующими параметрами: напряжение на рентгеновской трубке 120 кВ, толщина среза 2,5 мм, диаметр реконструкции 500 мм. Было создано 2 отдельных набора структур: 25 структур для плана ТОТ и 38 структур для ТОКМиЛ, включая дополнительные структуры для удобства планирования.

В системе планирования TomoTherapy методом суперпозиций было рассчитано два отдельных плана ТОТ и ТОКМиЛ со следующими параметрами (аналогичными параметрам, применяемым к расчету планов пациентов): фактор модуляции 3, питч 0,287, ширина поля 5 см, сетка расчета 2,54 мм. Полученные дозовые распределения для двух методик приведены на рис. 4.13.

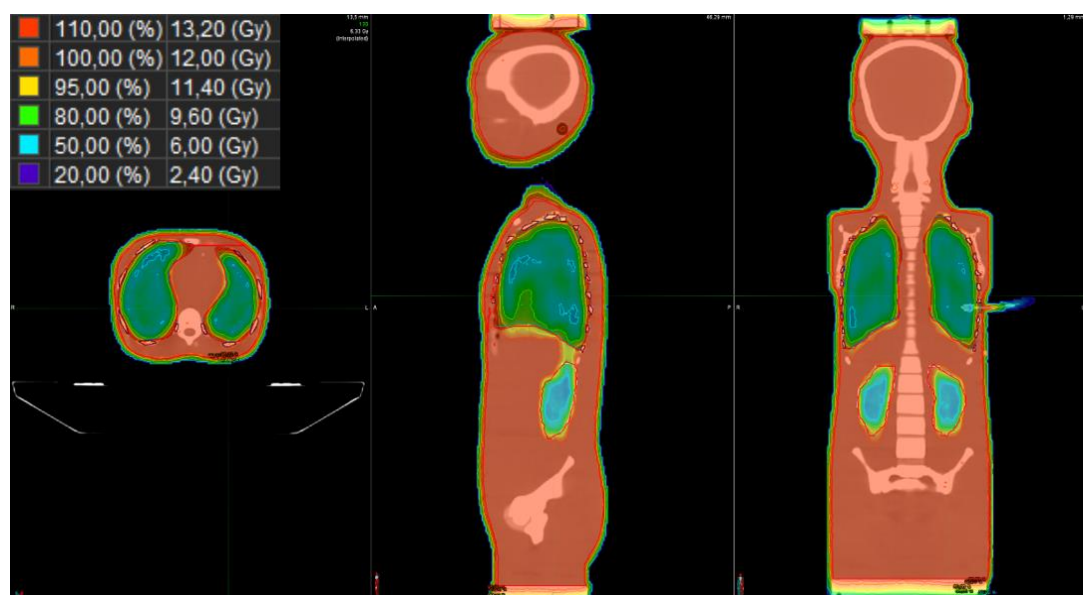


Рисунок 4.13 – а) Дозовое распределения на фантоме CIRS ATOM для плана ТОТ;  
б) Дозовое распределения на фантоме CIRS ATOM для плана ТОКМиЛ

Далее проводилась симуляция лечения на ускорителе TomoTherapy при 12-ти различных смещениях фантома: 3, 6, 9 мм по каждой из осей X (смещение

влево), Y (смещение вдоль стола), Z (смещение вниз) и по всем осям одновременно. При каждом смещении импортировались данные со встроенных детекторов.

Симуляции 12-ти смещений также проходили в системе МММ Maestro: для каждого смещения изоцентра был проведен новый расчет поглощенной дозы методом Monte Carlo с точностью расчета 1 %.

В обоих случаях (при экспериментах на ускорителе и при теоретическом расчете поглощенной дозы) анализ результатов проходил с помощью гамма-анализа.

Результаты анализа флюенса для всей области облучения антропоморфного фантома при различных смещениях показал линейную зависимость гамма-индекса от смещений: чем больше смещения, тем ниже гамма-индекс, при чем оси X и Z показывают похожие результаты за счет симметрии. Эта линейность позволяет интерполировать эти данные для дальнейшего анализа и использовать как референс в работе с данными пациентов.

Анализ дозы показал, что наибольшие изменения в дозы происходят в структурах, находящихся на высоком градиенте: почки, легкие и ребра. В легких объем, получающий дозы выше 8 Гр, увеличивается до 50 %, в то время как в ребрах ухудшается покрытие и уменьшается объем, получающий 10 Гр до 35 %. Графики отклонений в дозе или объеме от величины смещения показаны на рис. 2. Высокие отклонения могут привести к повышенным вероятностям осложнений в этих органах. Полученные данные показывают, что при лечении пациентов смещения выше 3 мм не допустимы и при получении данных о превышающих смещениях требуется обязательная корректировка положения пациента либо пересчет плана лучевой терапии.

Для дозовых распределений и для флюенсов с детекторов был проведен гамма-анализ в выбранных областях интереса: голова, грудная клетка, брюшная полость, таз. Были найдены коэффициенты линейной зависимости гамма-индексов флюенса и дозы  $y=kx+b$ , а также коэффициенты детерминации  $R^2$  для всех областей (Рис. 4.14).

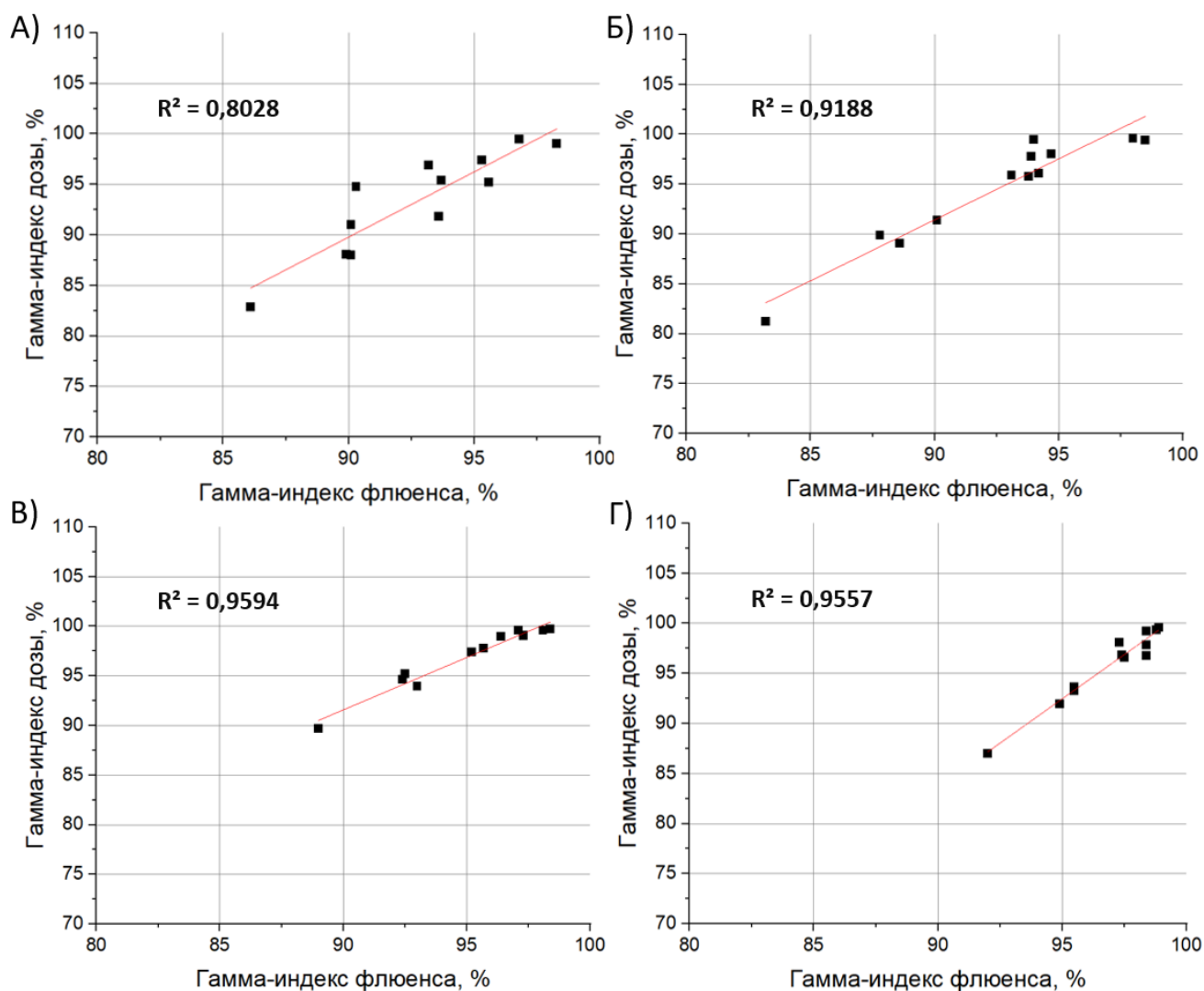


Рисунок 4.14 – Корреляции гамма-индекса дозы и флюенса для различных областей: А) голова, Б) грудная клетка, В) брюшная полость, Г) таз

Результат показал, что для всех рассматриваемых областей коэффициент детерминации  $R^2$  выше 80 %. Такая высокая корреляция означает, что оценка флюенса с детекторов может быть использована для получения информации об изменениях в дозе при оценке процедур тотального облучения тела.

#### 4.3.2 Клиническая апробация метода

Вторая часть данного эксперимента проводилась на лечебных планах и данных с детекторов реальных пациентов, прошедших процедуры облучения на аппарате TomoTherapy. Были проанализированы данные от 135 сеансов лечения 31 пациента, из них 21 пациент проходили тотальное облучение тела, 4 – тотальное облучение тела с повышенной дозой на костный мозг, 3 – тотальное облучение

костного мозга и лимфоидной системы, 3 – облучение лимфоидной системы. Выборка обработанных пациентов соответствует статистике отделения за 2022 год.

При визуальном осмотре рассчитанных гамма-распределений стало понятно, что созданный метод эффективно позволяет задетектировать неточности доставки поглощенной дозы, причем не только связанные с изменениями анатомии или неточностями укладки пациента, но и связанные с движениями пациента непосредственно во время лечения, что невозможно зафиксировать никакими другими методами (Рис. 4.15).

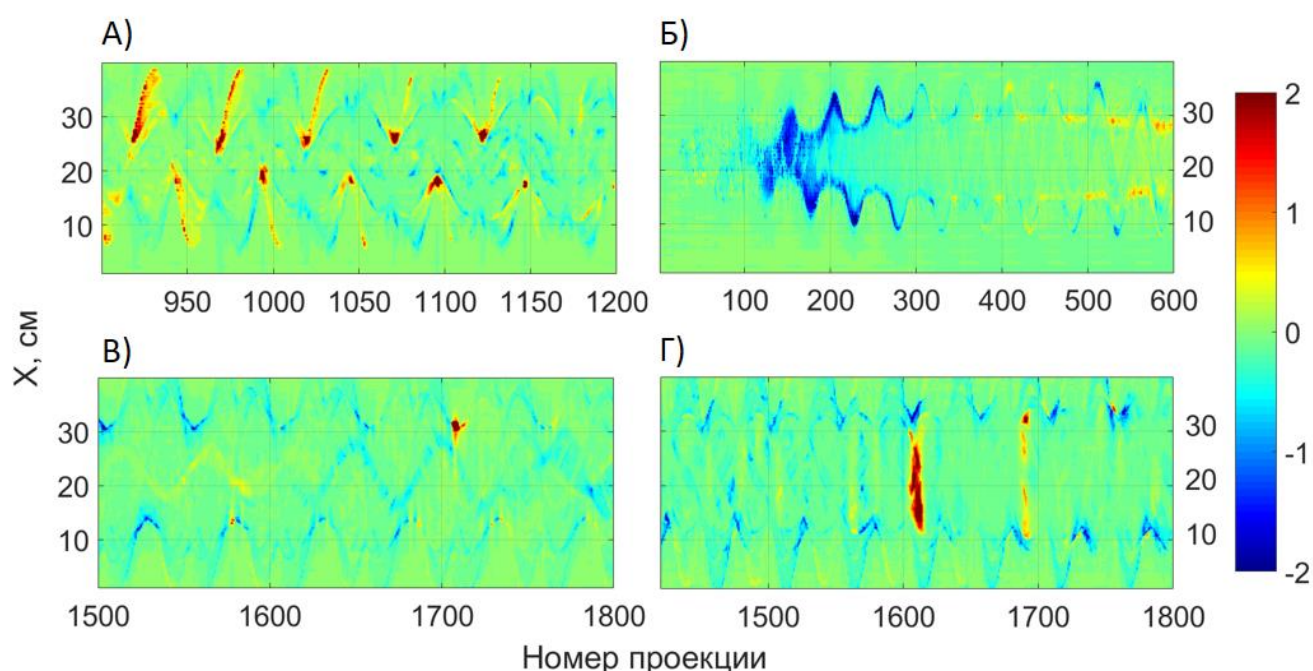


Рисунок 4.15 – Аномалии гамма-индекса при визуальном осмотре гамма-распределений: А) неточность позиционирования вершины головы, Б) неточность укладки, В) и Г) внутрифракционные движения

Полученная информация позволила провести количественный гамма-анализ (при параметрах  $\delta r = 1$  мм,  $\delta D = 3$  %) для различных анатомических областей: голова, грудная клетка, брюшная полость, таз. Значения гамма-индекса для двух области в течении 4-х сеансов лечения показан на рис. 4.16. Нормировка проводилась по первой фракции лечения пациентов. При этом в областях грудной клетки и брюшной полости гамма-индекс опускался до значений, равных 97,85 % и 97,68 % соответственно.



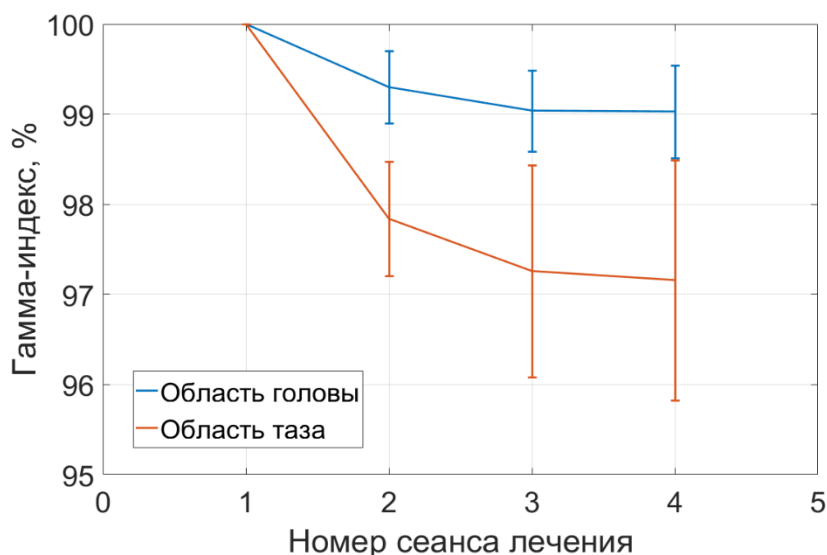


Рисунок 4.16 – График зависимости гамма-индекса от номера фракции лечения пациента для различных анатомических областей

Можно видеть, что наименьшим изменениям подвергается область головы, наибольшим – область таза. Область головы в процессе лечения фиксируется термопластической маской, что обеспечивает довольно высокую фиксацию пациента. Область таза часто не входит в область сканирования перед лечением, что может объяснять пониженные значения гамма-индекса в этой области.

Данные результаты привели к изменениям протоколов сканирования в отделении лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева: при облучении протяженных мишеней область таза включается в область сканирования для более точной укладки пациентов. Дополнительно, полученная информация может быть использована для корректировки отступов, применяемых к мишеням в различных анатомических областях при планировании облучения.

Статистика полученных гамма-индексов по различным методикам облучения приведена в табл. 4.4. Стандартный критерий прохождения гамма-анализа – 95 %. В данном случае подавляющее большинство планов соответствовало этому критерию. Однако, в некоторых фракциях уровень гамма-индекса опускался до 92,5 %. Такие случаи, при постоянном использовании разработанной программы, могут отслеживаться и дальнейшее лечение может быть скорректировано путем изменения начального плана, либо путем расширения области сканирования для конкретного пациента.

Таблица 4.4 – Статистика гамма-индексов из синопграмм пациентов

	Тотальное облучение тела	Тотальное облучение тела с повышенной дозой на костный мозг	Тотальное облучение костного мозга и лимфоидной системы	Облучение лимфоидной системы
Кол-во пациентов	22	4	3	3
Кол-во фракций	75	22	16	22
Среднее значение $\gamma$ , %	98,1 ± 0,6	98,8 ± 0,5	98,4 ± 1,1	98,3 ± 1,7
Минимальное значение $\gamma$ , %	93,3	96,3	92,5	92,8

Для тех сеансов лечения, где рассчитанный гамма-индекс опускался ниже 95 % был проведен перерасчет поглощенной дозы. Для этого были использованы изображения мегавольтной компьютерной томографии (МВКТ), которые проводились перед каждой процедурой лечения.

Изображения МВКТ позволяют нам увидеть, какова в действительности геометрия пациента во время лечения. Эти данные были использованы для проведения регистрации деформируемых изображений (ДИР) в программе MIM Maestro. ДИР широко используется в лучевой терапии для автоматического оконтуривания на основе атласов и для адаптивной ЛТ [137,138].

ДИР – это процесс определения геометрического преобразования, которое связывает анатомически идентичные точки в двух сериях изображений: в нашем случае МВКТ изображение (исследование А) и стационарный исходный набор данных разметочного КТ (исследование Б).

При анализе данных реальных пациентов были использованы МВКТ изображения, область которых ограничивалась от середины головы до таза. Также для более взрослых пациентов ограничение в ширине поля приводят к потере части изображения в области рук пациентов. Для более точного расчета доз

использовалась деформация начальных КТ изображений под полученные МВКТ изображения.

В результате, гамма-индекс дозы для различных отклонений не выявил значительных изменений в поглощенной дозе: для всех областей (голова, грудная клетка, брюшная полость) гамма-индекс не опускается ниже 95 %.

Корреляция между гамма-индексами дозы и флюенса для всех областей облучения пациентов уменьшилась по сравнению с данными от неподвижного фантома: коэффициенты детерминации были равны 73 %, 63 %, 52 % в областях головы, грудной клетки и брюшной полости соответственно. Ухудшение корреляции вызвано наличием у пациентов внутрифракционных движений, включая дыхание, которое сильнее влияет на изменение сигнала на детекторах у пациентов меньшего возраста. Последующие исследования подразумевают разделение пациентов на группы в зависимости от возраста и наличия/отсутствия наркоза для нахождения более точных критериев прохождения оценки качества лечения.

Выводы изложенной части диссертации:

1. Использование разработанного метода портальной дозиметрии для оценки точности облучения показал эффективность в нахождении изменений в положении тела пациентов непосредственно в процессе лечения.
2. Анализ корреляции между сигналом с детекторов (флюенсом излучения) и поглощенной дозой в серии экспериментов с антропоморфным фантомом показал, что коэффициент детерминации не опускается ниже 80 % для всех областей облучения. В результате, изменение сигнала на детекторе дает возможность оценить изменения в поглощенной дозе.
3. Наибольшие изменения гамма-индекса на протяжении курса облучения были выявлены в области таза, что привело к изменению последующих протоколов сканирования в отделении лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева: было рекомендовано включать область таза в область сканирования при облучении протяженных мишеней.

4. Уменьшение коэффициента детерминации до 52 % между гамма-индексами дозы и флюенса для пациентов вызвано наличием у пациентов внутрифракционных движений, которые влияют на изменение сигнала на детекторах и не детектируются при расчете поглощенной дозы.

## Заключение

Реализована основная цель работы – разработан новый метод портальной дозиметрии на медицинском линейном ускорителе TomoTherapy.

Данный метод позволяет использовать широкий спектр дозиметрической информации для дополнительной верификации планов лучевой терапии для пациентов, проходящих курс лечения на медицинском аппарате TomoTherapy.

Работа позволила внедрить в клиническую практику ежедневные и ежеквартальные процедуры для оценки физических и технических характеристик аппарата TomoTherapy. Неоднократно разработанный метод был использован для анализа работы многолепесткового коллиматора и детектирования задержек в работе лепестков МЛК.

Созданный метод позволил анализировать данные, полученные непосредственно при лечении пациентов на аппарате. Результаты обработки данных позволили оптимизировать протоколы сканирования пациентов, а также определить критерии для последующей корректировки плана лучевой терапии пациентов.

Разработанное автором диссертации программное обеспечение для ЭВМ «Программа для обработки данных со встроенных детекторов медицинского ускорителя TomoTherapy» (свидетельство № 2023614195 от 27.02.2023) зарегистрировано на территории Российской Федерации и доступно для использования как в научных исследованиях, так и в практической медицине.

Основные результаты и выводы диссертационной работы:

1. Разработан математический алгоритм обработки данных со встроенных детекторов аппарата TomoTherapy, который позволил обеспечить дополнительный контроль точности выполнения процедур лучевой терапии за счет возможности анализировать широкий набор параметров аппарата, верифицировать надежность реализации планов лучевой терапии, а также оценивать изменения в доставленной пациенту поглощенной дозе.

2. Найдены профили сигнала при максимальном размере поля и фоновый сигнал для каждой ячейки детектора. Коэффициенты флюенса лепестков отличались в пределах 7 % для различных лепестков. Экспериментально были найдены задержки в открытии лепестков порядка 20 мс. Было показано, что влияние на сигнал детектора оказывает время открытия двух соседних лепестков (до 18 %) и количество открытых соседних лепестков (до 6 %).
3. Верификация 25 планов лучевой терапии пациентов с помощью созданного метода показала, что средний гамма-индекс по всей области облучения составляет  $91,4 \pm 1,2$  %. Установлен критерий прохождения проверки планов:  $\gamma \geq 90$  %. Перерасчет дозы с учетом экспериментальных данных не показал отклонения в средней поглощенной дозе выше 1 % ни в одной из структур планов.
4. В результате применения метода портальной дозиметрии зафиксировано и исправлено отклонение в работе отдельных лепестков, для которых гамма-индекс опускался до 85 %. Найдено, что отклонения в факторе синхронизации движений источника и стола не превышали 0,5 % в течение года эксплуатации аппарата.
5. Клиническая апробация метода проведена для 135 сеансов облучения пациентов. Был найден средний гамма-индекс, равный  $98,3 \pm 1,7$  %. Наибольшие изменения гамма-индекса и наибольший разброс значений на протяжении курса облучения были выявлены в области таза:  $97,2 \pm 2,7$  %, что использовалось для корректировки протоколов сканирования при облучении пациентов с протяженными мишенями.

## Список сокращений

ЛТ	Лучевая терапия
ГК	Гарантия качества
КТ	Компьютерная томография
МЛК	Многолепестковый коллиматор
МРТ	Магнитно-резонансная томография
EPID	англ. Electronic Portal Imaging Device, устройства электронной портальной визуализации
СП	Система планирования
LFOF	англ. Leaf Fluence Output Factors, поправочные коэффициенты флюенса лепестков
IMRT	англ. Intensity-Modulated Radiation Therapy, лучевая терапия с модуляцией интенсивности
C/S	англ. Convolution/Superposition Method, метод свертки/суперпозиций
SSD	англ. Source-Surface Distance, расстояние источник-поверхность
DICOM	англ. Digital Imaging and Communications in Medicine, медицинский отраслевой стандарт создания, хранения, передачи и визуализации цифровых медицинских изображений и документов обследованных пациентов
GUI	англ. Graphic User Interface, графический пользовательский интерфейс
DAS	англ. Direct-Attached Storage, система сбора данных TomoTherapy
TPS	англ. TomoTherapy Planning Station, система планирования TomoTherapy
TQA	англ. TomoTherapy Quality Assurance, система гарантии качества TomoTherapy
ТОТ	Тотальное облучение тела
ГДО	Гистограмма доза-объем
ТОКМиЛ	Тотальное облучение костного мозга и лимфоузлов
МВКТ	Компьютерная томография в мегавольтном пучке
ДИР	Регистрация деформируемых изображений

## Список литературы

1. Mackie, T. R. Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy / T. R. Mackie, T. Holmes, S. Swerdloff [et al.] // *Medical physics*. – 1993. – Vol. 20. – №. 6. – P. 1709-1719.
2. Mackie, T. R. Tomotherapy: optimized planning and delivery of radiation therapy / T. R. Mackie, T. W. Holmes, P. J. Reckwerdt, J. Yang // *International Journal of Imaging Systems and Technology*. – 1995. – Vol. 6. – №. 1. – P. 43-55.
3. Bauman, G. Helical tomotherapy for craniospinal radiation / G. Bauman, S. Yartsev, T. Coad // *The British Journal of Radiology*. – 2005. – Vol. 78. – №. 930. – P. 548-552.
4. Wong, J. Y. Targeted total marrow irradiation using three-dimensional image-guided tomographic intensity-modulated radiation therapy: an alternative to standard total body irradiation / J. Y. Wong, A. Liu, T. Schultheiss [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2006. – Vol. 12. – №. 3. – P. 306-315.
5. Schultheiss, T. E. Image-guided total marrow and total lymphatic irradiation using helical tomotherapy / T. E. Schultheiss, J. Wong, A. Liu [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. – 2007. – Vol. 67. – №. 4. – P. 1259-1267.
6. Dixon, P. Radiotherapy quality assurance: time for everyone to take it seriously / P. Dixon, B. O'Sullivan // *European Journal of cancer*. – 2003. – Vol. 39. – №. 4. – P. 423-429.
7. Alber, M. Guidelines for the verification of IMRT / M. Alber, S. Broggi, De C. Wagter [et al.] // *ESTRO booklet*. – 2008. – Vol. 7.
8. Devic, S. Reference radiochromic film dosimetry: review of technical aspects / S. Devic, N. Tomic, D. Lewis // *Physica Medica*. – 2016. – Vol. 32. – №. 4. – P. 541-556.
9. Kinhikar, R. Dosimetric validation of new semiconductor diode dosimetry system for intensity modulated radiotherapy / R. Kinhikar, S. Chaudhari, S. Kadam [et al.] // *Journal of cancer research and therapeutics*. – 2012. – Vol. 8. – №. 1. – P. 86.
10. Saminathan, S. Dosimetric study of 2D ion chamber array matrix for the modern radiotherapy treatment verification / S. Saminathan, R. Manickan, V. Chandraraj, S. S.



- Supé // Journal of applied clinical medical physics. – 2010. – Vol. 11. – №. 2. – P. 116-127.
11. Kapatoes, J. M. Delivery verification in sequential and helical tomotherapy / J. M. Kapatoes, G. H. Olivera, P. J. Reckwerdt [et al.] // Physics in Medicine & Biology. – 1999. – Vol. 44. – №. 7. – P. 1815.
  12. Pisaturo, O. An efficient procedure for tomotherapy treatment plan verification using the on-board detector / O. Pisaturo, F. Miéville, P. A. Tercier, A. S. Allal // Physics in Medicine & Biology. – 2015. – Vol. 60. – №. 4. – P. 1625.
  13. Pisaturo, O. TransitQA – A new method for transit dosimetry of Tomotherapy patients / O. Pisaturo, F. Miéville, P. A. Tercier, A. S. Allal // Medical Physics. – 2018. – Vol. 45. – №. 1. – P. 438-447.
  14. Thiyagarajan, R. Leaf open time sinogram (LOTS): a novel approach for patient specific quality assurance of total marrow irradiation / R. Thiyagarajan, D. S. Sharma, S. Kaushik [et al.] // Radiation Oncology. – 2020. – Vol. 15. – №. 1. – P. 1-12.
  15. Han, M. C. TomoEQA: Dose verification for patient-specific quality assurance in helical tomotherapy using an exit detector / M. C. Han, K. H. Chang, J. Kim [et al.] // Physica Medica. – 2021. – Vol. 82. – P. 1-6.
  16. Althof, V. A quality assurance tool for helical tomotherapy using a step-wedge phantom and the on-board MVCT detector / V. Althof, P. van Haaren, R. Westendorp [et al.] // Journal of Applied Clinical Medical Physics. – 2012. – Vol. 13. – №. 1. – P. 148-163.
  17. Sevillano, D. Measurement and correction of leaf open times in helical tomotherapy / D. Sevillano, C. Mínguez, A. Sánchez, A. Sánchez-Reyes // Medical physics. – 2012. – Vol. 39. – №. 11. – P. 6972-6980.
  18. Chen, Q. TomoTherapy MLC verification using exit detector data / Q. Chen, D. Westerly, Z. Fang [et al.] // Medical Physics. – 2012. – Vol. 39. – №. 1. – P. 143-152.
  19. Borrás, J.M. The impact of cancer incidence and stage on optimal utilization of radiotherapy: Methodology of a population based analysis by the ESTRO-HERO project / J. M. Borrás, M. Barton, C. Grau [et al.] // Radiotherapy and Oncology. – 2015. – Vol. 116. – №. 1. – P. 45-50.

20. Borrás, J. M. The optimal utilization proportion of external beam radiotherapy in European countries: an ESTRO-HERO analysis / J. M. Borrás, Y. Lievens, P. Dunscombe [et al.] // *Radiotherapy and Oncology*. – 2015. – Vol. 116. – №. 1. – P. 38-44.
21. Atun, R. Expanding global access to radiotherapy / R. Atun, D. A. Jaffray, M. B. Barton [et al.] // *The lancet oncology*. – 2015. – Vol. 16. – №. 10. – P. 1153-1186.
22. Thompson, M. K. Practice-changing radiation therapy trials for the treatment of cancer: where are we 150 years after the birth of Marie Curie? / M. K. Thompson, P. Poortmans, A. J. Chalmers [et al.] // *British journal of cancer*. – 2018. – Vol. 119. – №. 4. – P. 389-407.
23. Черняев А. П. и др. Радиотерапевтическое оборудование. / А. П. Черняев, Е. Н. Лыкова, А. И. Поподько – Отдел оперативной печати физического факультета МГУ Москва. – 2017. – 39 с.
24. Lievens, Y. Radiotherapy staffing in the European countries: final results from the ESTRO-HERO survey / Y. Lievens, N. Defourny, M. Coffey [et al.] // *Radiotherapy and Oncology*. – 2014. – Vol. 112. – №. 2. – P. 178-186.
25. Cullen J. et al. Recommendations for achieving a world-class radiotherapy service in the UK / J. Cullen, D. Drabble, C. C. Serrano, L. Brissett // *The Tavistock Institute*. – 2019. – 72 p.
26. Grau, C. Radiotherapy equipment and departments in the European countries: final results from the ESTRO-HERO survey / C. Grau, N. Defourny, J. Malicki [et al.] // *Radiotherapy and Oncology*. – 2014. – Vol. 112. – №. 2. – P. 155-164.
27. COCIR Radiotherapy Age Profile & Density. December 2019 Edition. – 2019. – 28 p.
28. Черняев, А. П. Взаимодействие ионизирующего излучения с веществом / А. П. Черняев – Физматлит Москва – 2004. – 151 с.
29. Khan, F. M. Khan's the physics of radiation therapy. / F. M. Khan, J. P. Gibbons – Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. – 2014. – 584 p.
30. Raju, M.R. Heavy Particle Radiotherapy / M. R. Raju – New York, NY: Academic Press. – 1980. – 512 p.

31. Berger, M. J. XCOM: Photon Cross Section Database / M. J. Berger, J. H. Hubbell, S. M. Seltzer – 1999. – Режим доступа: <http://physics.nist.gov/xcom>.
32. Berger, M. J. XCOM: Photon Cross Section Database (version 1.5). / M. J. Berger, J. H. Hubbell, S. M. Seltzer – 2010. – Режим доступа: <http://physics.nist.gov/xcom>
33. Johns, H. E. The physics of radiology. / H. E. Johns, J. R. Cunningham – Charles C Thomas Pub Ltd; 4th edition. – 1983. – 809 p.
34. Prise, K. M. New insights on cell death from radiation exposure / K. M. Prise, G. Schettino, M. Folkard, K. D. Held // The lancet oncology. – 2005. – Vol. 6. – №. 7. – P. 520-528.
35. Steel, G. G. Clonogenic cells and the concept of cell survival / G. G. Steel // Basic clinical radiobiology. – 1993. – Vol. 2. – P. 40-51.
36. Chadwick, K. H. Molecular theory of cell survival. / K. H. Chadwick, H. P. Leenhouts // Physics in Medicine & Biology. – 1973. – Vol. 18. – №. 1. – 78 p.
37. van der Merwe, D. Accuracy requirements and uncertainties in radiotherapy: a report of the International Atomic Energy Agency / D. van der Merwe, J. Van Dyk, B. Healy [et al.] // Acta oncologica. – 2017. – Vol. 56. – №. 1. – P. 1-6.
38. Smith, P. H. EC directive: 97/43/Euratom / P. H. Smith // The British journal of radiology. – 1998. – Vol. 71. – №. 841. – P. 108.
39. Herman, M. G. Clinical use of electronic portal imaging / M.G. Herman // Seminars in radiation oncology. – WB Saunders, 2005. – Vol. 15. – №. 3. – P. 157-167.
40. Herman, M. G. Clinical use of electronic portal imaging: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 58 / M. G. Herman, J. M. Balter, D. A. Jaffray [et al.] // Medical physics. – 2001. – Vol. 28. – №. 5. – P. 712-737.
41. Herman, M. G. Guide to clinical use of electronic portal imaging / M. G. Herman, J. J. Kruse, C. R. Hagness // Journal of applied clinical medical physics. – 2000. – Vol. 1. – №. 2. – P. 38-57.
42. Langmack, K. A. Portal imaging / K. A. Langmack // The British journal of radiology. – 2001. – Vol. 74. – №. 885. – P. 789-804.

43. Antonuk, L. E. Electronic portal imaging devices: a review and historical perspective of contemporary technologies and research / L. E. Antonuk // *Physics in Medicine & Biology*. – 2002. – Vol. 47. – №. 6. – P. R31.
44. Van Herk, M. Physical aspects of a liquid-filled ionization chamber with pulsed polarizing voltage / M. Van Herk // *Medical physics*. – 1991. – Vol. 18. – №. 4. – P. 692-702.
45. Meertens, H. First clinical experience with a newly developed electronic portal imaging device / H. Meertens, M. Van Herk, J. Bijhold, H. Bartelink // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. – 1990. – Vol. 18. – №. 5. – P. 1173-1181.
46. Meertens, H. A liquid ionisation detector for digital radiography of therapeutic megavoltage photon beams / H. Meertens, M. Van Herk, J. Weeda // *Physics in Medicine & Biology*. – 1985. – Vol. 30. – №. 4. – P. 313.
47. Van Herk, M. A matrix ionisation chamber imaging device for on-line patient setup verification during radiotherapy / M. Van Herk, H. Meertens // *Radiotherapy and Oncology*. – 1988. – Vol. 11. – №. 4. – P. 369-378.
48. Essers M. et al. Transmission dosimetry with a liquid-filled electronic portal imaging device / M. Essers, R. Boellaard, M. Van Herk [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 1996. – Vol. 34. – №. 4. – P. 931-941.
49. Yin, F. F. Input/output characteristics of a matrix ion-chamber electronic portal imaging device / F. F. Yin, M. C. Schell, P. Rubin // *Medical physics*. – 1994. – Vol. 21. – №. 9. – P. 1447-1454.
50. Essers, M. Dosimetric characteristics of a liquid-filled electronic portal imaging device / M. Essers, B. R. Hoogervorst, M. van Herk [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 1995. – Vol. 33. – №. 5. – P. 1265-1272.
51. Zhu, Y. Portal dosimetry using a liquid ion chamber matrix: dose response studies / Y. Zhu, X. Q. Jiang, J. Van Dyk // *Medical physics*. – 1995. – Vol. 22. – №. 7. – P. 1101-1106.

52. Boellaard, R. The dose response relationship of a liquid-filled electronic portal imaging device / R. Boellaard, M. van Herk, B. J. Mijnheer // *Medical physics*. – 1996. – Vol. 23. – №. 9. – P. 1601-1611.
53. Keller, H. Calibration of a portal imaging device for high-precision dosimetry: A Monte Carlo study / H. Keller, M. Fix, P. Rügsegger // *Medical physics*. – 1998. – Vol. 25. – №. 10. – P. 1891-1902.
54. Parsaei, H. The use of an electronic portal imaging system to measure portal dose and portal dose profiles / H. Parsaei, E. El-Khatib, R. Rajapakshe // *Medical physics*. – 1998. – Vol. 25. – №. 10. – P. 1903-1909.
55. Chang, J. An iterative EPID calibration procedure for dosimetric verification that considers the EPID scattering factor / J. Chang, G. S. Mageras, C. C. Ling, W. Lutz // *Medical Physics*. – 2001. – Vol. 28. – №. 11. – P. 2247-2257.
56. Van Esch, A. Pre-treatment dosimetric verification by means of a liquid-filled electronic portal imaging device during dynamic delivery of intensity modulated treatment fields / A. Van Esch, B. Vanstraelen, J. Verstraete [et al.] // *Radiotherapy and Oncology*. – 2001. – Vol. 60. – №. 2. – P. 181-190.
57. Chang, J. Evaluation of rapid dose map acquisition of a scanning liquid-filled ionization chamber electronic portal imaging device / J. Chang, G. S. Mageras, C. C. Ling // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. – 2003. – Vol. 55. – №. 5. – P. 1432-1445.
58. Chin, P. W. Correction for dose-response variations in a scanning liquid ion chamber EPID as a function of linac gantry angle / P. W. Chin, D. G. Lewis, E. Spezi // *Physics in Medicine & Biology*. – 2004. – Vol. 49. – №. 8. – P. N93-N103.
59. Louwe, R. J. W. The stability of liquid-filled matrix ionization chamber electronic portal imaging devices for dosimetry purposes / R. J. W. Louwe, R. Tielenburg, K. M. Van Ingen [et al.] // *Medical physics*. – 2004. – Vol. 31. – №. 4. – P. 819-827.
60. Reich, P. The prediction of transmitted dose distributions using a 3D treatment planning system / P. Reich, E. Bezak, M. Mohammadi, L. Fog // *Australasian Physics & Engineering Sciences in Medicine*. – 2006. – Vol. 29. – №. 1. – P. 18-29.

61. Mohammadi, M. Two-dimensional transmitted dose measurements using a scanning liquid ionization chamber EPID / M. Mohammadi, E. Bezak // *Physics in Medicine & Biology*. – 2006. – Vol. 51. – №. 11. – P. 2971-2985.
62. Tateoka, K. Dosimetric properties of the liquid ionization chamber electronic portal imaging device (EPID) / K. Tateoka, A. Ouchi, M. Waka [et al.] // *Japanese Journal of Medical Physics (Igakubutsuri)*. – 2006. – Vol. 26. – №. 1. – P. 28-38.
63. Antonuk, L. E. Initial performance evaluation of an indirect-detection, active matrix flat-panel imager (AMFPI) prototype for megavoltage imaging / L. E. Antonuk, Y. El-Mohri, W. Huang [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. – 1998. – Vol. 42. – №. 2. – P. 437-454.
64. Antonuk, L. E. A real-time, flat-panel, amorphous silicon, digital x-ray imager / L. E. Antonuk, J. Yorkston, W. Huang [et al.] // *Radiographics*. – 1995. – Vol. 15. – №. 4. – P. 993-1000.
65. McDermott, L. N. Dose–response and ghosting effects of an amorphous silicon electronic portal imaging device / L. N. McDermott, R. J. W. Louwe, J. J. Sonke [et al.] // *Medical physics*. – 2004. – Vol. 31. – №. 2. – P. 285-295.
66. Winkler, P. An intercomparison of 11 amorphous silicon EPIDs of the same type: implications for portal dosimetry / P. Winkler, D. Georg // *Physics in Medicine & Biology*. – 2006. – Vol. 51. – №. 17. – P. 4189-4200.
67. Parent, L. Monte Carlo modelling of a-Si EPID response: the effect of spectral variations with field size and position / L. Parent, J. Seco, P. M. Evans [et al.] // *Medical physics*. – 2006. – Vol. 33. – №. 12. – P. 4527-4540.
68. Winkler, P. Dose-response characteristics of an amorphous silicon EPID / P. Winkler, A. Hefner, D. Georg // *Medical physics*. – 2005. – Vol. 32. – №. 10. – P. 3095-3105.
69. Parent, L. Amorphous silicon EPID calibration for dosimetric applications: comparison of a method based on Monte Carlo prediction of response with existing techniques / L. Parent, A. L. Fielding, D. R. Dance [et al.] // *Physics in Medicine & Biology*. – 2007. – Vol. 52. – №. 12. – P. 3351-3368.

70. Chen, J. Calibration of an amorphous-silicon flat panel portal imager for exit-beam dosimetry / J. Chen, C. F. Chuang, O. Morin [et al.] // *Medical physics*. – 2006. – Vol. 33. – №. 3. – P. 584-594.
71. Nijsten, S. A global calibration model for a-Si EPIDs used for transit dosimetry. / S. Nijsten, W. J. C. Van Elmpt, M. Jacobs [et al.] // *Medical physics*. – 2007. – T. 34. – C. 3872-3884.
72. Greer P. B. Correction of pixel sensitivity variation and off-axis response for amorphous silicon EPID dosimetry / P. B. Greer // *Medical physics*. – 2005. – Vol. 32. – №. 12. – P. 3558-3568.
73. Van Esch, A. The use of an aSi-based EPID for routine absolute dosimetric pre-treatment verification of dynamic IMRT fields / A. Van Esch, T. Depuydt, D. P. Huyskens // *Radiotherapy and oncology*. – 2004. – Vol. 71. – №. 2. – P. 223-234.
74. Greer, P. B. Dosimetric properties of an amorphous silicon electronic portal imaging device for verification of dynamic intensity modulated radiation therapy / P. B. Greer, C. C. Popescu // *Medical physics*. – 2003. – Vol. 30. – №. 7. – P. 1618-1627.
75. Kirkby, C. Consequences of the spectral response of an a-Si EPID and implications for dosimetric calibration / C. Kirkby, R. Sloboda // *Medical physics*. – 2005. – Vol. 32. – №. 8. – P. 2649-2658.
76. McCurdy, B. M. C. Dosimetric investigation and portal dose image prediction using an amorphous silicon electronic portal imaging device / B. M. C. McCurdy, K. Luchka, S. Pistorius // *Medical physics*. – 2001. – Vol. 28. – №. 6. – P. 911-924.
77. Siebers, J. V. Monte Carlo computation of dosimetric amorphous silicon electronic portal images / J. V. Siebers, J. O. Kim, L. Ko [et al.] // *Medical physics*. – 2004. – Vol. 31. – №. 7. – P. 2135-2146.
78. Grein, E. E. An investigation of a new amorphous silicon electronic portal imaging device for transit dosimetry / E. E. Grein, R. Lee, K. Luchka // *Medical physics*. – 2002. – Vol. 29. – №. 10. – P. 2262-2268.
79. Kirkby, C. Comprehensive Monte Carlo calculation of the point spread function for a commercial-Si EPID / C. Kirkby, R. Sloboda // *Medical physics*. – 2005. – Vol. 32. – №. 4. – P. 1115-1127.

80. Louwe, R. J. W. The long-term stability of amorphous silicon flat panel imaging devices for dosimetry purposes: Stability of EPID response / R. J. Louwe, L. N. McDermott, J. J. Sonke [et al.] // *Medical physics*. – 2004. – Vol. 31. – №. 11. – P. 2989-2995.
81. El-Mohri, Y. Relative dosimetry using active matrix flat-panel imager (AMFPI) technology / Y. El-Mohri, L. E. Antonuk, J. Yorkston [et al.] // *Medical physics*. – 1999. – Vol. 26. – №. 8. – P. 1530-1541.
82. Partridge, M. A performance comparison of direct-and indirect-detection flat-panel imagers / M. Partridge, B. M. Hesse, L. Müller // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. – 2002. – Vol. 484. – №. 1-3. – P. 351-363.
83. von Wittenau, A. S. Blurring artifacts in megavoltage radiography with a flat-panel imaging system: Comparison of Monte Carlo simulations with measurements / A. S. von Wittenau, C. M. Logan, M. B. Aufderheide Iii, D. M. Slone // *Medical physics*. – 2002. – Vol. 29. – №. 11. – P. 2559-2570.
84. Greer P. B. Off-axis dose response characteristics of an amorphous silicon electronic portal imaging device / Greer P. B. // *Medical physics*. – 2007. – Vol. 34. – №. 10. – P. 3815-3824.
85. Wendling, M. Accurate two-dimensional IMRT verification using a back-projection EPID dosimetry method / M. Wendling, R. J. Louwe, L. N. McDermott [et al.] // *Medical physics*. – 2006. – Vol. 33. – №. 2. – P. 259-273.
86. Talamonti C., Casati M., Bucciolini M. Pretreatment verification of IMRT absolute dose distributions using a commercial EPID / C. Talamonti, M. Casati, M. Bucciolini // *Medical physics*. – 2006. – Vol. 33. – №. 11. – P. 4367-4378.
87. McDermott, L. N. Comparison of ghosting effects for three commercial EPIDs / L. N. McDermott, S. M. J. J. G. Nijsten, J. J. Sonke [et al.] // *Medical physics*. – 2006. – Vol. 33. – №. 7Part1. – P. 2448-2451.
88. Siewerdsen, J. H. A ghost story: Spatio-temporal response characteristics of an indirect-detection flat-panel imager / J. H. Siewerdsen, D. A. Jaffray // *Medical physics*. – 1999. – Vol. 26. – №. 8. – P. 1624-1641.



89. Budgell, G. J. Improving IMRT quality control efficiency using an amorphous silicon electronic portal imager / G. J. Budgell, Q. Zhang, R. J. Troncner, R. I Mackay // *Medical physics*. – 2005. – Vol. 32. – №. 11. – P. 3267-3278.
90. Иванов, В. И. Курс дозиметрии / В. И. Иванов // Атомиздат, М. – 1978. – 392 с.
91. Stabin, M. G. Radiation protection and dosimetry / M. G. Stabin. – New York, NY : Springer New York. – 2007. – 384 p.
92. Dmitrenko, V. V. A thermostable high pressure xenon gamma-ray detector for monitoring concentration of KCl during fertilizer manufacturing / V. V. Dmitrenko, A. G. Dvornyak, V. M. Gratchev [et al.] // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. – 1999. – Vol. 422. – №. 1-3. – P. 326-330.
93. Martin, J. E. Physics for radiation protection: a handbook. / J. E. Martin. – John Wiley & Sons, 2006. – 673 p.
94. Kapatoes, J. M. On the accuracy and effectiveness of dose reconstruction for tomotherapy / J. M. Kapatoes, G. H. Olivera, J. P. Balog [et al.] // *Physics in Medicine & Biology*. – 2001. – Vol. 46. – №. 4. – P. 943.
95. Ruchala, K. J. Megavoltage CT image reconstruction during tomotherapy treatments / K. J. Ruchala, G. H. Olivera, J. M. Kapatoes [et al.] // *Physics in Medicine & Biology*. – 2000. – Vol. 45. – №. 12. – P. 3545.
96. Kapatoes, J. M. A feasible method for clinical delivery verification and dose reconstruction in tomotherapy / J. M. Kapatoes, G. H. Olivera, K. J. Ruchala [et al.] // *Medical Physics*. – 2001. – Vol. 28. – №. 4. – P. 528-542.
97. Wooten, H. O. The use of exit detector sinograms to detect anatomical variations for patients extending beyond the TomoTherapy field of view: A feasibility study / H. O. Wooten, S. M. Goddu, V. Rodriguez [et al.] // *Medical physics*. – 2012. – Vol. 39. – №. 10. – P. 6407-6419.
98. Haga, A. Reconstruction of the treatment area by use of sinogram in helical tomotherapy / A. Haga, K. Nakagawa, C. Maurer [et al.] // *Radiation Oncology*. – 2014. – Vol. 9. – №. 1. – P. 1-5.

99. Sheng, K. 3D dose verification using tomotherapy CT detector array / K. Sheng, R. Jones, W. Yang [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. – 2012. – Vol. 82. – №. 2. – P. 1013-1020.
100. Handsfield, L. L. Phantomless patient-specific TomoTherapy QA via delivery performance monitoring and a secondary Monte Carlo dose calculation / L. L. Handsfield, R. Jones, D. D. Wilson [et al.] // *Medical physics*. – 2014. – Vol. 41. – №. 10. – P. 101703.
101. Hui, C. Detection of dose delivery variations on TomoTherapy using on-board detector based verification / C. Hui, Q. Chen, S. Khandelwal [et al.] // *Physics in Medicine & Biology*. – 2018. – Vol. 63. – №. 14. – P. 14NT02.
102. Shimizu, H. Rotational output and beam quality evaluations for helical tomotherapy with use of a third-party quality assurance tool / H. Shimizu, K. Sasaki, M. Iwata [et al.] // *Radiological physics and technology*. – 2016. – Vol. 9. – №. 1. – P. 53-59.
103. Schombourg, K. Stability of the Helical TomoTherapy Hi· Art II detector for treatment beam irradiations / K. Schombourg, F. Bochud, R. Moeckli // *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. – 2014. – Vol. 15. – №. 6. – P. 119-127.
104. Schopfer, M. In air and in vivo measurement of the leaf open time in tomotherapy using the on-board detector pulse-by-pulse data / M. Schopfer, F. O. Bochud, J. Bourhis, R. Moeckli // *Medical physics*. – 2019. – Vol. 46. – №. 5. – P. 1963-1971.
105. Schopfer, M. A delivery quality assurance tool based on the actual leaf open times in tomotherapy / M. Schopfer, F. O. Bochud, J. Bourhis, R. Moeckli // *Medical Physics*. – 2020. – Vol. 47. – №. 9. – P. 3845-3851.
106. Deshpande, S. Clinical implementation of an exit detector-based dose reconstruction tool for helical tomotherapy delivery quality assurance / S. Deshpande, A. Xing, P. Metcalfe [et al.] // *Medical Physics*. – 2017. – Vol. 44. – №. 10. – P. 5457-5466.
107. Deasy, J. O. Dose-rate effects in intensity modulated radiation therapy / J. O. Deasy, J. F. Fowler, J. R. Roti, D. A. Low // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2001. – Vol. 51. – №. 3. – P. 400-401.
108. Balog, J. Clinical helical tomotherapy commissioning dosimetry / J. Balog, G. Olivera, J. Kapatoes // *Medical physics*. – 2003. – Vol. 30. – №. 12. – P. 3097-3106.

109. Jeraj R. et al. Radiation characteristics of helical tomotherapy / R. Jeraj, T. R. Mackie, J. Balog [et al.] // *Medical physics*. – 2004. – Vol. 31. – №. 2. – P. 396-404.
110. Ahnesjö A. Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media / A. Ahnesjö // *Medical physics*. – 1989. – Vol. 16. – №. 4. – P. 577-592.
111. Ahnesjö A., Aspradakis M. M. Dose calculations for external photon beams in radiotherapy / A. Ahnesjö, M. M. Aspradakis // *Physics in Medicine & Biology*. – 1999. – Vol. 44. – №. 11. – P. R99.
112. Ahnesjö, A. Dose calculation methods in photon beam therapy using energy deposition kernels: PhD dissertation, Stockholm University / A. Ahnesjö. – 1991. – P. 33.
113. Aspradakis, M. M. Experimental verification of convolution/superposition photon dose calculations for radiotherapy treatment planning / M. M. Aspradakis, R. H. Morrison, N. D. Richmond, A. Steele // *Physics in Medicine & Biology*. – 2003. – Vol. 48. – №. 17. – P. 2873.
114. Reckwerdt P. J., Mackie T. R. Superposition/convolution speed improvements using run-length raytracing / P. J. Reckwerdt, T. R. Mackie // *Med. Phys.* – 1992. – Vol. 19. – №. 784. – P. 0094-2405.
115. Siddon R. L. Fast calculation of the exact radiological path for a three-dimensional CT array / R. L. Siddon // *Medical physics*. – 1985. – Vol. 12. – №. 2. – P. 252-255.
116. Jeffreys, H. Integration: Riemann, Stieltjes / H. Jeffreys, B. S. Jeffreys // *Methods of Mathematical Physics*. – 1988. – Vol. 36. – 712 p.
117. Sowby F. D. Patient Exposures in Diagnostic Radiology: Protection Problems of Current Concern: A Statement Issued by The International Commission on Radiological Protection (ICRP) / F. D. Sowby // *Radiology*. – 1974. – Vol. 110. – №. 1. – P. 229-231.
118. Carlsson Tedgren, Å. Optimization of the computational efficiency of a 3D, collapsed cone dose calculation algorithm for brachytherapy / Å. Carlsson Tedgren, A. Ahnesjö // *Medical physics*. – 2008. – Vol. 35. – №. 4. – P. 1611-1618.
119. Olivera, G. H. Maximum likelihood as a common computational framework in tomotherapy / G. H. Olivera, D. M. Shepard, P. J. Reckwerdt [et al.] // *Physics in Medicine & Biology*. – 1998. – Vol. 43. – №. 11. – P. 3277.

120. Shepard, D. M. Iterative approaches to dose optimization in tomotherapy / D. M. Shepard, G. H. Olivera, P. J. Reckwerdt, T. R. Mackie // *Physics in Medicine & Biology*. – 2000. – Vol. 45. – №. 1. – P. 69.
121. Almond, P. R. AAPM's TG-51 protocol for clinical reference dosimetry of high-energy photon and electron beams / P. R. Almond, P. J. Biggs, B. M. Coursey [et al.] // *Medical physics*. – 1999. – Vol. 26. – №. 9. – P. 1847-1870.
122. Langen, K. M. QA for helical tomotherapy: report of the AAPM Task Group 148 a / K. M. Langen, N. Papanikolaou, J. Balog [et al.] // *Medical physics*. – 2010. – Vol. 37. – №. 9. – P. 4817-4853.
123. Snyder W. S. Report of the task group on reference man / W. S. Snyder // *ICRP publication*. – 1974. – 64 p.
124. ICRP. The metabolism of plutonium and related elements // *Annals of the ICRP*. – 1986. – Vol. 16. – №. 2/3. – 108 p.
125. Low, D. A. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions / D. A. Low, W. B. Harms, S. Mutic, J. A. Purdy // *Medical physics*. – 1998. – Vol. 25. – №. 5. – P. 656-661.
126. Товмасын, Д. А. Анализ дозиметрических данных с использованием встроенных детекторов на аппарате tomotherapy / Д. А. Товмасын, А. А. Логинова, А. П. Черняев, А. В. Нечеснюк // *Медицинская физика*. – 2019. – Т. 81. – №. 1. – С. 63-63.
127. Товмасын, Д. А. Разработка и внедрение альтернативного метода верификации планов лучевой терапии с использованием встроенных детекторов на аппарате tomotherapy / Д. А. Товмасын, А. А. Логинова, А. П. Черняев, А. В. Нечеснюк // *Медицинская физика*. – 2020. – Т. 85. – №. 1. – С. 61.
128. Логинова, А.А. Процедуры гарантии качества при тотальном облучении тела в лучевой терапии с модуляцией интенсивности / А.А. Логинова, Д.А. Коконцев, Д.А. Товмасын [и др.] // *Медицинская физика*. – 2020. – Т. 85. – №. 1. – С. 32.
129. Товмасын, Д. А. Нестандартное использование встроенных детекторов аппарата TomoTherapy для проведения процедур гарантии качества / Д. А.

- Товмасян, А. А. Логинова, А. П. Черняев, А. В. Нечеснюк // Вестник Московского университета Серия 3: Физика, астрономия. – 2021. – № 6. – С. 46–52.
130. Keller, H. Monte Carlo study of a highly efficient gas ionization detector for megavoltage imaging and image-guided radiotherapy / H. Keller, M. Glass, R. Hinderer [et al.] // Medical physics. – 2002. – Vol. 29. – №. 2. – P. 165-175.
131. Терещенко С. А. Вычислительная томография: учебное пособие. / С.А. Терещенко — МИЭТ Москва, 1995. — 76 с.
132. Loginova, A. A. Evaluation of dose delivery for total marrow irradiation using imaging data obtained with tomotherapy device / A. A. Loginova, D. A. Tovmasian, A. P. Chernyaev [et al.] // Russian Electronic Journal of Radiology. – 2021. – Vol. 11. – №. 1. – P. 230-237.
133. Tovmasian, D. PO-1680 Verification method for Total Body Irradiation plans using TomoTherapy exit detectors / D. Tovmasian, A. Loginova, A. Chernyaev // Radiotherapy and Oncology. – 2022. – Vol. 170. – P. S1480.
134. Loginova, A. A. Optimized Conformal Total Body Irradiation methods with Helical TomoTherapy and Elekta VMAT: Implementation, Imaging, Planning and Dose Delivery for Pediatric Patients / A. A. Loginova, D. A. Tovmasian, A. O. Lisovskaya [et al.] // Frontiers in oncology. – 2022. – Vol. 12. – P. 785917-785917.
135. Товмасян, Д. А. Выявление ошибок работы многолепесткового коллиматора аппарата tomotherapy / Д. А. Товмасян, А. А. Логинова, А. П. Черняев // Труды XX Межвузовской научной школы молодых специалистов Концентрированные потоки энергии в космической технике, электронике, экологии и медицине — КДУ, Университетская книга, Москва, 2019. — С. 52–56.
136. Zhu, T. C. Report of AAPM Task Group 219 on independent calculation-based dose/MU verification for IMRT / T. C. Zhu, S. Stathakis, J. R. Clark [et al.] // Medical physics. – 2021. – Vol. 48. – №. 10. – P. e808-e829.
137. Young, A. V. Atlas-based segmentation improves consistency and decreases time required for contouring postoperative endometrial cancer nodal volumes / A. V. Young, A. Wortham, I. Wernick [et al.] // International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics. – 2011. – Vol. 79. – №. 3. – P. 943-947.

138. Tsuji, S. Y. Dosimetric evaluation of automatic segmentation for adaptive IMRT for head-and-neck cancer / S. Y. Tsuji, A. Hwang, V. Weinberg [et al.] // International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics. – 2010. – Vol. 77. – №. 3. – P. 707-714.

## Благодарности

*Автор выражает искреннюю благодарность:*

*- своему научному руководителю: профессору, д.ф.-м.н. Черняеву А.П. за постоянное внимание и помощь на всех этапах выполнения работы.*

*- к.ф.-м.н. Логиновой А.А., к.м.н. Нечеснюку А.В., Кобызевой Д.А. и всему коллективу отделения лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева за содействие, конструктивные замечания и полезные советы в ходе выполнения исследований и обсуждения результатов.*

*- всем сотрудникам кафедры физики ускорителей и радиационной медицины физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова за помощь в научных и организационных вопросах, в особенности хочется выразить глубокую благодарность д.б.н., проф. Розанову В.В., д.ф.-м.н., проф. Козловой Е.К., к.ф.-м.н., доц. Борщеговской П.Ю., к.ф.-м.н. Близнюк У.А., к.т.н. Желтоножской М.В. и к.ф.-м.н. Лыковой Е.Н. за ценные советы во время подготовки диссертации.*

*- д.т.н., доц. Рогаткину Д.А., д.ф.-м.н., с.н.с. Завестовской И.Н., к.ф.-м.н. Лобжанидзе Т.К. и д.ф.-м.н., проф. Пирогову Ю.А. за потраченное время и труд, а также за высококвалифицированные и объективные замечания, которые позволили выявить недостатки и глубже понять значение выполненной мной работы.*

*- Коршуновой С.А. и Морозову Н.В. за постоянную поддержку, помощь, понимание и терпение на протяжении всех лет подготовки диссертации.*

*Автор также благодарит свою семью и друзей за вдохновение, понимание и всестороннюю поддержку.*