

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА
ФИЗИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи



Белихин Михаил Александрович

**Разработка и исследование метода компенсации движения опухолей в
протонной терапии сканирующим пучком**

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

Введение	2
Глава 1. Обзор литературы	14
1.1. Протонная терапия сканирующим пучком.....	14
1.2. Влияние движения опухоли.....	19
1.3. Методы отслеживания движения опухоли.....	28
1.4. Методы облучения движущейся опухоли.....	37
Глава 2. Материалы и методы	48
2.1. Комплекс протонной терапии.....	48
2.2. Расчет плана облучения.....	52
2.3. Многократное сканирование и облучение на задержке дыхания.....	54
2.4. Облучение фантома.....	57
2.5. Дозиметрия.....	58
Глава 3. Результаты исследования	62
3.1. Модель движения мишени.....	62
3.2. Система оптического мониторинга.....	69
3.3. Система биоимпедансного мониторинга.....	76
3.4. Программное обеспечение для анализа распределений дозы.....	81
3.5. Зависимость коэффициента однородности от параметров движения... ..	83
3.6. Синхронизация ускорителя с движением опухоли.....	91
3.7. Критерий применимости метода компенсации движения.....	100
Заключение	101
Список сокращений	103
Список литературы	104
Благодарности	118

Введение

Актуальность работы

Протонная терапия (ПТ) [1] на сегодняшний день является наиболее точной и эффективной разновидностью дистанционной лучевой терапии онкологических заболеваний. Ее преимущества перед традиционной фотонной терапией (ФТ) обусловлены особенностями взаимодействия ускоренных протонов с веществом. В частности, наличием ярко выраженного пика Брэгга в конце пути протонов, зависимостью положения пика Брэгга от начальной энергии протонов, а также слабым боковым рассеянием. Данные факторы позволяют повысить конформность и точность облучения, обеспечить резкие дозовые градиенты, снизить радиационную нагрузку на прилегающие к опухоли здоровые ткани и органы риска.

В настоящее время наиболее распространенной технологией доставки пучка к опухоли в ПТ является активное сканирование. В этом случае облучение объема опухоли производится тонким (несколько миллиметров в диаметре) пучком протонов, направление которого в режиме реального времени задается системой магнитных разверток. Доза в объеме опухоли формируется в результате суммирования доз, полученных от отдельных пучков при облучении отдельных точек. Таким образом, изменение энергии пучка позволяет регулировать глубину расположения пика Брэгга, а магнитные развертки задают поперечные координаты пучка. Различают два типа активного сканирования: растровое [2] и точечное [3]. В случае растрового сканирования доставка пучка производится непрерывно в ходе его движения по объему опухоли. В противоположность этому при точечном сканировании объем разбивается на отдельные точки, каждая из которых облучается отдельно, при этом доставка пучка приостанавливается, когда происходит переход между соседними точками.

ПТ демонстрирует явные дозиметрические преимущества перед традиционной ФТ в случае опухолей головы и шеи [4] и потенциально может обеспечить снижение токсичности в случае рака легких [5], молочной железы

[6] и печени [7]. Например, как было показано в работе [8], стереотаксическая ПТ обеспечила более низкий риск возникновения лучевой пневмонии 3-ей степени (0,9% против 3,4%) по сравнению с ФТ при лечении ранних стадий немелкоклеточного рака легких. В случае левостороннего рака молочной железы использование ПТ позволило в несколько раз снизить дозу на сердце и легкие по сравнению с ФТ при облучении на задержке дыхания [9]. Эти преимущества могут значительно повышать выживаемость и качество жизни пациентов в случае наличия сопутствующих заболеваний и пожилого возраста. Кроме того, в работе [7] было продемонстрировано, что применение ПТ позволило снизить риск радиационно-индуцированного рака с 14% (5%-41%) (медианное значение (диапазон)) до 4% (3%-8%) по сравнению с ФТ при лечении метастазов печени.

Однако реализация в полной мере дозиметрических преимуществ ПТ затрудняется существенным влиянием движения опухоли и окружающих ее внутренних органов, которое происходит непосредственно в процессе сеанса облучения. Такое движение называется интрафракционным [10]. Интрафракционные движения вызваны в наибольшей степени дыханием пациента [11] и сердцебиением [12]. Такое движение опухоли чаще всего является суперпозицией поступательного, вращательного движения и деформации. При движении опухоли происходит не только ее смещение относительно направления пучка, но и локальные изменения плотности на пути пучка [46]. Это в свою очередь приводит к сдвигам пика Брэгга (вариациям водно-эквивалентной толщины WET¹). Кроме того, между движением опухоли и движением сканирующего пучка наблюдается расфазировка [47]. Поскольку время полного сканирования одного моноэнергетического слоя, как правило, соизмеримо с периодом движения опухоли, сканирование отдельных точек данного слоя производится в различных фазах движения. Перечисленные эффекты приводят к искажениям

¹ Англ. Water Equivalent Thickness (WET)

дозового распределения, которые проявляются в виде «горячих» и «холодных» точек (областей передозировки и недостаточной дозировки, соответственно) и размывании дозового поля вдоль траектории движения и выходом дозы за пределы объема опухоли [15].

Согласно рекомендациям AAPM² TG-290 [16], существующие методы компенсации движения опухоли разделяются на два типа: пассивные и активные. К пассивным методам относятся все стратегии облучения, которые предполагают выбор наиболее оптимальных углов доставки пучка или расширение облучаемого объема таким образом, чтобы обеспечить достаточное покрытие объема опухоли с учетом амплитуды ее движения. Также к пассивным методам относится режим многократного сканирования (МС) [17]. Данный метод заключается в повторяющемся сканировании объема опухоли пучком, интенсивность которого кратно меньше интенсивности, используемой при обычном облучении. Это приводит к статистическому усреднению дозы и компенсации областей передозировки и недостаточной дозировки. Активные методы компенсации объединяют все стратегии, в которых производится преднамеренная модификация или управление дыханием пациента и системой доставки пучка. К активным методам относятся облучение на задержке дыхания (ЗД) [76], режим стробирования [89], режим слежения [20], а также компрессия грудной клетки и оксигенация [16]. Применение вышеперечисленных методов компенсации движения позволяет в значительной мере снизить неопределенности при доставке сканирующего пучка и достичь высокой однородности и конформности дозового распределения, особенно при гипофракционированном лечении (лечение с малым количеством фракций).

Выбор наиболее оптимального метода компенсации для конкретного пациента производится на основе критерия амплитуды движения опухоли. Согласно рекомендациям AAPM TG-76 [21], критерием применимости

² Англ. American Association of Physicists in Medicine (AAPM)

активных методов компенсации является смещение опухоли в диапазоне более чем 5 мм в любом направлении. Данное значение может быть меньше, когда применяется гипофракционирование. Для ПТ данный критерий может варьироваться в зависимости от характеристик системы доставки пучка. Например, в работе [22] критерий применения для облучения опухоли легкого составил 4 мм. В то же время в работе [89], в которой продемонстрированы результаты клинического применения метода компенсации в протонной терапии с точечным сканированием (ПТТС), был использован критерий 10 мм. На основании этого, в отчете ААРМ TG-290 [16] рекомендуется, чтобы каждое учреждение самостоятельно определяло и устанавливало критерий применимости активных методов компенсации в зависимости от параметров терапевтического пучка и характеристик системы его доставки.

Одной из современных клинических установок для ПТТС является установка «Прометеус» (АО ПРОТОМ, Протвино, Россия) [23]. В настоящее время данная установка используется для лечения только неподвижных локализаций, таких как голова и шея. Для расширения области ее применения на локализации грудной клетки и брюшной полости требуется разработка и внедрение метода компенсации движения опухоли. Это позволит производить на данной установке высокоэффективное лечение подвижных опухолей легких, молочной железы и печени.

Цель и задачи работы

Целью данной работы является разработка и исследование метода компенсации движения опухолей в протонной терапии с сканирующим пучком для клинической установки на основе протонного синхротрона. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Разработать метод моделирования подвижной мишени и измерения поглощенной дозы в ней при облучении сканирующим пучком протонов.
2. Разработать систему для мониторинга движения опухоли в реальном времени на основе неионизирующего излучения.

3. Исследовать зависимость коэффициента однородности распределения поглощенной дозы в движущейся мишени от параметров ее движения.
4. Разработать режим синхронизации процесса инъекции и ускорения протонов в синхротроне с движением опухоли.
5. Провести сравнительный анализ эффективности разработанного метода с методами многократного сканирования и облучения на задержке дыхания в контексте оптимизации дозовых распределений и времени облучения.

Методология исследования

Основные результаты, представленные в работе, получены экспериментальными методами. Расчет плана облучения был произведен в системе планирования лечения, интегрированной в используемую клиническую установку, на основе алгоритма Монте-Карло. Валидация рассчитанного плана производилась с помощью ионизационной камеры PinPoint 31022 (PTW, Фрайбург, Германия) и электрометра UNIDOS (PTW, Фрайбург, Германия). Для имитации движущейся опухоли был разработан динамический фантом, который позволяет моделировать движение мишени в водной среде. Облучение мишени фантома производилось на сертифицированной клинической установке «Прометеус» (г. Протвино). Верификация положения фантома производилась непосредственно перед облучением по двум ортогональным рентгеновским снимкам. Для моделирования движения мишени были разработаны ассиметричные модели свободного дыхания (СД) и дыхания с задержками на глубоком вдохе (ЗД) с возможностью включения случайных флуктуаций всех параметров движения. Измерение дозы в подвижной мишени фантома производилось с помощью радиохромных пленок Gafchromic EBT3 (Ashland, США). Калибровка пленок проводилась на источнике ^{60}Co . Экспериментальные калибровочные данные были аппроксимированы полиномиальной функцией 3-го порядка по красному цветовому каналу согласно рекомендациям [23]. Оцифровка дозиметрических пленок производилась с помощью сканера Epson Perfection

V700 (Epson, Токио, Япония) в разрешении 72 точки на дюйм, что обеспечило пространственное разрешение $\approx 0,35$ мм. Анализ дозовых распределений производился в собственном программном обеспечении, разработанном в среде LabWindows/CVI (National Instruments, Аустин, США) на языке ANSI C. При анализе дозовых распределений проводились расчеты локального гамма-индекса с критерием 3%/3мм согласно рекомендациям [25] и порогом малых доз 10% согласно рекомендациям AAPM TG-119. Тестирование и измерение характеристик систем мониторинга движения производилось с помощью динамического фантома, цифрового осциллографа ADS-2114T (АКТАКОМ, Москва, Россия) и цифрового мультиметра U3401A (Keysight Technologies, Санта Роза, США). Демонстрационные сигналы дыхания были получены на здоровом добровольце (мужчина, 29 лет).

Объект и предмет исследования

Объектом исследования являются ПТ и клиническая установка на основе протонного синхротрона. **Предметом** исследования являются параметры движения мишени, искажения и однородность поглощенной дозы в движущейся мишени, а также время облучения при применении различных методов компенсации движения.

Положения, выносимые на защиту:

1. Коэффициент однородности распределения поглощенной дозы в движущейся мишени в зависимости от амплитуды движения описывается квадратичной моделью с точностью 3%, амплитуда является доминирующим фактором, влияющим на коэффициент однородности ($p < 0,001$), в то время как период движения и начальная фаза облучения не оказывают статистически значимого влияния ($p > 0,05$) и определяют только локальные случайные вариации дозы до 14% ($p < 0,001$).
2. Разработанный режим синхронизации процессов инъекции и ускорения частиц в синхротроне с движением опухоли в комбинации с разработанными системами отслеживания движения, построенными на

основе неионизирующих излучений, вносит временную задержку между актуальным движением и выводом пучка не более 10 мс, что потенциально может обеспечить точность доставки пучка около 1 мм при скорости движения опухоли вплоть до 100 мм/сек.

3. Разработанный метод компенсации движения повышает коэффициент однородности распределения поглощенной дозы в движущейся мишени с $83,1 \pm 0,9\%$ до $97,4 \pm 0,3\%$ и гамма-индекс с $64 \pm 9\%$ до $97 \pm 2\%$ в движущейся мишени при увеличении времени облучения всего лишь на 25%, в то время как другие методы увеличивают его более чем на 120%.

Научная новизна

1. Впервые в мировой практике протонной терапии разработана система отслеживания движения опухоли на основе измерения биоимпеданса грудной клетки, обеспечивающая временную задержку $2,1 \pm 0,3$ мс и соотношение сигнал/шум $> 9,6 \pm 0,2$.
2. Впервые реализован режим синхронизации процессов инъекции и ускорения частиц в синхротроне с движением опухоли, что позволяет минимизировать потери интенсивности пучка и сократить время сеанса лечения.
3. Впервые экспериментально подтверждена квадратичная модель для описания зависимости коэффициента однородности распределения поглощенной дозы в движущейся мишени от амплитуды ее движения при облучении сканирующим пучком протонов.

Практическая значимость

1. Разработанный метод компенсации движения позволяет оптимизировать распределение поглощенной дозы и обеспечить сохранение здоровых тканей при гипофракционированном лечении в ПТ.
2. Разработанный метод компенсации движения позволяет снизить вероятность возникновения отдаленных последствий воздействия

ионизирующим излучением при ПТ рака легких, молочной железы и печени.

3. Реализованный режим синхронизации процесса ускорения пучка с движением опухоли для клинических установок на основе синхротрона обеспечивает оптимизацию распределения поглощенной дозы при минимальном увеличении времени лечения.
4. Предложенная модель движения и метод измерения дозы в подвижной мишени может быть основой для процедуры доклинического контроля качества ПТ движущихся опухолей.
5. Результаты диссертационной работы в настоящее время внедряются в клиническую практику действующих центров ПТ: МРНЦ имени А.Ф. Цыба, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия), MGH (Бостон, Массачусетс, США), McLaren Hospital (Флинт, Мичиган, США) и P-Cure Clinical and Research Center (Шилат, Израиль).

Степень достоверности научных результатов

Достоверность полученных научных результатов обеспечена использованием сертифицированной клинической установки и экспериментальных методик, рекомендованных Международным агентством по атомной энергии (МАГАТЭ) и Американской Ассоциацией Медицинских Физиков (AAPM) и описанных в докладах TRS-398, TG-119, TG-224, TG-235, TG-290 и TG-374.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в анализе литературных источников, постановке задач исследования, разработке используемого оборудования и программного обеспечения, проведении измерений, а также подготовке устных докладов и рукописей статей для публикации в научных журналах.

Апробация работы

Основные результаты и положения диссертации докладывались и обсуждались на всероссийских и международных научных конференциях,

конгрессах и школах, таких как «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (РФ, Москва, 2022, 2023), XII съезд онкологов России (РФ, Самара, 2023), «Innovative Technologies of Nuclear Medicine and Radiation Diagnostics and Therapy» (РФ, Москва, 2022), Ломоносовские чтения (РФ, Москва, 2021, 2022), «Инновационные ядерно-физические методы высокотехнологичной медицины» (РФ, Москва, 2021), Flash Radiotherapy & Particle Therapy (FRPT) Conference (Австрия, Вена, 2021) и VI Международный Форум онкологии и радиотерапии For Life (РФ, Москва, 2023).

Финансовая поддержка

Данная работа выполнялась при финансовой поддержке Министерства Науки и Высшего Образования Российской Федерации в рамках Федеральной Научно-Технической Программы №075-15-2021-1347 от 5 октября 2021 года «Разработка новых технологий диагностики и лучевой терапии социально значимых заболеваний протонными и ионными пучками с использованием бинарных ядерно-физических методов» и АО ПРОТОМ.

Публикации

Основные результаты диссертации отражены в 16 публикациях, в том числе в 6 публикациях в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных Scopus, WoS и RSCI, и 3 публикациях в сборниках трудов конференций. Научные статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Scopus, Web of Science, RSCI:

1. **Belikhin, M.** High-speed low-noise optical respiratory monitoring for spot scanning proton therapy / **M. Belikhin**, A. Pryanichnikov, V. Balakin, A. Shemyakov, P. Zhogolev, A. Chernyaev // *Physica Medica*. – 2023. – Vol. 112. – P. 102612. – DOI: 10.1016/j.ejmp.2023.102612. (Scopus, IF = 3,4, **Q1**; 4,3 п.л. / 90%).
2. **Belikhin, M.** X-ray System of the Proton Therapy Complex “Prometheus” / **M.A. Belikhin**, B.A. Kutlubulatov, P.B. Zhogolev, I.N. Zavestovskaya, V.I. Chashurin, A.P. Chernyaev, A.E. Shemyakov // *Bulletin of the Lebedev*

- Physics Institute. – 2023. – Vol. 50. – № 8. – P. 360-364. – DOI: 10.3103/S1068335623080092. (WoS, Scopus, IF = 0,50, **Q3**; 1,2 п.л. / 30%).
3. **Belikhin, M.** Nonanthropomorphic Dynamic Water Phantom for Spot Scanning Proton Therapy / **M.A. Belikhin**, A.A. Pryanichnikov, A.P. Chernyaev, A.E. Shemyakov // Physics of Atomic Nuclei. – 2023. – Vol. 85. – № 5. – P. 1603-1607. – DOI: 10.1134/S1063778822090046. (WoS, Scopus, IF = 0,42, **Q3**; 1,2 п.л. / 90%).
 4. **Belikhin, M.** EXPERIMENTAL STUDY OF THE TARGET MOTION EFFECT ON THE DOSE DISTRIBUTION IN SPOT-SCANNING BEAM PROTON THERAPY / **M.A. Belikhin**, M.S. Grigoryeva, I.N. Zavestovskaya, A.A. Pryanichnikov, A.P. Chernyaev, A.E. Shemyakov // Bulletin of the Lebedev Physics Institute. – 2022. – Vol. 49. – № 5. – P. 132-136. – DOI: 10.3103/S1068335622050025. (WoS, Scopus, IF = 0,50, **Q3**; 1,2 п.л. / 90%).
 5. Zavestovskaya, I. EXPANSION OF THE EXPERIMENTAL FACILITY AND DEVELOPMENT OF A TECHNIQUE FOR IRRADIATING CELL CULTURES, BASED ON THE PROTON THERAPY COMPLEX PROMETHEUS / I.N. Zavestovskaya, A.E. Shemyakov, A.A. Pryanichnikov, D.D. Kolmanovich, **M.A. Belikhin** D.S. Petrunya, A.L. Popov // Bull. Lebedev Phys. Inst. – 2022. – Vol. 49. – № 5. – P. 145-150. – DOI: 10.3103/S1068335622050050. (WoS, Scopus, IF = 0,50, **Q3**; 1,2 п.л. / 15%).
 6. Chernyaev A.P. Proton Accelerators for Radiation Therapy / A.P. Chernyaev, G.I. Klenov, A.Y. Bushmanov, A.A. Pryanichnikov, **M.A. Belikhin**, E.N. Lykova // Medical Radiology and radiation safety. – 2019. – № 2. – P. 11-22. – DOI: 10.12737/article_5ca5a0173e4963.18268254. (Scopus, IF = 0,22, **Q4**; 4,1 п.л. / 10%).

Прочие публикации:

7. Balakin, V.E. Clinical Application of New Immobilization System in Seated Position for Proton Therapy / V.E. Balakin, **M.A. Belikhin**, A.A.

- Pryanichnikov, A.E. Shemyakov, N.S. Strelnikova // KnE Energy. – 2018. – Vol. 3. – № 2. – P. 45. – DOI: 10.18502/ken.v3i2.1790. (0,7 п.л. / 30%)
8. **Belikhin, M.** EXPERIMENTAL DOSIMETRIC ESTIMATION OF VOLUME RESCANNING FOR SPOT SCANNING PROTON THERAPY / **M. Belikhin**, A. Pryanichnikov, A. Shemyakov, A. Chernyaev // Phys Med. – 2022. – Vol. 94. – P. S86-S87. – DOI: 10.1016/s1120-1797(22)01632-5. (Scopus, IF = 3,4, **Q1**; 0,1 п.л. / 90%).
 9. **Belikhin, M.** Experimental Simulation of Volume Repainting Technique at Proton Synchrotron in Context of Spot Scanning Proton Therapy / **M.A. Belikhin**, A.P. Chernyaev, A.A. Pryanichnikov, A.E. Shemyakov // in Proc. RuPAC'21, Alushta, Russia, Sep.-Oct. – 2021. – P. 192-195. – DOI: 10.18429/JACoW-RuPAC2021-MOPSA45. (0,9 п.л. / 90%)
 10. Balakin, V. Clinical Application of New Immobilization System in Seated Position for Proton Therapy / V.E. Balakin, **M.A. Belikhin**, A.A. Pryanichnikov, A.E. Shemyakov, N.S. Strelnikova // Book of abstracts of 2nd International Symposium and International School for Young Scientists on Physics, Engineering and Technologies for Bio-Medicine. - 2017. P. 352-353. (0,1 п.л. / 30%)
 11. **Belikhin, M.** Development of cone-beam 4DCT for proton therapy of moving tumors in sitting position: first experimental results / **M.A. Belikhin**, A.A. Pryanichnikov, A.E. Shemyakov, A.I. Shestopalov // Book of abstracts of 3rd International Symposium and International School for Young Scientists on Physics, Engineering and Technologies for Bio-Medicine. - 2018. P. 87-88. (0,1 п.л. / 90%)
 12. Balakin, V. New modification of Protom patient positioning and immobilization system for proton therapy in lying position / V.E. Balakin, **M.A. Belikhin**, A.A. Pryanichnikov, A.E. Shemyakov // Book of abstracts of 3rd International Symposium and International School for Young Scientists on Physics, Engineering and Technologies for Bio-Medicine. - 2017. P. 200-201. (0,1 п.л. / 30%)

13. Шемяков. Результаты онкологических и радиобиологических исследований на комплексе протонной терапии «ПРОМЕТЕУС» / А.Е. Шемяков, В.Е. Балакин, С.И. Заичкина, О.М. Розанова, Е.Н. Смирнова, С.С. Сорокина, А.А. Пряничников, **М.А. Белихин**, Т.А. Белякова // Сборник трудов школы-конференции молодых ученых «Ильинские чтения» ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. – 2019. С. 134. (0,1 п.л. / 5%)
14. **Belikhin, M.** Features of pencil beam scanned particle therapy of intrafractionally moving tumors: a short analysis / **M.A. Belikhin**, A.P. Chernyaev, A.A. Pryanichnikov, A.E. Shemyakov // Book of abstracts of 4th International Symposium and International School for Young Scientists on Physics, Engineering and Technologies for Bio-Medicine. – 2019. P. 109-110. (0,1 п.л. / 90%)
15. **Белихин, М.** Протонная и ионная терапия внутрифракционно движущихся опухолей: основные особенности, подходы и методы / **М.А. Белихин**, А.П. Черняев, А.А. Пряничников, А.Е. Шемяков // Труды XX Межвузовской научной школы молодых специалистов “Концентрированные потоки энергии в космической технике, электронике, экологии и медицине”. – 2019. С. 104-107. (0,2 п.л. / 90%)
16. **Белихин, М.** Метод экспериментального исследования влияния интрафракционного движения целевого объема на дозовые распределения в протонной терапии сканирующим пучком / **Белихин М.А.**, Жоголев П.Б., Исмаилова А.А., Пряничников А.А., Чашурин В.И., Черняев А.П., Шемяков А.Е. // Третий международный форум онкологии и радиологии, Москва, 21-25 сентября. – 2020. С. 194-196. (0,1 п.л. / 90%)

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 118 страницах печатного текста и включает 79 рисунков, 39 формул и 12 таблиц. Работа состоит из введения, обзора литературы, 2 глав, посвящённых собственным исследованиям,

выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 100 наименований.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Протонная терапия сканирующим пучком

Преимущества протонной терапии (ПТ) [1] обусловлены фундаментальными особенностями физики взаимодействия ускоренных частиц с веществом. Во-первых, место остановки частицы в определенном веществе однозначно связано с ее энергией, что позволяет остановить пучок на заранее заданной глубине. Во-вторых, рассеяние протонов и ионов на атомных электронах меньше, чем гамма-излучения. В-третьих, ионизационные потери частиц, то есть доза, возрастают по мере проникновения пучка в вещество и достигают максимума в месте остановки частиц, образуя пик Брэгга. Дозовые распределения для моноэнергетических пучков протонов и модифицированной кривой Брэгга, которая является результатом суммирования множества моноэнергетических пучков с различными энергиями показаны на рисунке 1.1. Диапазон терапевтических энергий пучка протонов обычно составляет от 70 до 250 МэВ.

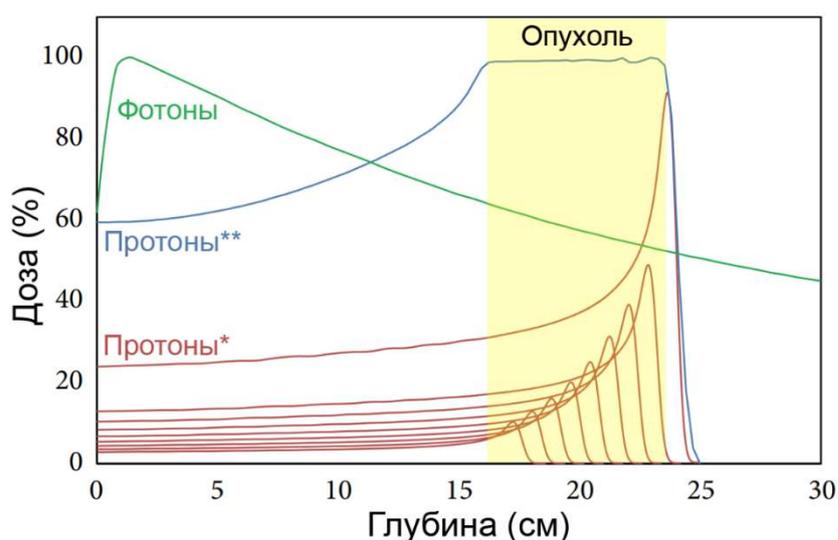


Рисунок 1.1 – Глубинные дозовые распределения для пучков протонов и фотонов

*Моноэнергетические пучки

**Модифицированная кривая Брэгга

На основе этих особенностей можно выделить основные преимущества ПТ:

- При облучении опухоли с одного направления радиационные повреждения здоровых тканей за задней границей опухоли полностью исключаются;
- Ткани, расположенные по бокам от опухоли и на пути пучка к ней, получают значительно меньшую дозу, чем ткани в области пика Брэгга
- Радиационная нагрузка на кожу существенно ниже, чем при облучении фотонами;
- Слабое боковое рассеяние пучка и возможность его остановки на заданной глубине позволяют облучать опухоли, расположенные вплотную к жизненно важным органам;
- Высокие значения величины линейной передачи энергии (ЛПЭ), характерные для тяжелых ионов, позволяет лечить радиорезистентные опухоли.

Стоит обратить внимание, что эти преимущества предполагают не только повышение дозы, доставляемой к объему опухоли, и снижение радиационной нагрузки на здоровые ткани и жизненно важные органы, но и расширение области применения дистанционной радиотерапии в целом. Например, стало возможным облучать малые опухоли центральной и периферической нервных систем, внутриглазные опухоли и др. ПТ можно также эффективно применять при лечении онкологических заболеваний у детей [26, 27], так как в этом случае радиационная нагрузка на здоровые ткани должна быть предельно малой.

Начиная с 1990-ого года наблюдается тенденция к увеличению количества клинических центров протонной и ионной терапии (Рис. 1.2). В настоящее время общее количество центров составляет 127 по всему миру, 5 из которых находится в России [28].



Рисунок 1.2 – Количество центров протонной и углеродной терапии в диапазоне 1969-2019 гг. по данным сайта РТСОГ

Для ускорения протонов чаще всего используются циклотроны и синхротроны [29]. В настоящее время большинство используемых протонных ускорителей являются циклотронами. Каждый из типов ускорителей имеет свои преимущества и недостатки. Технологии самих ускорителей и других систем, например, головки ускорителя, системы доставки пучка (сканирования) постоянно совершенствуется как в контексте снижения их стоимости, так и в плане улучшения технических характеристик и функционала. Циклотроны производят непрерывный поток протонов, более компактны (хотя имеют большую массу) и имеют более высокую интенсивность пучка. Протоны ускоряются до максимальной энергии циклотрона, а требуемые более низкие энергии пучка достигаются путем электромеханического введения замедлителей на пути пучка, на которых протоны теряют фиксированную часть своей начальной энергии. Синхротроны ускоряют ограниченные порции протонов импульсно до нужной энергии, которая определяется величиной магнитного поля на орбите. При этом каждая порция частиц может иметь разную энергию и варьироваться из цикла в цикл, который обычно составляет несколько секунд. Преимущества синхротронов заключаются в том, что они обладают большей энергетической

гибкостью, меньшим разбросом энергий, меньшим энергопотреблением, а также меньшим количеством вторичных частиц, в частности, нейтронов.

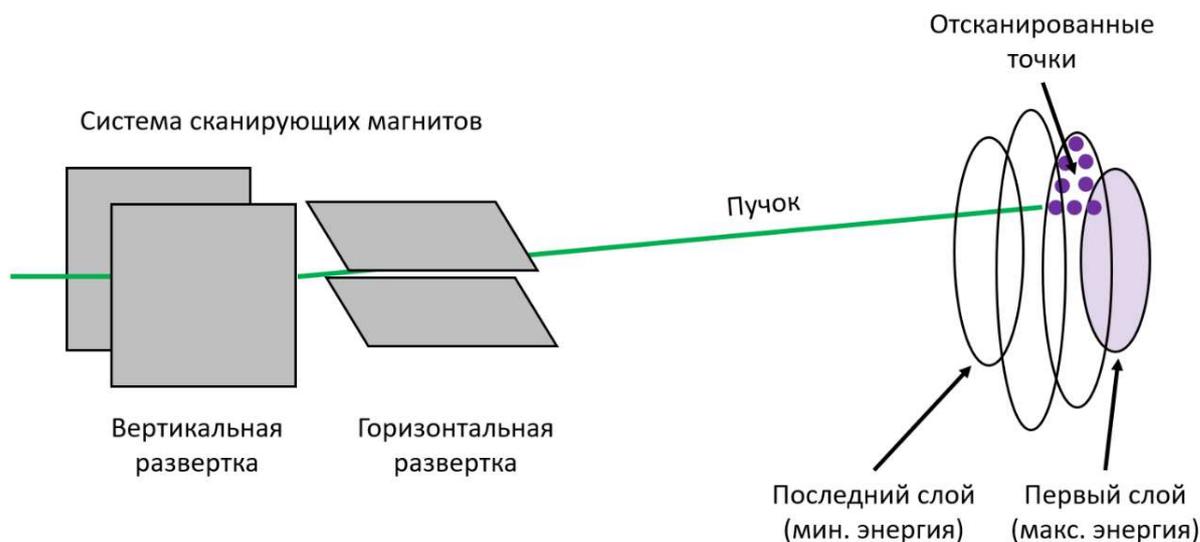


Рисунок 1.3 – Схема активного сканирования

Существует два основных подхода к доставке пучка к опухоли: пассивное рассеяние и активное сканирование. Активное сканирование (Рис. 1.3) в настоящее время является наиболее распространенным подходом, поскольку обеспечивает более высокую точность облучения и конформность дозы, а также не требует изготовления индивидуальных элементов пассивного рассеяния. В этом случае облучение объема опухоли производится тонким (всего лишь несколько миллиметров в диаметре) пучком протонов, направление которого в режиме реального времени задается системой магнитных разверток. Доза в объеме опухоли формируется в результате суммирования доз, полученных от отдельных пучков при облучении отдельных точек. Таким образом, изменение энергии пучка позволяет регулировать глубину расположения пика Брэгга, а магнитные развертки задают поперечные координаты пучка. Наибольшей энергии пучка соответствует более глубокий слой опухоли, а наименьшей – менее глубокий. Различают два типа активного сканирования: растровое [2] и точечное [3]. В случае растрового сканирования доставка пучка производится непрерывно в ходе его движения по объему опухоли, а доставляемая доза регулируется скоростью сканирования. В противоположность этому при точечном

сканировании объем разбивается на отдельные точки, каждая из которых облучается отдельно (Рис. 1.4), при этом доставка пучка приостанавливается, когда происходит переход между соседними точками.

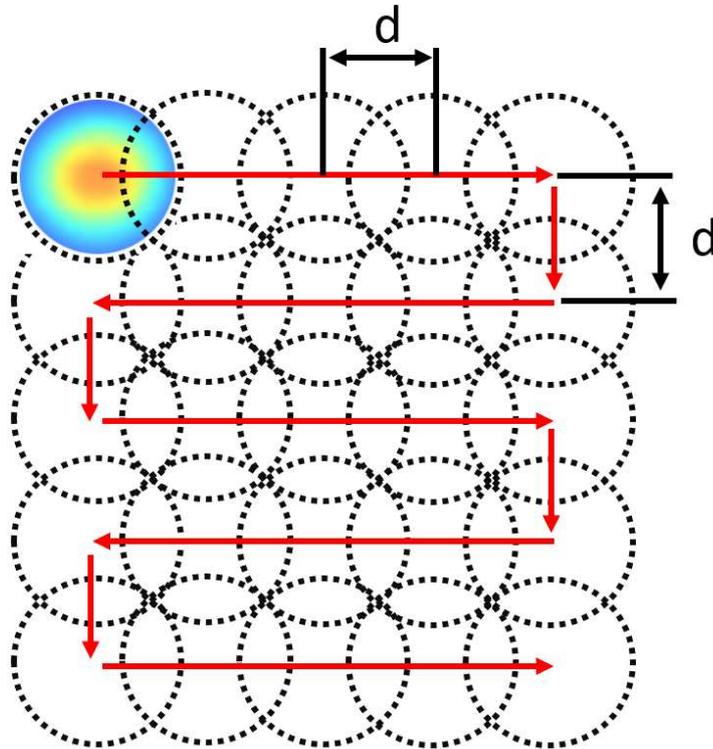


Рисунок 1.4 – Схема точечного сканирования одного моноэнергетического слоя тонким терапевтическим пучком, где d – расстояние между соседними пучками

Пучок, выведенный из ускорителя, практически моноэнергетический и имеет гауссово распределение относительно центральной оси (Рис. 1.4 и рис. 1.5). Поперечный размер пучка выражается через ширину гауссовой кривой на ее полувысоте (σ). Для того чтобы покрыть весь объем опухоли, необходимо суммировать данные пучки, как показано на рисунке 1.5. Расстояние между соседними пучками должно быть примерно равно величине σ , для того чтобы обеспечить равномерное плато дозы в пределах объема опухоли. Суммирование двух пучков для одномерного случая описывается уравнением (1.1):

$$D_{sum}(r, E) = \frac{1}{2\pi\sigma^2(E)} \left(\exp\left(-\frac{r^2}{2\sigma^2(E)}\right) + \exp\left(-\frac{(r+d)^2}{2\sigma^2(E)}\right) \right) \quad (1.1)$$

где r – координата, E – начальная энергия пучка, σ – ширина пучка на

полувысоте гауссовой кривой, d – расстояние между соседними пучками.

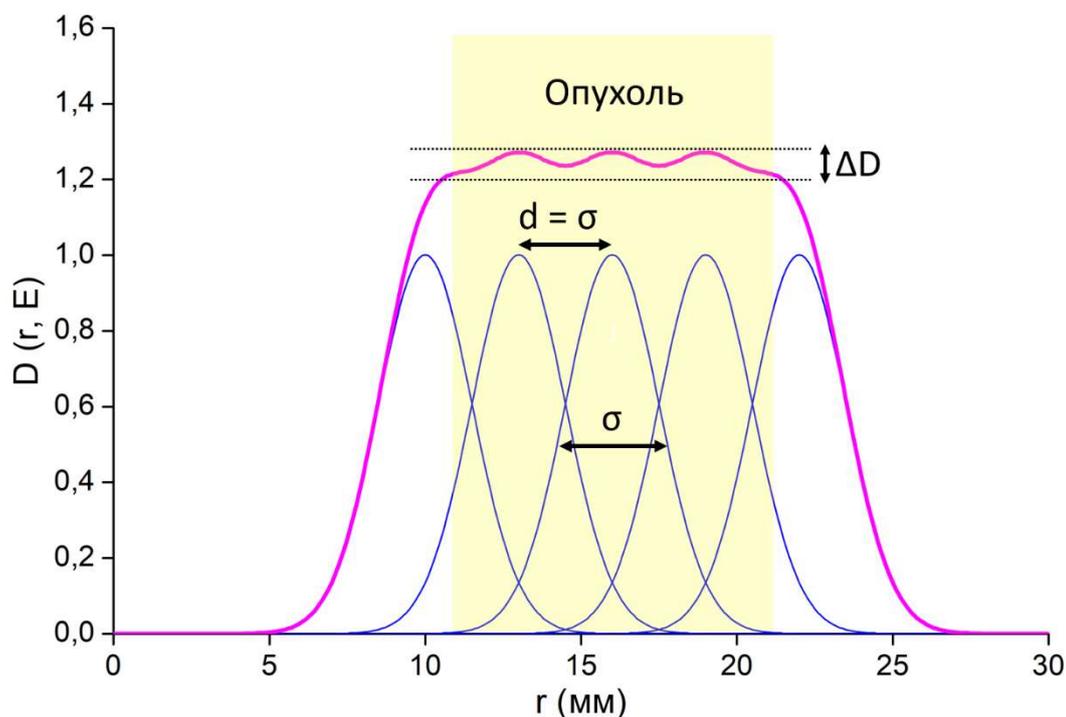


Рисунок 1.5 – Принцип сложения сканирующих пучков и формирование равномерного дозового распределения в пределах опухоли, где ΔD – разброс значений дозы в пределах опухоли, который характеризует однородность дозового распределения

1.2. Влияние движения опухоли

Достижение максимально высокой точности дозового распределения возможно только в случае полной неподвижности опухоли. Этот факт предъявляет серьезные требования к системам позиционирования и фиксации пациента и доставки пучка в ПТ. Помимо того, существенно большее значение, чем в случае фотонной терапии, имеет движение внутренних органов в ходе естественных физиологических процессов, протекающих в человеческом организме [10]. Например, если при лечении опухолей области головы и шеи вполне достаточно зафиксировать голову пациента с помощью термопластичной маски, тем самым практически исключив возможность флуктуаций положения опухоли, то в случае рака легких внешними средствами зафиксировать положение опухоли проблематично. Процесс дыхания пациента, то есть процесс движения легких и органов,

расположенных в брюшной полости, будет инициировать и движение опухоли. Различают два типа движений внутренних органов: интерфракционные и интрафракционные.

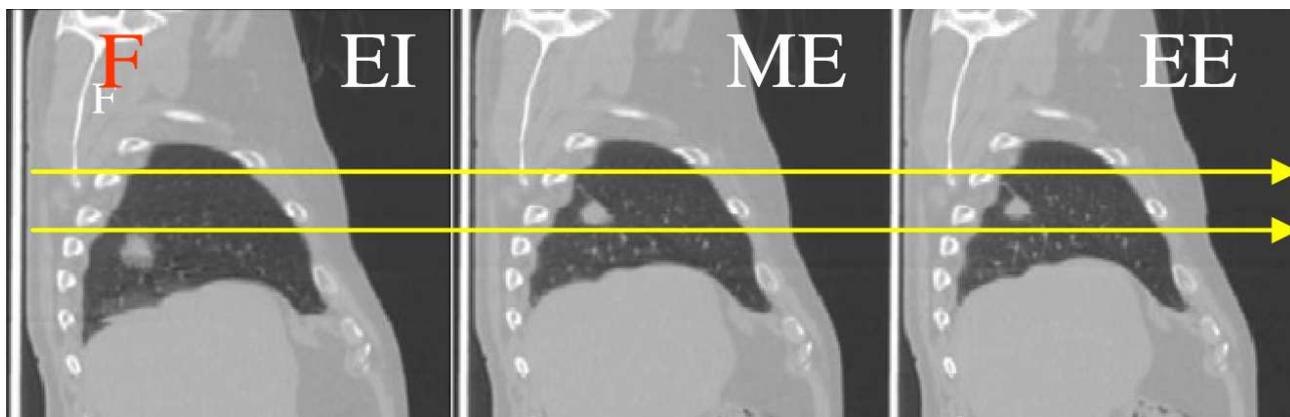


Рисунок 1.6 – Сагиттальные КТ-проекции пациента с опухолью легких в различных фазах дыхания: окончание вдоха (end-inhale, EI), середина выдоха (middle-exhale, ME), окончание выдоха (end-exhale, EE), которые демонстрируют движение опухоли. Максимальное смещение опухоли в данном клиническом случае составляло 31 мм вдоль вертикального направления [11]

Интерфракционные движения – это движения пациента, происходящие между отдельными фракциями. Эти движения и смещения происходят между сеансами лечения и укладываются во временные интервалы порядка нескольких десятков часов. Например, движения внутренних органов из-за изменения веса пациента или изменения размеров опухоли и структуры окружающих ее тканей. Такие движения так же могут быть вызваны ошибками позиционирования и фиксации пациента (ошибки укладки/усадки), ограниченной точностью механических систем позиционирования и гантри. Интерфракционные движения приводят к несовпадению положений целевого и облучаемого объемов, что вызывает повышение радиационной нагрузки на прилегающие здоровые ткани и органы риска, а также недооблучение опухоли. Компенсация влияния таких движений на качество протонной терапии осуществляется за счет разработки прецизионных механических систем позиционирования, применения жесткой фиксации пациента с

помощью термопластичных масок [30, 31], а также процедур рентгеновской верификации положения пациента непосредственно перед сеансом облучения и адаптивной оптимизацией плана.

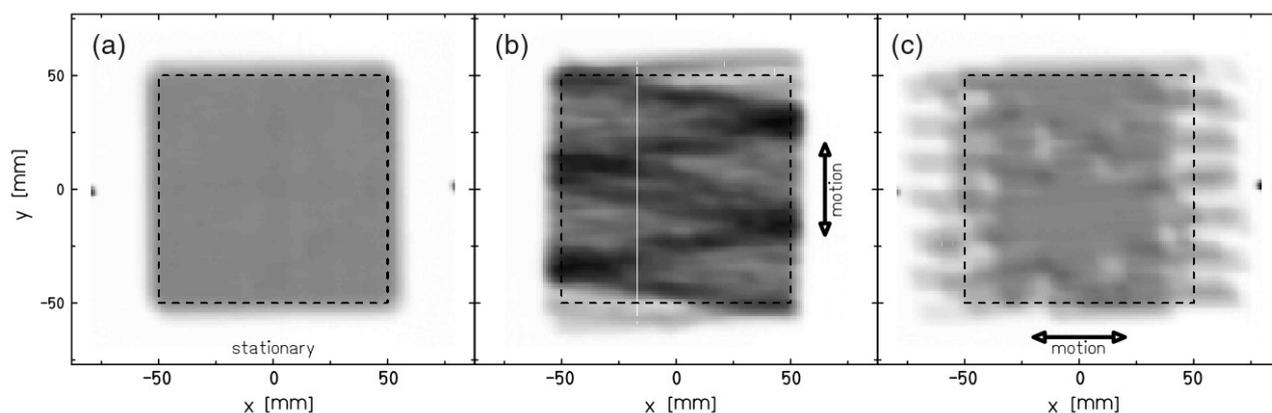


Рисунок 1.7 – Исследование влияния на дозовое распределение эффекта рассинхронизации между движениями целевого объема и сканирующего пучка ионов углерода с помощью радиохромных пленок. На рисунке показаны дозовые распределения, полученные для (a) неподвижной пленки и пленок, движущихся в (b) вертикальном и (c) горизонтальном направлениях относительно направления подвода пучка [15]

Интрафракционные движения – это движения внутренних органов и тканей, происходящие непосредственно в процессе сеанса облучения, укладываемые во временные интервалы от нескольких секунд до нескольких минут. Такие движения вызваны в наибольшей степени дыханием пациента (Рис. 1.6) и сердцебиением [32]. Интрафракционные движения приводят к искажениям дозового распределения (Рис. 1.7), формируемого в режиме активного сканирования: нарушению формы и структуры дозового поля, снижению однородности дозы в пределах объема опухоли, появлению областей передозировки и недостаточной дозировки (так называемых «горячих» и «холодных» точек).

Движение опухоли во время проведения процедуры лучевой терапии может приводить к снижению ее эффективности. При планировании лечения приходится учитывать это движение, например, путем расширения области облучения. Это приводит к повышению радиационной нагрузки на здоровые

ткани, окружающие опухоль. Именно интрафракционное движение опухоли в наибольшей степени из-за процесса дыхания является главной проблемой при лечении рака легких, печени и прочих органов, расположенных в грудной клетке и брюшной полости. Характер движения опухоли в процессе дыхания зависит от ее локализации [33], особенностей дыхания пациента [34], размера опухоли [35] и количества ракурсов подвода пучка и фракций лечения [36]. Движение опухоли обычно является комбинацией поступательного, вращательного движения и деформаций. Диапазон амплитуд движения варьируется в достаточно широких пределах: от единиц до десятков мм [37].

Применение ПТ для лечения движущихся опухолей до сих пор остается серьезной проблемой. Связано это с тем, что движение влияет не только на расположение опухоли, но и вызывает локальные изменения плотности вдоль траектории движения пучка, что влияет на глубину проникновения протонов в ткани. Помимо этого, в случае использования режима сканирующего пучка возникают сложности с синхронизацией движения пучка с движением опухоли. В итоге, эти факторы приводят к появлению неоднородностей в дозовом распределении (Рис. 1.7), то есть образованию областей с передозировкой и недостаточной дозировкой, что в свою очередь существенно снижает эффективность лечения с помощью протонов или ионов и сводит на нет все преимущества ПТ перед ФТ. На основании этого, проблеме интрафракционного движения опухолей в протонной терапии в настоящее время уделяется значительное внимание [16].

Движение опухоли приводит к клинически значимым искажениям дозового распределения и к снижению его однородности за счёт трех эффектов [38]. Первый эффект – эффект размытия (Рис. 1.8), который проявляется как размытие дозы вдоль траектории движения опухоли в плоскости, перпендикулярной направлению пучка. Этот эффект проявляется, когда производится доставка единичного пучка. Вторым эффектом – эффектом образования «горячих» и «холодных» точек (Рис. 1.9), который заключается в

образовании локальных областей передозировки и недостаточной дозировки, соответственно.

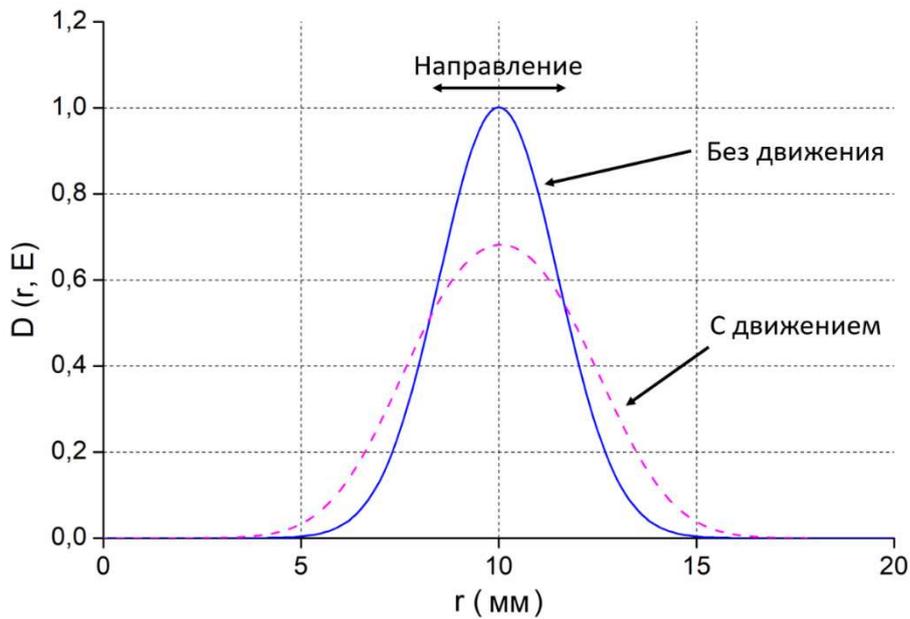


Рисунок 1.8 – Эффект размытия дозы, доставленной сканирующим пучком, при перпендикулярном движении мишени относительно направления подвода пучка

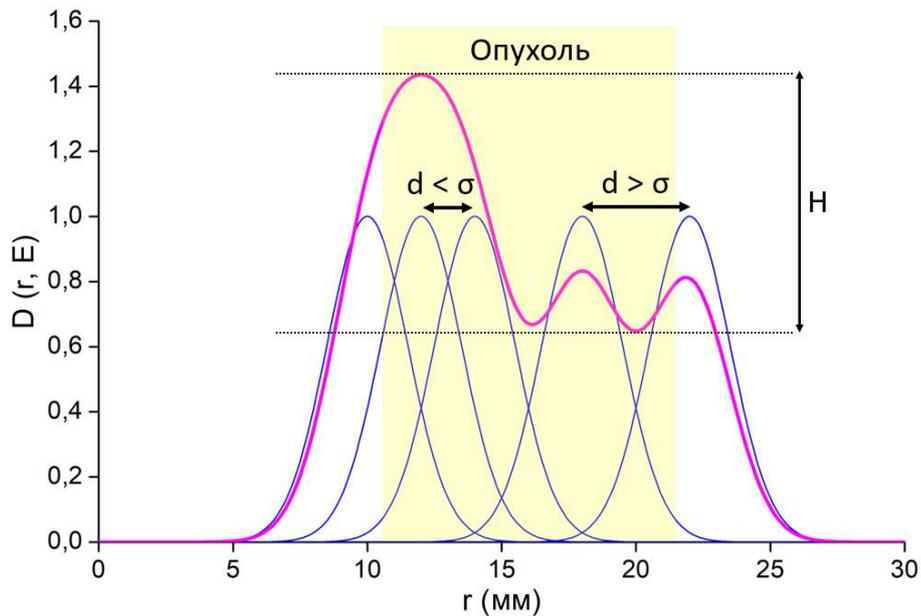


Рисунок 1.9 – Эффект «горячих» и «холодных» точек, происходящий при сложении доз от соседних сканирующих пучков при вариациях во времени расстояния d между соседними пучками

Этот эффект появляется из-за того, что доставка пучка, который имеет гауссово распределение, в соседние точки при активном сканировании происходит в различных фазах движения, что приводит к вариациям расстояния между этими пучками и, соответственно, неравномерному суммированию дозы от них. В определенные моменты времени соседние пучки могут оказаться друг другу ближе, чем величина σ , тогда образуется пик дозы. В другие моменты расстояние между пучками может оказаться больше, чем σ , тогда наоборот образуется провал дозы. Даже небольшие смещения порядка 1 мм приводят к значительным искажениям дозы на десятки процентов. Данный эффект может быть описан уравнением (1.2):

$$D_{sum}(r, E, t) = \frac{1}{2\pi\sigma^2(E)} \left(\exp\left(-\frac{r^2}{2\sigma^2(E)}\right) + \exp\left(-\frac{(r + d(t))^2}{2\sigma^2(E)}\right) \right) \quad (1.2)$$

где $d(t)$ – величина модуля радиус-вектора (расстояние) между соседними пучками, которое изменяется во времени. Таким образом, распределение дозы становится зависимым не только от параметров пучка и мгновенного положения опухоли, но и от времени

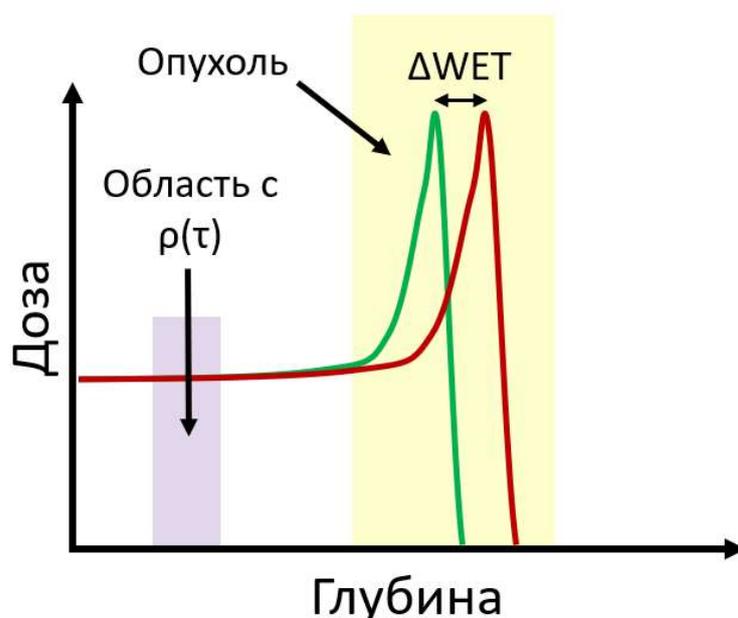


Рисунок 1.10 – Эффект сдвига пика Брэгга из-за локальных вариаций плотности во времени

Третий эффект – это эффект сдвига пика Брэгга (Рис. 1.10), который заключается в изменении глубины проникновения пучка из-за локальных анатомических вариаций плотности на пути пучка. Например, на некотором участке при движении мягкая ткань может сменяться костной тканью или воздушной полостью, что будет приводить к вариациям тормозной способности на этом участке. Данный эффект может быть описан через величину водно-эквивалентной толщины (*WET*) по формуле (1.3), построенной на основе уравнения Бете-Блоха:

$$WET(t) \approx th_m(\tau) \frac{\rho_m(t) \bar{S}_m(t)}{\rho_w \bar{S}_w} \approx th_m(t) \left(\rho(t) \frac{Z}{A} \left(\ln \frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2}{I} - \beta^2 \right) \right) \quad (1.3)$$

где $\rho(t)$ – локальная плотность, которая изменяется во времени, S – массовые тормозные способности, th_m – эквивалентная толщина тканей. Все три эффекта приводят к искажениям распределения дозы и клинически значимому снижению однородности поглощенной дозы, что требует применения методов компенсации для достижения приемлемого качества лечения [39].

Важным аспектом так же является процедура контроля качества ПТ [40]. Для того, чтобы проводить эту процедуру используются динамические фантомы (Табл. 1.1). Динамический фантом – это дозиметрический прибор, имитирующий ткани и органы человека, и моделирующий их движение.

Таблица 1.1 – Общая классификация динамических фантомов

Динамические фантомы	
Неантропоморфные	Антропоморфные
<p>Достоинства:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Высокая точность позиционирования на уровне $\pm 0,1$ мм • Высокая повторяемость траектории движения • Малые габариты и масса • Низкая себестоимость <p>Недостатки:</p>	<p>Достоинства:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Схожесть с реальной анатомией человека • Модель движения может учитывать не только поступательное и вращательное движение мишени, но и деформацию <p>Недостатки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Высокая себестоимость

<ul style="list-style-type: none"> • Моделирование только поступательного и вращательного движений <p>Назначение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Доклинические испытания систем контроля и компенсация движения целевого объема • Контроль качества систем контроля и компенсации движения целевого объема • Исследования влияния движения на дозовое распределение 	<ul style="list-style-type: none"> • Сложность конструкции <p>Назначение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Верификация 4-мерных планов облучения • Контроль качества • Дозиметрические исследования
---	---

Динамические фантомы используются для тестирования, отладки, контроля качества систем визуализации и установок для дистанционной лучевой терапии, а также проверки лечебных планов [41]. Динамические фантомы подразделяются на два типа: антропоморфные и не антропоморфные. Неантропоморфные фантомы имеют упрощенную, значительно отличающуюся от анатомии человека форму и структуру, в то время как антропоморфные [42] в некотором приближении повторяют анатомию. В неантропоморфных фантомах используются, как правило, более простые модели движения мишени с высокой точностью позиционирования и повторяемостью траектории, учитывающие, как правило, только поступательное и вращательное движения. Модель движения мишени в антропоморфных фантомах приближена к реальному движению опухоли, и позволяет учитывать, в том числе, и деформации мишени, однако имеет более низкую точность и повторяемость движения.

Современный динамический фантом должен имитировать среднестатистическую форму грудной клетки человека и состоять из компонентов, эквивалентных тканям организма. Возможность независимого движения грудной клетки и ребер, легких и опухоли может являться предпосылкой для наиболее реалистичных экспериментов. Движение всех компонентов при этом, в идеале, должны быть основаны на реальных моделях дыхания пациента, либо на программируемых математических функциях. Внешнее движение фантома должно легко детектироваться какими-либо

оптическими датчиками дыхания. Должна быть также предусмотрена возможность использования различных дозиметров, таких как ионизационные камеры, радиохромные пленки. Поскольку динамический фантом может применяться не только для дозиметрических измерений, но и для тестирования программного обеспечения, регистрации изображений и томографии, должна быть возможность вставки опухолей различных форм и структуры.

В контексте последних разработок и улучшений в области четырехмерной визуализации, также разрабатываются специализированные фантомы, которые включают в себя сложные независимо движущиеся деформируемые компоненты, такие как легкие, печень и сердце. Коммерческие решения несколько отстают в развитии, касающемся сложных механизмов и настройки. Наиболее совершенными коммерчески доступными динамическими фантомами являются динамический фантом грудной клетки от CIRS (CIRS Dynamic Thorax Phantom, доступна МРТ-совместимая версия), фантом QUASAR (QUASAR Cylindrical Respiratory Motion Phantom, доступна МРТ-совместимая версия) и Dynamic Alderson Phantom (RS-1500 Breathing Phantom System) (Рис. 1.11). Все эти фантомы сделаны из антропоморфных компонентов, которые могут двигаться самостоятельно. Данные фантомы реализуют различные модели движения, однако чаще всего движение задается гармоническими функциями, такими как (1.4, 1.5, 1.6):

$$A \sin\left(\frac{2\pi}{T} t\right) \quad (1.4)$$

$$A \left(\cos\left(\frac{2\pi}{T} t\right)\right)^4 \quad (1.5)$$

$$A \left(\cos\left(\frac{2\pi}{T} t\right)\right)^6 \quad (1.6)$$

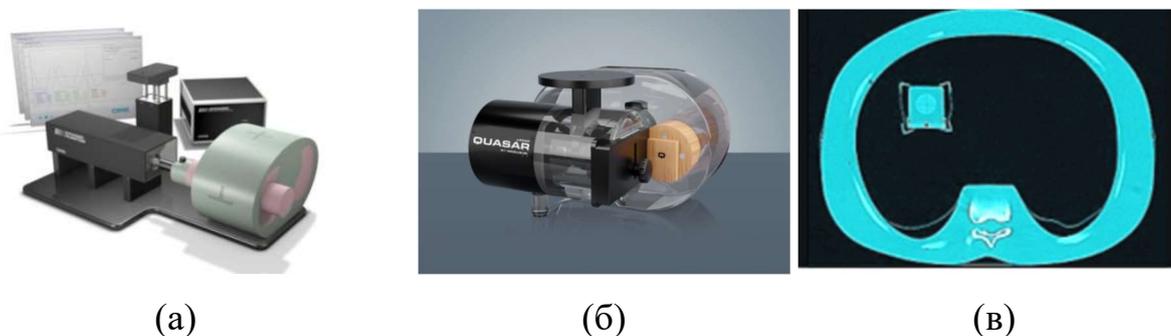


Рисунок 1.11 – Коммерческие динамические фантомы: (а) CIRS Dynamic Thorax Phantom, (б) QUASAR Thorax Phantom и (в) Dynamic Alderson Phantom RS-1500

Также существует ряд экспериментальных фантомов (Рис. 1.12). Будущее динамических фантомов за новыми составами материалов, включая подходы к созданию компонентов фантомов из материалов для 3D-печати на основе компьютерных томограмм реальных пациентов. Несмотря на существование сложных антропоморфных фантомов, необходимо иметь в виду, что для верификации расчета дозы, особенно на этапе разработки, простая подвижная платформа оказывается важным и недорогим решением.

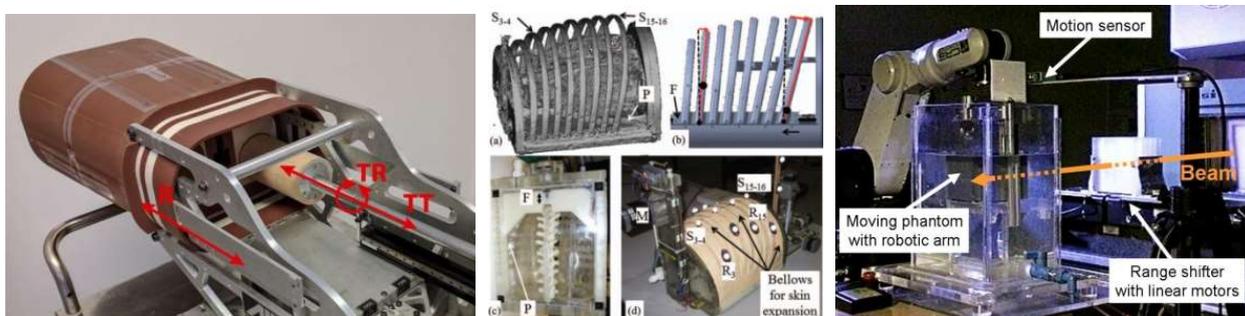


Рисунок 1.12 – Экспериментальные динамические фантомы: ARDOS, MAESTRO, GSI phantom

1.3. Методы отслеживания движения опухоли

В традиционной ФТ проблема движения опухолей имеет достаточно много решений в форме различных методов и технологий [43]. Планирование лечения, как правило, осуществляется на основе технологии четырехмерной компьютерной томографии (4D-КТ) [44], в которой процесс получения проекций привязан к циклу дыхания пациента, а восстановление томограммы осуществляется в некоторой фазе дыхания. Для контроля движения опухоли в

реальном времени применяются системы рентгеновской визуализации, рентгеноконтрастные маркеры [45], электромагнитные транспондеры, различные системы внешнего мониторинга (Табл. 1.2).

Несмотря на многообразие методов, прямой перенос из ФТ в ПТ может быть проблематичен из-за ряда факторов. Во-первых, движение внутренних органов и тканей может вызывать локальные изменения плотности тканей вдоль пути пучка, что в свою очередь приводит к сдвигу пика Брэгга от расчетной позиции.

Таблица 1.2 – Общая классификация методов отслеживания движения

Метод	Информация	Тип отслеживания	Точность	Временные хар-ки	Особенности	Примеры
кВ/МВ визуализация	2D (3-5 маркеров)	Инваз. или неинваз., иониз. излуч.	< 0,6 мм	Мониторинг в реальном времени, задержка менее 33 мс	Используется для верификации положения и гейтинга	ExacTrac (BrainLab), Cyberknife (Accuray), SyncTraX (Shimadzu), Vero (Mitsubishi) и др.
КЛКТ	3D	Неинваз., иониз. излуч.	< 0,5 мм	Не работает в реальном времени	Наблюдаются артефакты из-за движения органов	Varian. Elekta, IBA, MedPhoton
КТ	3D	Неинваз., иониз. излуч.	< 0,5 мм	Не в процессе сеанса облучения	Наилучшее качество изображения	Siemens, Philips
Спирометрия	Объем легких	Неинваз., без иониз. излуч., косв. парам.	-	Задержка ≈100 мс	Может быть некомфортно	Active breathing coordinator (Elekta)
Контроль по поверхности тела пациента	1 точка на поверхности тела пациента	Неинваз., без иониз. излуч., косв. парам.	1,1±0,9 мм	Задержка ≈160 мс	Несколько типов датчиков. Широко распространены	RPM (Varian), video camera base, AZ-733 V (Anzai medical), belt laser, LED
Электромагнитное изучение (Рис. 1.4.2)	1-3 внутренние точки	Инваз., без иониз. излуч.	0,5 мм/1,0 мм/1,6 мм	Задержка 140 мс (Micropos), 150-220 мс (Varian)	Используется при раке простаты и легких	Micropos Medical (Raypilot), Calypso (Varian)
Сканирование поверхности	2D (поверхность тела)	Неинваз., без иониз. излуч., косв. парам.	0,2/5мм	Задержка < 50-100 мс	Просты в использовании	AlignRT/Gate RT (visionrt), Catalyst (C-RAD)

Ультразвук	2D/3D	Неинваз. или инваз., без иониз. излуч.	< 0,4 мм	Задержка ≈100 мс	Требуется специальных навыков, высокий контраст, используется при раке простаты, груди и печени	Clarity (Elekta)
МРТ	3D	Неинваз., без иониз. излуч., внутр. визуализ.	< 0,5 мм	Возможна работа в реальном времени	Прямой метод визуализации движения опухоли	ViewRay, MR-linac (Elekta), Australian MRI-linac project

Несмотря на многообразие методов, прямой перенос из ФТ в ПТ может быть проблематичен из-за ряда факторов. Во-первых, движение внутренних органов и тканей может вызывать локальные изменения плотности тканей вдоль пути пучка, что в свою очередь приводит к сдвигу пика Брэгга от расчетной позиции [46]. Во-вторых, имеет место рассинхронизация между движениями сканирующего пучка и целевого объема, поскольку время сканирования одного моноэнергетического слоя соизмеримо с длительностью цикла дыхания [47]. В-третьих, рентгеноконтрастные маркеры [48] из тяжелых металлов и электромагнитные транспондеры ограничивают возможные ракурсы для подвода пучка и могут приводить к искажениям дозовых полей. В-четвертых, характер движения опухоли в общем случае сложен и представляет собой совокупность поступательного и вращательного движений и деформации. Кроме того, он существенно зависит от параметров опухоли: размеров, формы и локализации, и параметров цикла дыхания: амплитуды, периода, фазы, последние из которых в процессе сеанса лечения могут быть нестабильны. В-шестых, планирование лечения производится на основе рентгеновской компьютерной томографии (КТ), в то время как реализация протонной томографии [49], которая может обладать более высоким контрастом, позволила бы получать информацию о тормозных свойствах подвижных тканей, расположенных вдоль траектории прохождения пучка.

Таким образом, рассмотренные факторы оказывают существенное влияние на процессы планирования лечения, отслеживания движения опухоли и облучения. Для обеспечения точности и эффективности протонной и ионной терапии в случае опухолей, локализованных в областях грудной клетки и брюшной полости, требуется проведение исследований уже существующих методов лечения, пересмотра и оптимизации, а также разработки новых подходов. Данная работа требует плотного сотрудничества специалистов различных областей науки и техники: физиков, инженеров, врачей-онкологов, радиологов и др.

Многообразие существующих методов, уже используемых в традиционной ФТ в ходе рассмотрения в контексте применения в протонной терапии, требует классификации и пересмотра по ряду параметров. Уже существуют обзоры, которые приводят подобные классификации. Например, в [40] приведена достаточно полная классификация всех существующих методов с указанием их основных характеристик и примерами существующих систем. Кроме того, эти методы рассмотрены в контексте применения в терапии сканирующим пучком, а именно, рассмотрена их возможность отслеживать движение непосредственно объема опухоли, окружающих ее тканей, их деформаций, изменения плотностей и т.д.

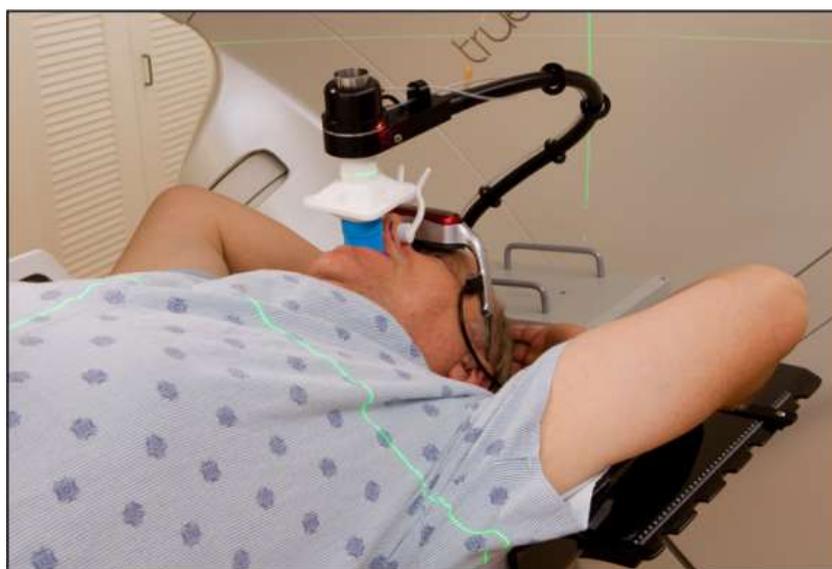


Рисунок 1.13 – Спирометрическая система SDX для лечения на задержке дыхания

Классификацию методов отслеживания смещения опухоли можно производить по следующим характеристикам (Табл. 1.2). Во-первых, по типу отслеживаемого параметра можно выделить прямые и косвенные методы отслеживания. Прямые методы предполагают непосредственное отслеживание движения видимой части объема опухоли или близлежащих тканей, например, как в случае использования рентгеноконтрастных маркеров, электромагнитных транспондеров (Рис. 1.14) или динамической магнитно-резонансной томографии (МРТ). В противоположность этому, косвенные методы отслеживания движения опухоли предполагают отслеживание каких-либо других косвенных параметров, таких как, например, движение грудной клетки в процессе дыхания, объем вдыхаемого и выдыхаемого воздуха (Рис. 1.13), и дальнейшую корреляцию с реальным перемещением целевого объема опухоли, как правило, с помощью 4D-КТ. Во-вторых, классифицировать существующие методы можно по инвазивности, то есть необходимости осуществления медицинских процедур, связанных с проникновением через естественные барьеры организма человека.

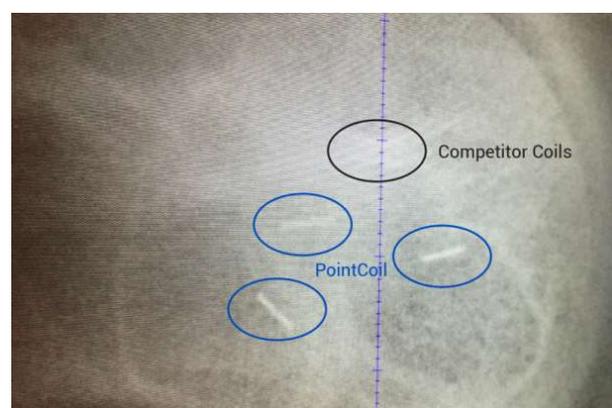


Рисунок 1.14 – Золотые маркеры для лучевой терапии. Представляют собой спиралевидную катушку длиной 5 мм и 0,6 мм в диаметре

Например, в случае использования рентгеноконтрастных маркеров (Рис. 1.14) совместно с рентгеновской визуализацией, процедура имплантации маркеров в организм пациента является инвазивной, в то время как процедуры КТ, МРТ и большинство косвенных методов отслеживания движения опухоли не требуют непосредственного вмешательства в организм, а поэтому являются

неинвазивными. В-третьих, существующие методы различаются по физическим явлениям, которые заложены в основу их работы. Как правило, в данном случае речь идет об использовании ионизирующих и неионизирующих излучений. В данном случае процедуры КТ различных видов и рентгеновской визуализации рентгеноконтрастных маркеров основаны на применении ионизирующих излучений, в то время как косвенные методы отслеживания используют неионизирующие излучения: инфракрасное (ИК), сверхвысокочастотное (СВЧ) и ультразвуковое (УИ). В-четвертых, последним ключевым параметром, по которому возможно осуществить классификацию – это возможность контроля движения опухоли в реальном времени. Часть методов и технологий, например, КТ различных типов, предполагает визуализацию движения опухоли не в реальном времени. Большинство же косвенных параметров и динамическая МРТ позволяют отслеживать движение опухоли в реальном времени, то есть непосредственно в процессе сеанса лечения, что очень важно для компенсации такого движения и минимизации его влияния на результаты лечения.



(a)

(б)

Рисунок 1.15 – Основные составляющие Calypso 4D Localization System: (а) электромагнитный транспондер и (б) мобильный модуль управления с массивом приемно-передающих катушек

Системы внешнего мониторинга движения широко используются в лучевой терапии для отслеживания в реальном времени движения, индуцированного дыханием пациента. Такие системы являются

неинвазивными, используют неионизирующее излучение, удобны для пациента и относительно недороги. Обычно эти системы основаны на оптических или электромагнитных физических принципах. Системы внешнего мониторинга отслеживают движения поверхности грудной клетки или брюшной полости и формируют сигнал дыхания. Этот сигнал коррелируют с реальным движением опухоли с помощью 4D-КТ [50]. После такой корреляции, можно проводить синхронизацию вывода пучка из ускорителя с сигналом дыхания, облучая движущуюся опухоль методами стробирования, слежения или на ЗД. Однако корреляция между этим сигналом и реальным движением опухоли является сложной задачей [51]. Кроме того, данная корреляция может быть нестабильной во время лечения, что является недостатком всех подобных систем мониторинга. Тем не менее внешний мониторинг движения активно используется в фотонной терапии и переносится в терапию заряженными частицами. Далее рассмотрены наиболее распространенные системы.

RPM (Varian Medical System, Inc., Пало-Альто, Калифорния, США) – коммерчески доступная система мониторинга дыхания, активно используемая в лучевой терапии. Она осуществляет оптическое слежение за инфракрасным отражающим маркером, установленным на груди пациента, с помощью CCD-камеры с частотой кадров 30 к/с. По данным [52], временная задержка системы составляет около 160 мс, а по данным [53] – 98/90 мс для сигналов включения/выключения пучка. Этот факт свидетельствует о том, что результаты измерения одного и того же параметра системы могут отличаться в разных условиях. Catalyst (C-Rad, Упсала, Швеция) – коммерчески доступная система визуализации поверхности тела пациента. Система может использоваться для контроля положения пациента и мониторинга дыхания. В ней используются камеры высокого разрешения и световые излучатели для формирования карты поверхности тела пациента и отдельная лазерная подсистема (Sentinel) для получения сигнала дыхания. Точность и временная задержка этой системы были исследованы [54]. Временная задержка составила

1664 ± 72 и 25 ± 30 мс (время включения и выключения пучка) для Versa-ND (Elekta Instrument AB, Стокгольм, Швеция) и 303 ± 45 и 34 ± 25 мс (время включения и выключения пучка) для Edge (Varian Medical System, Inc., Пало-Альто, Калифорния, США), соответственно. Существует также усовершенствованное решение для ПТ, которое называется Catalyst RT. AlignRT (Vision RT, Лондон, Великобритания) – распространенная система, аналогичная системе Catalyst, для построения трехмерной карты поверхности пациента. В исследовании [55] точность AlignRT при динамическом измерении поверхности составила 0,2 ± 0,1 мм для частоты 6,5 Гц, а шум системы был менее 0,5 мм на расстоянии около 2,7 м. Точность системы AlignRT также исследовалась [56] и составила 0,40 ± 0,26 мм и 1,02 ± 0,51 мм для фантомов и добровольцев соответственно. Другая коммерческая система мониторинга дыхательных движений – Respiratory Gating System AZ-733VI (Anzai Medical Co., Токио, Япония). Она имеет несколько иной принцип действия. Эта система позволяет отслеживать движения грудной клетки пациента с помощью двух типов датчиков: датчика давления, встроенного в пояс, и лазерного датчика расстояния. Использование пояса предполагает непосредственный контакт с пациентом, в то время как лазерный датчик является бесконтактным. Дальность действия лазерного датчика составляет до 0,25 ± 0,15 м. Временная задержка AZ-733VI была измерена в [57] и составила 3 мс от фактического движения до сигнала дыхания и менее 38 мс от фактического движения до сигнала включения/выключения пучка. Точность AZ-733VI была оценена в [58] на основе сравнительного анализа с системой RPM и в [44]. Еще две коммерческие системы: Polaris SPECTRA Optical Tracking System (Northern Digital Inc., Ватерлоу, США) и Aurora V3 Electromagnetic Tracking System (Northern Digital Inc., Ватерлоу, США) были проанализированы с точки зрения точности (шума при измерении положения неподвижной точки) и временной задержки [59]. Polaris SPECTRA измеряет местоположение активных или пассивных ИК маркеров на основе фотограмметрии. Aurora V3 отслеживает местоположение датчиков-катушек,

размещенных в электромагнитном поле генератора, путем измерения напряженности и фазы возбуждающего поля. Спирометрическая система контроля движением SDX (DYN'R Medical Systems, Экс-ан-Прованс, Франция) имеет принцип действия, основанный на спирометрии с визуальной обратной связью. Воспроизводимость и стабильность результатов лечения рака груди с помощью системы SDX на задержке дыхания была оценена в [60].

Помимо коммерческих систем, в литературе описаны различные экспериментальные системы. Например, недорогая лазерная система для облучения на ЗД была разработана и описана в [61]. В работе [62] оценили контактную систему мониторинга дыхания при радиотерапии, основанную на магнитном датчике микро-электро-механической системы (MEMS). Бесконтактная емкостная система мониторинга (CMS) для контроля дыхания в реальном времени была описана в работе [63]. Система на основе измерений биоимпеданса грудной клетки была описана и сравнена с системой RPM в работе [64]. Однако эти системы основаны на контактных датчиках (MEMS) или имеют очень малый рабочий диапазон расстояний – около 0,1 м (CMS). Поэтому они могут ограничивать возможные углы доставки пучка, вызывать артефакты при КТ и приводить к дополнительным неопределенностям при доставке дозы. Биоимпедансная система [64] также требует контакта с грудной клеткой пациента через электроды, что также может помешать доставке пучка. С другой стороны, она позволяет проводить мониторинг сердцебиения одновременно с мониторингом дыхания, что является важным преимуществом для некоторых клинических применений, таких как лучевая терапия с двойным стробированием [65].

Оптические коммерчески доступные системы мониторинга, такие как RPM, AlignRT, Catalyst, Polaris SPECTRA, имеют широкий диапазон рабочих расстояний, не требуют непосредственного контакта с пациентом (за исключением установки маркеров на грудь пациента) и обеспечивают приемлемое разрешение мониторинга пространственных перемещений, не хуже 1 мм. Это делает данные системы наиболее предпочтительными для ПТ,

что подтверждается опытом их применения, описанным в литературе. Однако они имеют относительно низкую частоту дискретизации, не превышающую 60 Гц, что приводит к временным задержкам в десятки-сотни миллисекунд. Время отклика таких систем мониторинга может оказаться недостаточным для проведения ПТ, что может привести к дополнительным ошибкам при доставке пучка, особенно при нерегулярном движении опухоли. Комбинированный датчик давления и лазерный датчик AZ-733VI также использовался в ПТ [66], но пояс может ограничивать углы подвода пучка и усложнять планирование лечения опухолей брюшной полости. Экспериментальная система на основе лазера, описанная в [61], имеет гораздо более высокую частоту дискретизации – до 2 кГц, чем система AZ-733VI (40 Гц). Другие экспериментальные системы, такие как система из [62] и [63], имеют промежуточную частоту дискретизации до 250 Гц и хорошее пространственное разрешение.

1.4. Методы облучения движущейся опухоли

Одним из наиболее распространенных методов облучения подвижных опухолей является многократное сканирование (МС) [67]. При МС облучение одного и того же целевого объема ведется пучком низкой интенсивности, но многократно, так что доставка предписанной дозы осуществляется путем нескольких повторных облучений. Интенсивность пучка при этом должна быть в N раз меньше, чем интенсивность пучка при традиционном сканировании, где N – кратность МС. Кратность МС, по сути, показывает, какое количество повторных облучений целевого объема нужно выполнить, чтобы доставить в целевой объем необходимую предписанную дозу. Другими словами, предписанная доза будет доставлена в целевой объем тогда, когда будет выполнено заданное количество повторных сканирований N . Применение МС позволяет растянуть во времени процесс доставки дозы. При асинхронной подаче пучка относительно движения мишени каждое повторное сканирование будет формировать различные дозовые поля (с различным распределением «горячих» и «холодных» точек). При выполнении достаточного количества повторных сканирований, наложение дозовых полей

от различных сканирований приведет к усреднению итогового дозового поля, что в свою очередь приведет к компенсации «горячих» и «холодных» точек внутри целевого объема и увеличению однородности дозы [68].

МС может осуществляться в двух различных режимах: в послойном и объемном [69]. При послойном МС каждый моноэнергетический слой целевого объема облучается несколько раз подряд до того, как произойдет смена энергии пучка и будет выполнен переход на следующий слой. В этом случае необходимо получать пучки с каждой энергией из набора запланированных энергий только один раз. Этот факт является преимуществом для терапевтических комплексов, построенных на основе синхротронов, так как время, необходимое для смены энергии пучка на таких установках может достигать нескольких секунд [70]. При объемном МС каждый моноэнергетический слой целевого объема облучается последовательно, а после прохождения всех слоев облучение объема повторяется. В противоположность послойному МС, при объемном МС весь набор запланированных энергий повторяется несколько раз и соответствует запланированному количеству повторных сканирований. При таком режиме требуется выполнить большое количество изменений энергии пучка, что приемлемо для терапевтических установок, построенных на основе циклотронов с механическими замедлителями, в которых смена энергии может составлять порядка 80 мс [70]. Объемное или послойное МС может также осуществляться с контролем по фазе и синхронизацией с дыханием пациента [71]. При таком типе МС облучение выполняется через регулярные интервалы времени, равные периоду дыхания, деленному на количество повторных сканирований N .

Существует два подхода к масштабированию пучков для облучения в режиме МС, описанные в работах [69, 72]. При масштабировании пучков производится расчет количества протонов, которое необходимо доставить в каждую точку целевого объема за одно сканирование. Первый подход заключается в том, что количество частиц для каждого спота делится на

фиксированный коэффициент N , равный желаемому количеству повторных сканирований. Таким образом, количество повторных сканирований для каждой точки равно фиксированному заданному значению, а рассчитанные количества частиц используется при каждом повторном сканировании. Недостаток этого подхода заключается в том, что в пределах одного плана количество частиц на точку может иметь широкий динамический диапазон, так что при применении большого количества повторных сканирований N часть точек будет сканироваться многократно, а часть будет иметь очень малое количество частиц, которое не может быть корректно выведено из ускорителя. Второй подход заключается в том, что количество повторных сканирований для каждой точки рассчитывается индивидуально исходя из заданного минимального количества частиц, которое может быть получено на данной терапевтической установке. В этом случае для каждой точки будет выполняться разное количество повторных сканирований. В отличие от первого подхода, не будет получено пучков, которые будут иметь интенсивность меньше заданного порогового значения, то есть все масштабированные пучки гарантированно будут корректно доставлены. Однако в этом случае количество повторных сканирований может быть рассчитано не оптимально: точки с большим количеством частиц будут сканироваться неоправданно много раз, а точки с малым количеством частиц будут сканироваться однократно. В работе [73] был применен адаптивный подход к масштабированию пучков, который заключается в комбинировании двух рассмотренных ранее подходов. В этом случае задается пороговое значение минимального количества частиц, чтобы компенсировать возможное появление пучков с малой интенсивностью и гарантировать, что все масштабированные пучки могут быть доставлены.

Техническая реализация МС и его клиническое применение представляет собой несложную задачу, поскольку для него не требуется мониторинг движения опухоли в реальном времени и специальные режимы управления выводом пучка, как в случае стробированного облучения или

режима слежения. Однако эффективность МС в контексте компенсации дозиметрических эффектов движения может быть непредсказуемой, поскольку зависит от множества факторов [74]. Одной из проблем метода МС является возможная синхронность между доставкой пучка и движением опухоли. Этот эффект препятствует усреднению дозы. Для решения этой проблемы вводятся дополнительные паузы, имеющие случайную длительность, между сканированиями (МС с задержками) или смена энергий пучка происходит случайным образом (объемный МС, порядок слоев в котором выбирается случайным образом). Более совершенным подходом является синхронизация МС с процессом дыхания пациента – МС с контролем по фазе (phase-control rescanning) [2]. МС также может применяться в комбинации со стробированным облучением [75]. МС с синхронизацией по дыханию потенциально дает наилучшую однородность дозового поля при минимальном времени облучения и количестве сканирований по сравнению с другими разновидностями МС [67].

Клинический опыт применения МС в комбинации с синхронизацией по дыханию описан в работе [75]. Лечение пациентов проводилось в госпитале Национального Института Биологических Наук (Тиба, Япония) на ускорителе тяжелых ионов (Heavy-Ion Medical Accelerator in Chiba – HIMAC). Облучение проводилось в режиме фракционирования (от 2 до 12 фракций). Использовалась техника послойного МС с контролем по фазе с количеством повторных сканирований не менее 8. Планирование было выполнено на фазе максимума выдоха (T50), окно облучения составляло T30-T70. Данная стратегия была применена для лечения 10 пациентов с локализациями легких и печени различной гистологии. Время наблюдения пациентов составляло в среднем 10,5 месяцев (от 7,5 до 13,5 месяцев). При обследовании пациентов, включая КТ/МРТ исследования, за время наблюдения не было выявлено острых побочных эффектов, за исключением двух пациентов с тяжелым заболеванием, у которых развился локальный рецидив, которого можно было избежать путем увеличения дозы.

Облучение на задержке дыхания (ЗД) является еще одним из наиболее традиционных методов облучения подвижных опухолей, активно используемых в ФТ (Рис. 1.16).

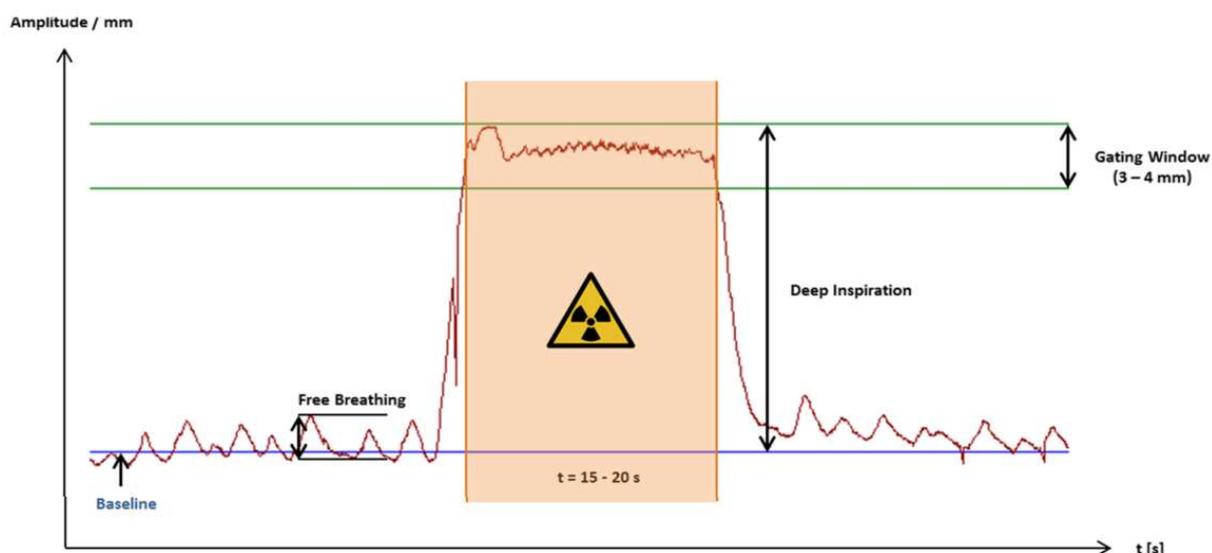


Рисунок 1.16 – Временная диаграмма облучения движущейся опухоли на задержке дыхания

Планирование лечения выполняется для положения опухоли, которое она занимает после глубокого вдоха и при задержке дыхания. В процессе сеанса лечения пациент свободно дышит в течение некоторого времени. Контроль дыхания пациента при этом может осуществляться различными методами (чаще всего с помощью спирометра). В некоторый момент времени пациент делает глубокий вдох и задерживает дыхание. Предполагается, что в процессе задержки дыхания опухоль переходит в одно и то же положение и останавливается, поэтому облучение опухоли происходит практически в неподвижном состоянии. Тем не менее, поскольку дыхания пациента является процессом нерегулярным, может быть погрешность в положении опухоли из цикла в цикл. Кроме того, для многих пациентов такой режим может оказаться сложен и некомфортен. Длительность сеанса облучения так же существенно возрастает, из-за необходимости пациента восстанавливать ритм дыхания между соседними циклами облучения.

Облучение на задержке дыхания [76] активно используется при левостороннем раке молочной железы, поскольку позволяет минимизировать

дозу на сердце за счет максимального увеличения расстояния между сердцем и молочной железой при ПТ [9]. ЗД также может быть использована для ПТ рака легкого, что подробно рассмотрено в [77] и оценено в [78]. Мониторинг движения чаще всего осуществлялся с помощью спирометрических устройств [79], но в некоторых клинических центрах использовался оптический мониторинг [80] или их комбинация [81]. При проведении ЗД очень важно обеспечить высокую воспроизводимость положения опухоли между отдельными глубокими вдохами. Эти отклонения трудно поддаются коррекции, поэтому [76] рекомендуют определять границы для конкретного пациента в зависимости от величины этих отклонений. Воспроизводимость результатов исследования ранее изучалась другими авторами для рака молочной железы [82], легкого [83] и печени [84].

Например, в [79] оценили повторяемость положения опухоли легкого между последовательными задержками дыхания во время лечения с помощью аппарата Active Breathing Coordinator (Elekta Oncology systems Ltd, Crawley, West Sussex, UK) с использованием КТ. Среднее изменение положения опухоли составило 1,5-1,7 мм при диапазоне 0,1-6,0 мм. В аналогичном исследовании, проведенном [85] с использованием МРТ, максимальное смещение для всех областей легкого достигало 8 мм. В работе [84] показали, что повторяемость достигала 5 мм и 10 мм для опухолей печени и легких, соответственно. Применение обратной связи может улучшить повторяемость положения опухоли при раке легкого между отдельными глубокими вдохами, что было продемонстрировано [86]. Однако для того, чтобы персонал и пациент могли комфортно работать с методом облучения на ЗД, требуется их тщательное обучение.

Как показано выше, воспроизводимость положения опухоли между отдельными глубокими вдохами может достигать 10 мм. Это может быть критично для ПТ сканирующим пучком, которая обычно обеспечивает точность доставки пучка в 1 мм. Даже для традиционной ФТ, которая менее чувствительна к движениям опухоли, [87] отнесли двух пациентов к категории

несовместимых с методом ЗД, поскольку положение опухоли отклонялось более чем на 8 мм между последовательными задержками дыхания. Ожидается, что для ПТ этот критерий будет более строгим, чем для ФТ. Как рекомендовано в ААРМ TG-290, он должен быть оценен и установлен в каждом учреждении в зависимости от характеристик используемой системы доставки пучка.

Более совершенным методом доставки пучка к движущейся опухоли является метод стробированного облучения [88, 89]. Временная диаграмма этого режима представлена на рисунках 1.17 и 1.18. В данном режиме цикл вывода пучка из ускорителя синхронизирован с циклом дыхания, а облучение опухоли происходит в каждом цикле в одной и той же фазе, выбранной на этапе планирования лечения [90].

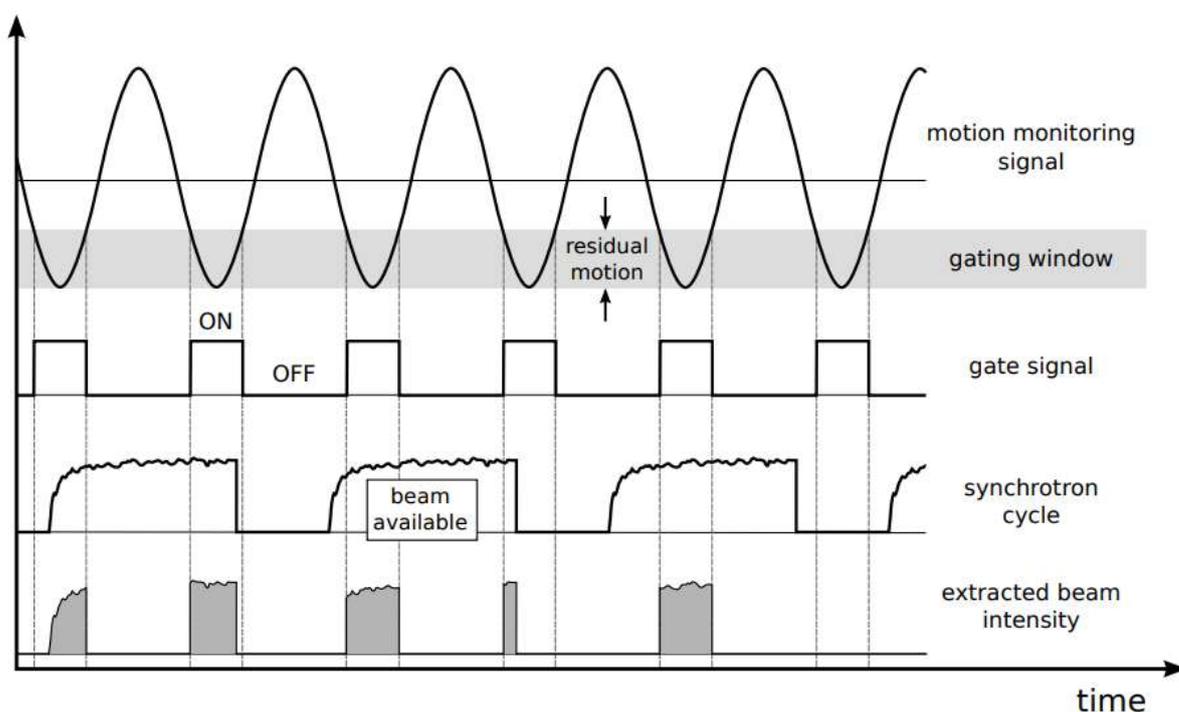


Рисунок 1.17 – Общий вид временной диаграммы облучения движущейся опухоли в режиме стробирования

Наиболее технологичный и технически сложный метод облучения подвижных опухолей – это режим слежения [91]. В данном случае облучение движущейся опухоли производится не в определенной фазе, как в случае стробирования, а непрерывно, на протяжении всего цикла движения опухоли.

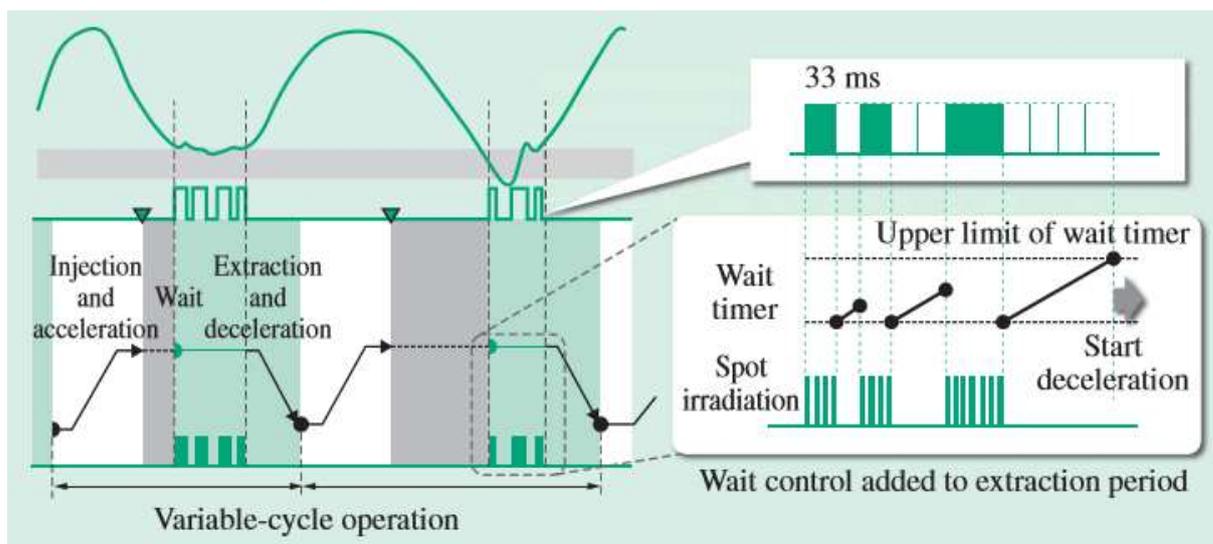


Рисунок 1.18 – Временная диаграмма режима стробирования на протонном синхротроне от Hitachi

Поскольку характер движения опухоли достаточно сложен и движение происходит, как правило, в трехмерном пространстве, то для непрерывного облучения движущегося элементарного объема опухоли необходимо не только менять положение пучка с помощью системы магнитных разверток, но и каким-либо образом менять энергию частиц за время, хотя бы на порядок меньше, чем период цикла дыхания пациента. Пример системы для реализации режима слежения на углеродном пучке представлен на рисунке 1.19. Развертка пучка осуществляется системой отклоняющих магнитов. Изменение энергии осуществляется с помощью системы поглощающих клиньев на быстрых сервомоторах, которые могут осуществлять изменение энергии пучка за времена, меньшие, чем период цикла дыхания (около 100 мс). При этом планирование осуществляется на основе данных 4D-КТ, а отслеживание движения опухоли производится с помощью оптического датчика движения.

Главным критерием эффективности используемого метода облучения подвижной опухоли является сужение границ облучаемого объема при достижении требуемой однородности дозового поля в данном объеме. На рисунке 1.20 приведены планы для различных режимов облучения.

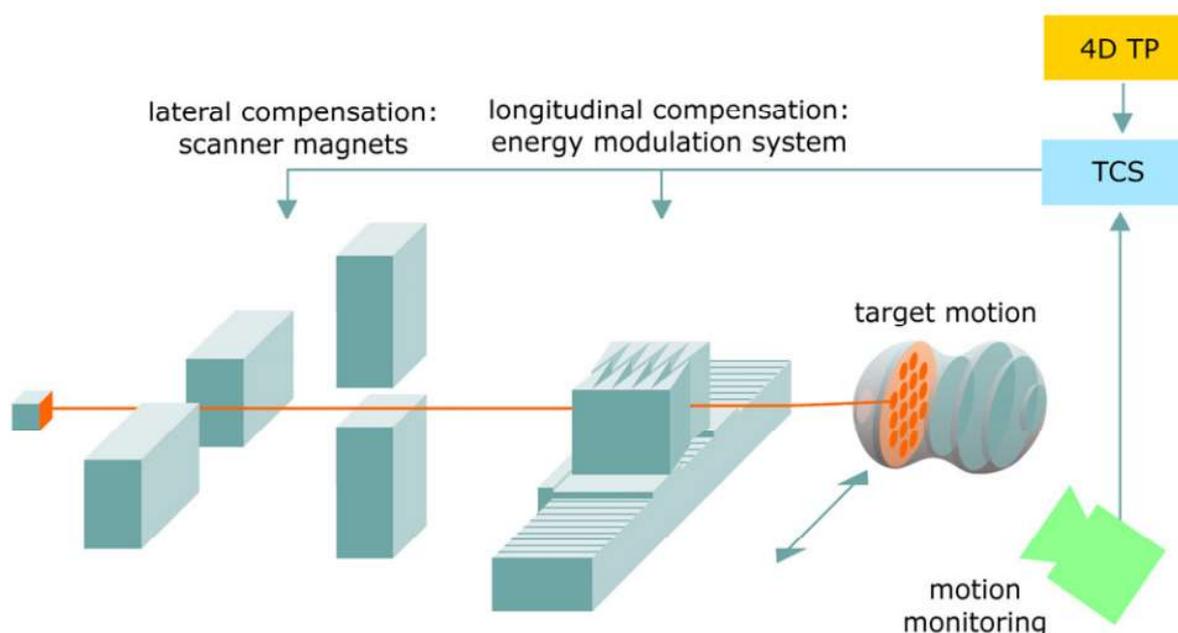


Рисунок 1.19 – Общая схема реализации режима слежения

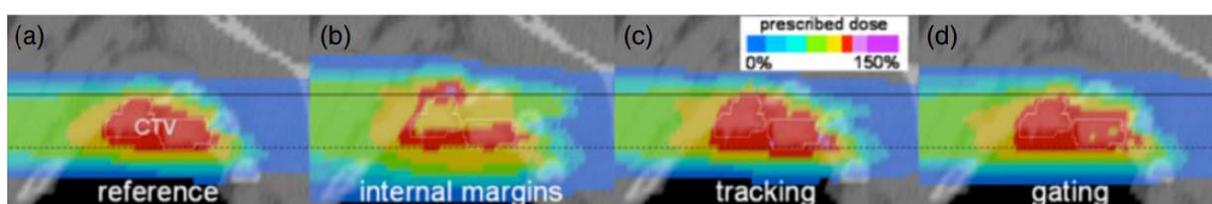


Рисунок 1.20 – Сравнительный анализ дозовых распределений для нескольких случаев: (a) – план, если бы опухоль была неподвижна, (b) – расширение целевого объема в случае подвижности опухоли, (c) – режим слежения, (d) – режим стробирования

В случае (a) план составлен для неподвижной опухоли. В случае (b) планирование выполнено для подвижной опухоли того же объема и той же локализации, но ее движение компенсировано путем расширения целевого объема. В случаях (c) и (d) компенсация смещения опухоли осуществляется с помощью режима слежения и стробирования соответственно. Из данных дозовых распределений видно, что для случая (b) характерны существенные неоднородности дозового поля, вызванные рассинхронизацией между движением сканирующего пучка и целевого объема, изменению плотностей вдоль траектории распространения пучка и т.д. Применение же режимов стробирования и слежения позволяет получить для подвижной опухоли

примерно такое же дозовое распределение, как было бы в случае неподвижной опухоли.

Согласно докладу AAPM TG-290 [16], который вышел в 2022 году и описывает рекомендации по применению протонной и ионной терапии для лечения подвижных опухолей, необходимо обеспечивать компенсацию движения, чтобы добиться приемлемого качества лечения.

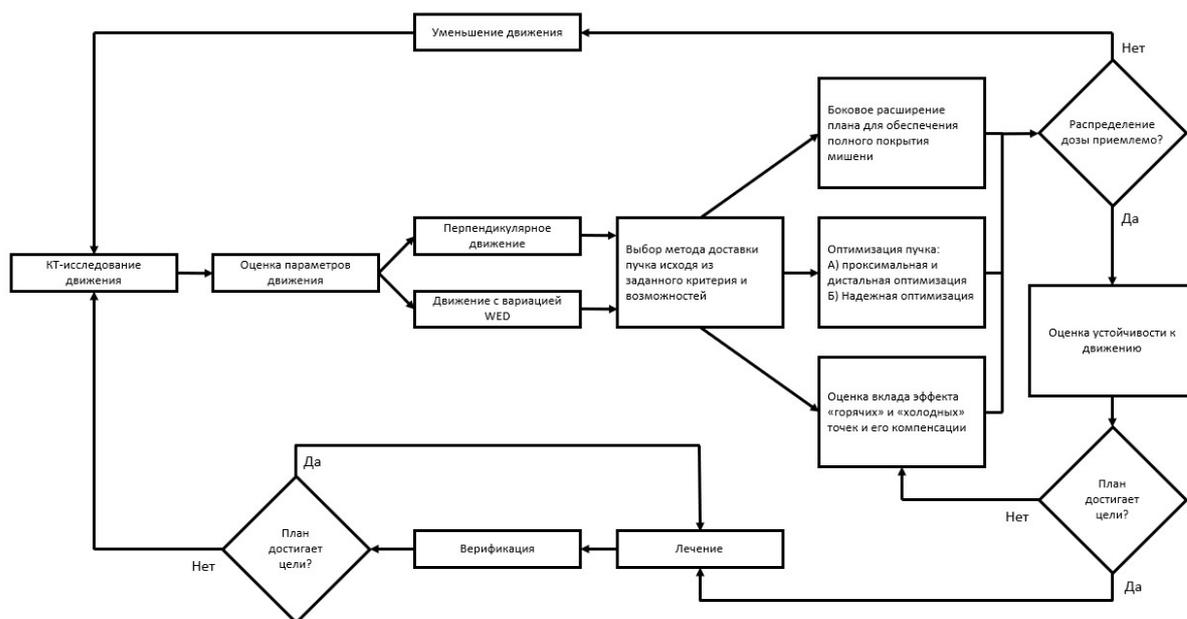


Рисунок 1.21 – Пример реализации клинического процесса лечения движущейся опухоли

На рисунке 1.21 представлен пример клинического процесса лечения движущейся опухоли, в котором наиболее важным этапом является оценка параметров движения и выбор подходящего метода компенсации движения, поскольку он в полной мере определяет оптимизацию дозового распределения, которой можно достичь в процессе лечения. Выбор метода компенсации рекомендуется производить на основе заранее выбранного критерия амплитуды движения опухоли.



Рисунок 1.22 – Алгоритм выбора метода компенсации движения на основе критерия амплитуды движения опухоли

Данный критерий (k) (Рис. 1.22) определяет, какой метод или методы компенсации движения будут применяться при лечении: пассивные или активные. Пассивные методы компенсируют движение без какой-либо модификации параметров движения или синхронизации ускорителя с движением, в то время как активные методы используют целенаправленную модификацию параметров движения опухоли и синхронизируют работу ускорителя с движением опухоли. Если движение опухоли меньше, чем k , то достаточно пассивного метода компенсации. Если движение больше, чем k , то необходимо применение активного метода. В традиционной фотонной терапии данный критерий составляет 5 миллиметров, однако в протонной терапии он может варьироваться в диапазоне от 4 до 10 мм, как показано в работах других исследовательских групп. Поэтому TG-290 рекомендует, чтобы каждое лечебное учреждение самостоятельно утверждало данный критерий, поскольку он зависит от параметров пучка и системы его доставки [92].

Глава 2. Материалы и методы

2.1. Комплекс протонной терапии

Основным инструментом текущего исследования является комплекс протонной терапии «Прометеус», расположенный на территории ГБУЗ МО «Протвинская городская больница» в терапевтическом корпусе ФТЦ ФИАН. Данный комплекс является терапевтической установкой, которая применяется в клинической практике для лучевой терапии онкологических заболеваний области головы и шеи, а также для дозиметрических, радиобиологических исследований и тестирования новых технологий в протонной терапии. Комплекс состоит из протонного синхротрона (Рис. 2.1 и табл. 2.1), системы позиционирования пациента в положении сидя/лежа и рентгеновской системы.



Рисунок 2.1 – Протонный синхротрон комплекса протонной терапии «Прометеус» в бункере на этапе производства, сборки и отладки

Протонный синхротрон обеспечивает узкий терапевтический пучок протонов в диапазоне энергий 70-330 МэВ с интенсивностью порядка 10^9 частиц в секунду. Управление положением пучка осуществляется системой магнитных разверток с рабочей областью 70 см × 10 см.

Таблица 2.1 – Основные характеристики протонного синхротрона

Диапазон энергий пучка, МэВ	30-330
Терапевтический диапазон энергий, МэВ	70-250
Интенсивность пучка, протонов в секунду	$\sim 10^9$
Внешний диаметр синхротрона, м	5
Масса, т	15
Среднее энергопотребление в процессе облучения, кВт	30
Время ускорения до 250 МэВ, сек	0.845

Система позиционирования обеспечивает фиксацию пациента (Рис. 2.2), его перемещение относительно пучка в двух осях и вращение относительно оси изоцентра.



Рисунок 2.2 – Процесс фиксации пациента с опухолью головы в положении сидя на комплексе протонной терапии «Прометеус» в городской больнице г. Протвино

Встроенная рентгеновская система (Табл. 2.2) позволяет выполнять верификационные снимки в процессе усадки/укладки пациента и КЛКТ. Она состоит из рентгеновской трубки, интегрированной в выходной растроб ускорителя и полупроводникового детектора.

Таблица 2.2 – Основные характеристики рентгеновской системы

Диапазон анодного тока, мА	1-10
Диапазон анодного напряжения, кВ	80-140
Режим работы трубки	непрерывный
Материал анода	вольфрам
Тип сцинтиллятора на детекторе	Оксисульфид гадолиния Gd ₂ O ₂ S
Размер активной области детектора, мм	430,08 x 430,08
Размер пикселя, мкм	140 x 140

Данный комплекс протонной терапии обеспечивает тонкий сканирующий гауссов пучок (Рис. 2.3) с размером σ (ширина гауссовой кривой на полувысоте) в диапазоне от 5 до 2 мм (Табл. 2.3). Облучение производится в режиме точечного сканирования. Также комплекс снабжен программным обеспечением для планирования лечения, осуществляющим расчет дозовых распределений в тканях методом Монте-Карло.

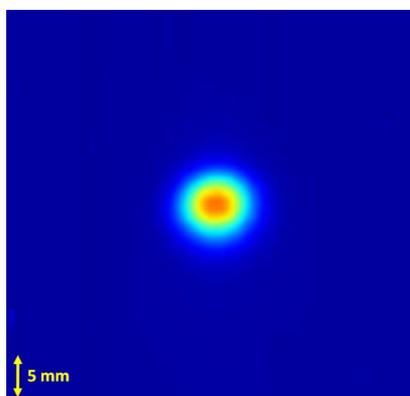


Рисунок 2.3 – Профиль пучка протонов с энергией 150 МэВ, выведенный из ускорителя. Изображения профиля было получено с помощью видеокамеры и сцинтиллятора, интегрированных в выводной растроб

Таблица 2.3 – Типовые значения величины пучка в зависимости от энергии

Е, МэВ	σ_x , мм	σ_y , мм
70	5,0	5,0
90	3,9	3,6

100	3,4	3,2
120	3,3	3,0
150	2,7	2,6
180	2,3	2,5
200	2,4	2,4
220	2,2	2,0
250	1,9	2,0

Протонный синхротрон, на основе которого построен комплекс «Прометеус», также используется в комбинации и с другими установками, например, в комплексе Radiance330, который производится на территории США компанией Protom International. Запуск таких комплексов был произведен в конце 2018 г. в госпитале McLaren (г. Флинт) и в 2020 г. в больнице г. Бостон. Кроме этого, данный синхротрон входит в новый комплекс для протонной терапии с вертикальным положением пациента и первым в мире вертикальным разметочным томографом, разработанным компанией P-Cure (Израиль). Первый пациент с локализацией головы на такой установке был пролечен в начале 2023 года. По опыту лечения рака головы и шеи на данном комплекса в МРНЦ им. Цыба (г. Обнинск) среднее время нахождения пациента в процедурном кабинете не более 15 минут (Рис. 2.4). При этом только 6 минут уходит на облучение, остальное время тратится на усадку пациента.

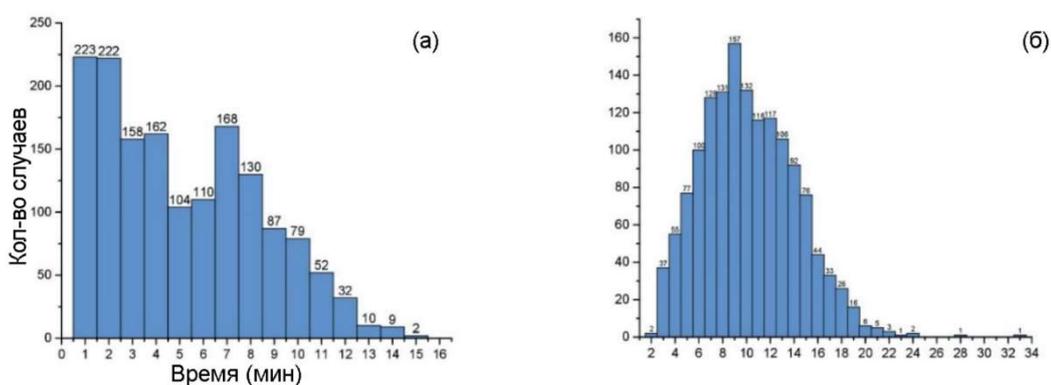


Рисунок 2.4 – Диаграммы, показывающие (а) время облучения за одну фракцию и (б) время нахождения пациента в процедурной (время от входа в процедурную до выхода из нее) при лечении рака головы и шеи

2.2. Расчет плана облучения

Расчет планов облучения, которые использовались в текущем исследовании, выполнялся в системе планирования лечения, интегрированной в комплекс протонной терапии. Данная система построена на основе алгоритма Монте-Карло, реализованного на графическом процессоре с целью минимизации времени расчета. Данный алгоритм использует упрощенную физическую модель взаимодействия ускоренных протонов с веществом, однако обеспечивает точность расчета дозы не хуже 3%, что является достаточным для клинических расчетов дозы в протонной терапии. Модель учитывает ионизационные потери протонов, которые описываются уравнением (2.1):

$$\frac{S(\rho, T_p)}{\rho} = \frac{1}{\rho} \frac{dT_p(\rho, T_p)}{dz} = f_s(\rho, T_p) \frac{S_w}{\rho_w} \quad (2.1)$$

где ρ – плотность вещества, $S(\rho, T_p)$ – тормозная способность, dz – шаг расчета, dT_p – потери энергии протоном, $f_s(\rho, T_p)$ – эмпирическая функция коррекции величины потерь с учетом состава ткани. При этом удельная тормозная способность протонов в воде определяется формулой Бете-Блоха (2.2):

$$\frac{S_w}{\rho_w} = -\frac{dT_p}{\rho_w dz} = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[\ln \frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2}{I} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z} \right] \quad (2.2)$$

Также модель учитывает многократное рассеяние протонов, которая описывается уравнением (2.3):

$$\theta_0^2 = \left(\frac{E_s}{\beta p} \right)^2 \left(\frac{\Delta z \rho}{\rho_w X_w} \right) f_{X_0}(\rho) \quad (2.3)$$

где θ_0^2 – угол отклонения протона от первоначального направления, X_w – радиационная длина воды, $f_{X_0}(\rho)$ – эмпирическая функция коррекции радиационной длины вещества. Помимо этого, модель учитывает ядерные взаимодействия протонов с атомами водорода и кислорода. Тяжелые вторичные частицы учитываются как поправка к потерям энергии, поскольку их пробег мал и их энергия поглощается локально. Для вторичных протонов,

рожденных в результате ядерных реакций, производится отдельный расчет их движения через вещество, после того как рассчитаны все первичные частицы. Шаг расчета dz , используемой в данной системе планирования, составляет 0,1 мм. Размер вокселя в системе планирования составляет 1 мм × 1 мм × 1 мм.

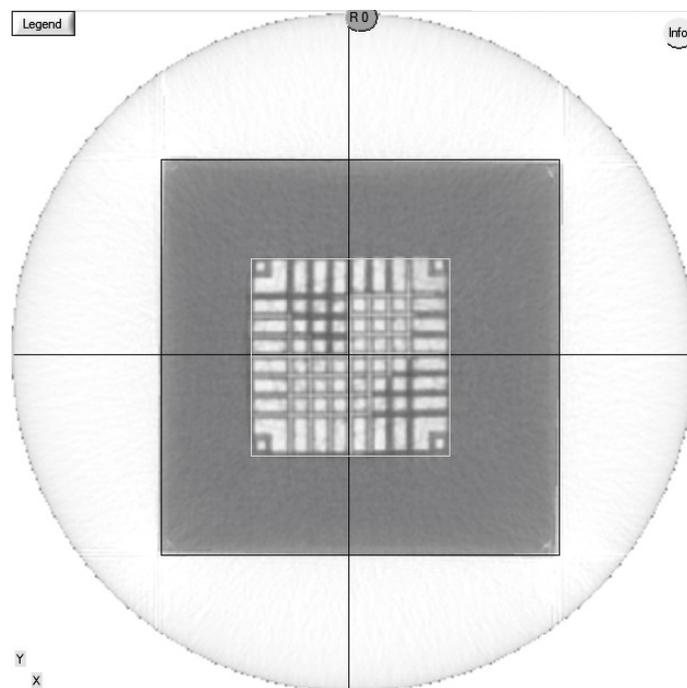


Рисунок. 2.5 – Аксиальный срез КЛКТ фантома в области нижнего основания мишени, на котором видны слоты для установки радиохромных пленок с шагом 1 см в двух взаимно ортогональных ориентациях

Для того, чтобы выполнить расчет плана облучения, динамический фантом был установлен в системе фиксации комплекса на специализированном столе с помощью лазерных указателей по меткам, предварительно нанесенным на его корпус. Затем была выполнена конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) при напряжении трубки 140 кВ (Рис. 2.5). Для этого было набрано 900 рентгеновских проекций при вращении системы фиксации вокруг оси изоцентра (трубка и детектор в этой системе неподвижны). На основе данных КЛКТ производилось оконтуривание и расчет плана облучения (Рис. 2.6). План облучения состоит из одного ракурса подвода пучка. Планируемый целевой объем имеет форму куба с размерами $5 \times 5 \times 5 \text{ см}^3$, а предписанная доза составляет 2 Гр (Рис. 2.7).

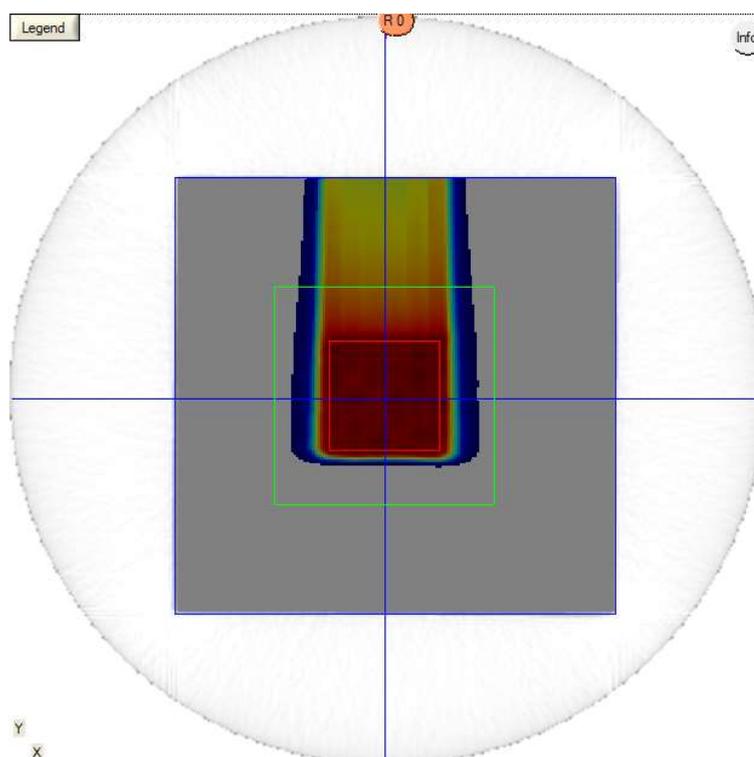


Рисунок. 2.6 – Распределение дозы в мишени фантома, рассчитанное в ходе планирования. Зеленый контур – область мишени фантома, красный контур – планируемый целевой объем. Распределение дозы представлено в виде цветовой карты, где синие области соответствуют минимальной дозе диапазона, а красные – максимальной

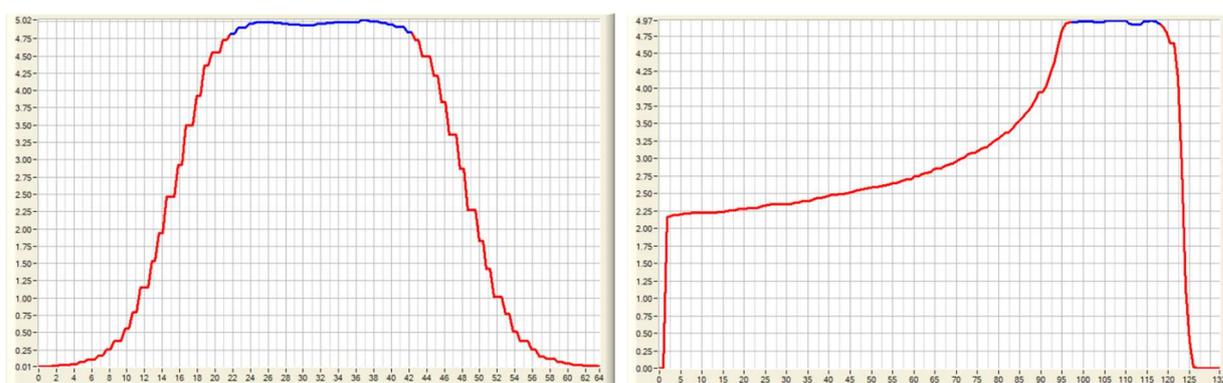
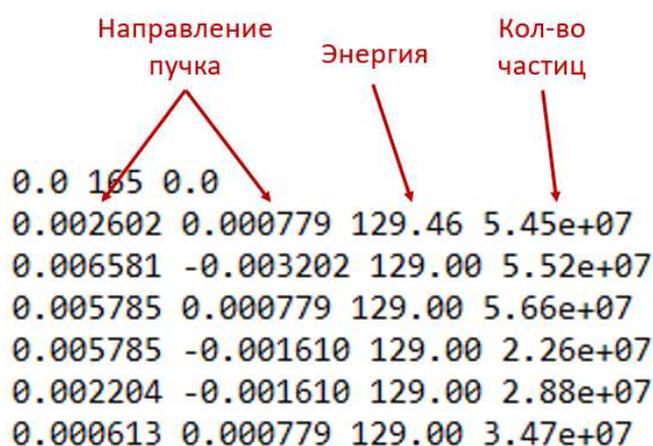


Рисунок 2.7 – Расчетные распределения дозы в фантоме вдоль синих курсоров, показанных на рисунке 2.6

2.3. Многократное сканирование и облучение на задержке дыхания

В текущей работе было реализовано объемное многократное сканирование (МС) с равномерным сканированием моноэнергетических слоев. План облучения в режиме МС был получен путем пересчета из исходного классического плана (Рис. 2.8). Файл плана представляет собой

таблицу, в которой каждая строчка описывает один пучок, который используется для сканирования одной точки целевого объема. Для каждого пучка указывается два угла, которые задают направление пучка и реализуются с помощью магнитных разверток. Также указывается соответствующая энергия и количество частиц, которое должно быть выведено.



Направление пучка	Энергия	Кол-во частиц
0.0 165 0.0		
0.002602 0.000779	129.46	5.45e+07
0.006581 -0.003202	129.00	5.52e+07
0.005785 0.000779	129.00	5.66e+07
0.005785 -0.001610	129.00	2.26e+07
0.002204 -0.001610	129.00	2.88e+07
0.000613 0.000779	129.00	3.47e+07

Рисунок 2.8 – Структура файла рассчитанного плана, к которому применялся алгоритм масштабирования.

При масштабировании исходного плана использовался адаптивный подход, который заключается в том, что количество сканирований (n_i) для каждой точки рассчитывается индивидуально исходя из заданного порога минимального количества частиц (I_{min}), которое может быть выведено из синхротрона с точностью не хуже 3%. Заданная величина I_{min} в нашем случае составляла $\approx 5 \times 10^6$ протонов за секунду. Расчет величины n_i для каждой точки производилось исходя из соотношения (2.4):

$$\begin{cases} \text{если } I_i \geq 2I_{min}, \text{ то } n_i = \frac{I_i}{I_{min}} \\ \text{если } I_i < 2I_{min}, \text{ то } n_i = 1 \end{cases} \quad (2.4)$$

где i – номер точки, для которой производится расчет, I_i – интенсивность пучка для i -ой точки в исходном плане. Данное соотношение показывает, что для каждой i -ой точки будет выполняться разное количество сканирований n_i и не будет получено точек, для которых интенсивность пучка окажется меньше

заданного порогового значения I_{min} . При этом масштабированная интенсивность пучка для i -ой точки (I_{is}) определяется по формуле (2.5):

$$I_{is} = \frac{I_i}{n_i} \quad (2.5)$$

По сравнению с подходом к масштабированию, где количество сканирований n_i одинаково для всех точек, в использованном подходе пороговая интенсивность I_{min} позволяет компенсировать возможное появление пучков с очень малой интенсивностью и гарантировать, что все масштабированные пучки могут быть успешно доставлены.

При облучении на задержке дыхания (ЗД) в текущей работе применялся классический подход, который заключается в ручном включении/выключении пучка оператором ускорителя в фазе задержки дыхания. Для отслеживания движения мишени динамического фантома использовалась оптическая система мониторинга. Сигнал движения (Рис. 2.9) был выведен в пультовую на экран цифрового осциллографа таким образом, чтобы оператор мог его наблюдать.

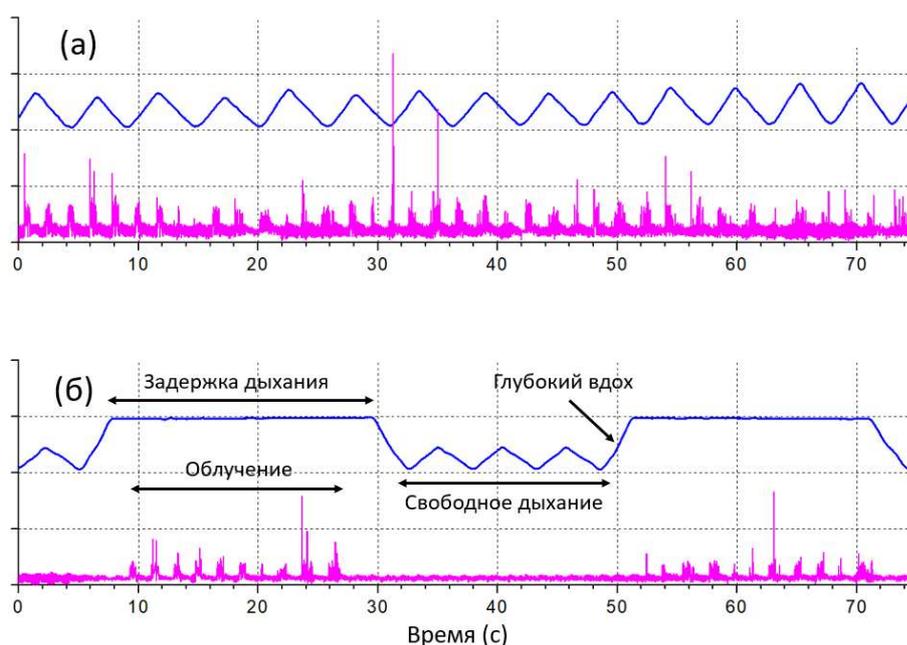


Рисунок 2.9 – Графики движения мишени фантома и вывода пучка из синхротрона, наблюдаемые оператором в реальном времени на экране осциллографа при облучении в режиме задержки дыхания: (а) облучение на свободном дыхании в режиме МС и (б) облучение на ЗД

2.4. Облучение фантома

Облучение движущейся мишени динамического фантома (Рис. 2.10) было проведено в различных режимах: на свободном дыхании при различных амплитудах движения без применения каких-либо методов компенсации движения; методом МС при различных амплитудах движения; методом ЗД при различной повторяемости положения мишени на глубоком вдохе; и новым методом, который был разработан в рамках текущей работы. Позиционирование фантома на столе производилось путем совмещения лазерных указателей в процедурной с заранее нанесенными метками на корпусе. Верификация положения фантома выполнялась с помощью двух ортогональных рентгеновских снимков. Также непосредственно перед облучением производилась калибровка интенсивности пучка с помощью цилиндра Фарадея.

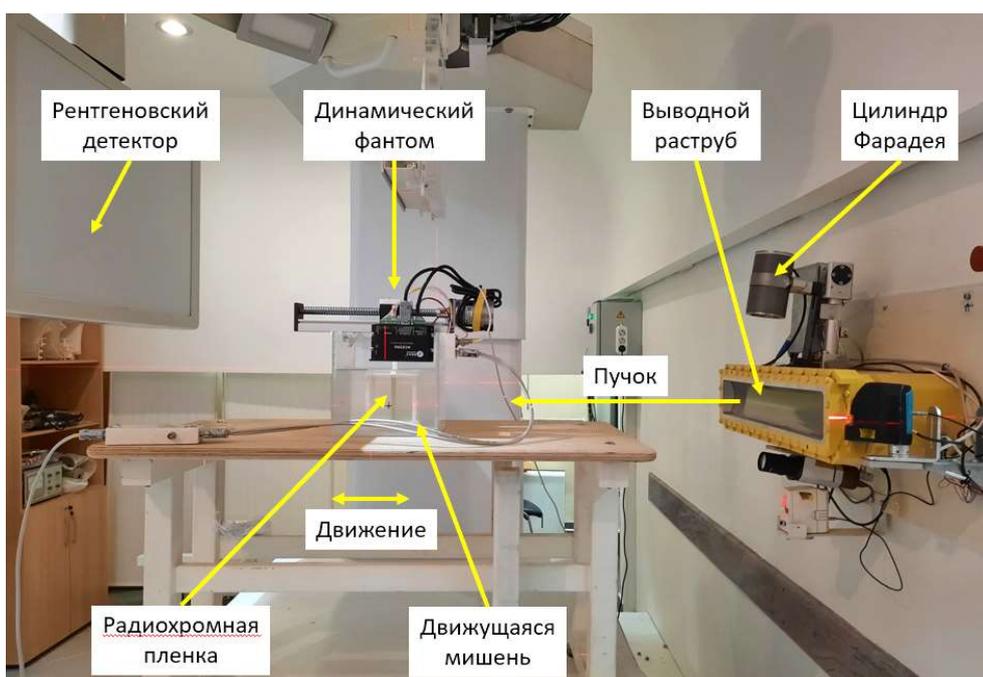


Рисунок 2.10 – Процесс облучения динамического фантома на установке «Прометеус»

Моделировалось регулярное и нерегулярное движение с амплитудами движения 2, 6, 12 и 20 мм с периодами 2, 4 и 8 с. Эти параметры были определены на основе клинических данных [11]. При облучении в режиме ЗД моделировалось движение с задержками на глубоком вдохе, в котором

длительность фаз свободного дыхания и задержки дыхания составляла 20 с. Также были включены случайные флуктуации этих длительностей и амплитуды глубокого вдоха со стандартными отклонениями ± 1 , ± 2 и ± 3 с и ± 1 , ± 2 и ± 3 мм соответственно. Во всех экспериментах мишень фантома облучалась по 3 раза при одних и тех же параметрах движения, чтобы определить случайные ошибки параметров дозовых распределений.

2.5. Дозиметрия

Для валидации рассчитанного плана использовалась ионизационная камера PinPoint 31022 (Рис 2.11). С помощью нее доза была измерена в 7-ми точках облучаемого объема. Для всех точек расхождение между рассчитанной и измеренной дозой составило менее 3%.

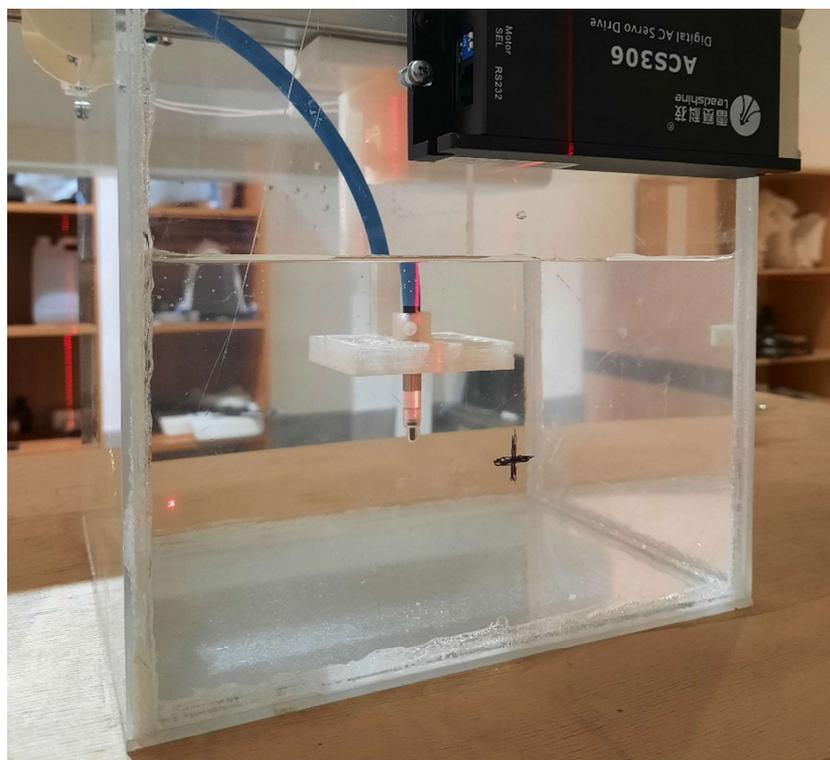


Рисунок 2.11 – Процесс валидации рассчитанного плана с помощью ионизационной камеры, установленной в динамический фантом

Для получения распределений дозы внутри мишени использовались радиохромные пленки EBТЗ. Для установки в слот мишени пленки были нарезаны на куски размером 100 мм × 92 мм. Оцифровка облученных пленок производилась через 24 часа с помощью сканера Epson Perfection V700 в разрешении 72 точки на дюйм.

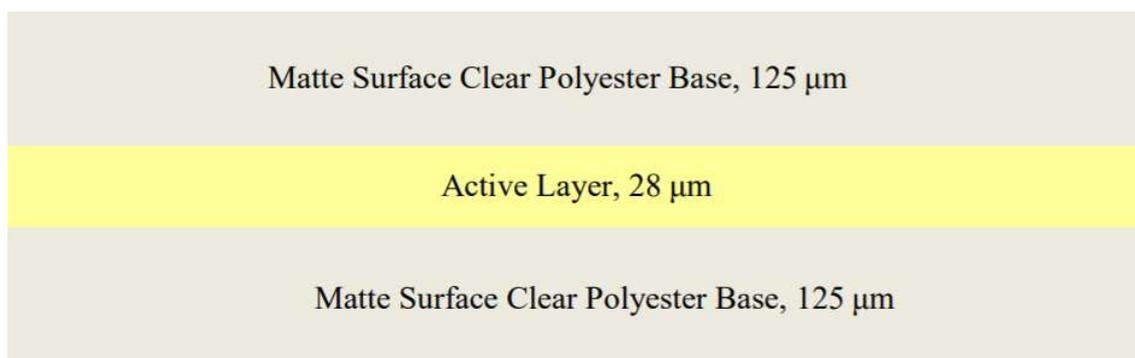


Рисунок 2.12 – Структура радиохромной пленки ЕВТЗ

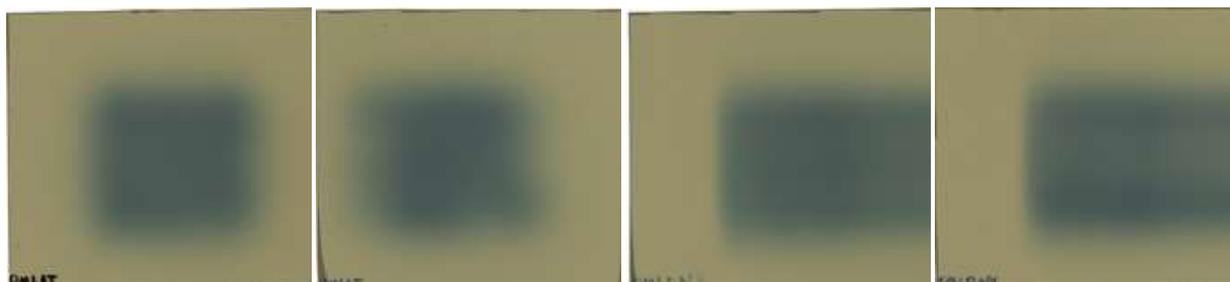


Рисунок 2.13 – Отсканированные облученные радиохромные пленки

Оцифрованные пленки (Рис. 2.13) представляют собой двумерные цветовые распределения. Они были преобразованы в матрицы числовых значений вида (2.6):

$$\begin{pmatrix} PV_{11} & \dots & PV_{1j} \\ \dots & \dots & \dots \\ PV_{i1} & \dots & PV_{ij} \end{pmatrix} \quad (2.6)$$

где PV_{ij} – числовое значение пикселя с координатами i и j . Эти матрицы были пересчитаны в дозовые матрицы с учетом калибровочной функции по красному цветовому каналу (Рис. 2.14). Калибровочная кривая аппроксимировалась полиномиальной функцией третьего порядка. Красный цветовой канал обеспечивает наибольшую чувствительность пленок к изменению поглощенной дозы. Пленки были предварительно откалиброваны по дозе на источнике ^{60}Co в диапазоне от 0 до 15 Гр. Для этого было облучено 30 пленок размером 40 мм на 40 мм при различных дозах в текущем диапазоне (Рис. 2.15). При облучении каждой пленки доза измерялась ионизационной камерой. Затем оптической плотности каждой пленки ставилось в соответствие значение дозы, измеренное ионизационной камерой.

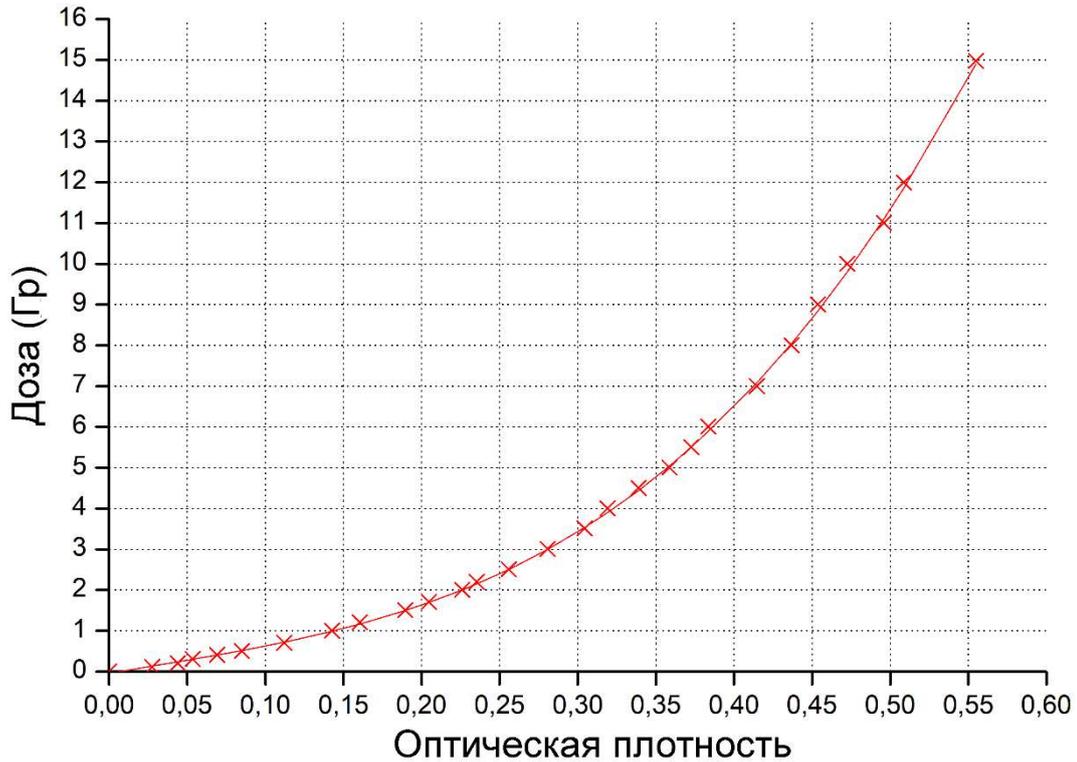


Рисунок 2.14 – Калибровочная характеристика пленок, полученная путем аппроксимации экспериментальных значений полиномиальной функцией 3-го порядка

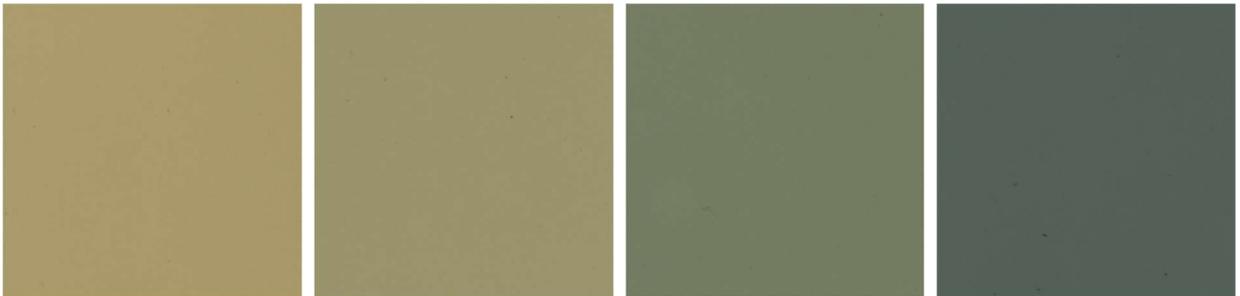


Рисунок 2.15 – Отсканированные калибровочные пленки с поглощенными дозами 0,0 Гр, 0,5 Гр, 2,0 Гр и 5,0 Гр (слева направо)

Ошибки калибровки (Рис. 2.16 и табл. 2.4) в интересующем диапазоне доз от 0,3 Гр до 3,0 Гр не превышали 4%. Шум изображений пленки составлял примерно 0,8%. Все дозовые распределения, полученные в мишени, были также скорректированы с учетом потемнения пленок с течением времени. Коррекция дозы составила не более 0,1 Гр.

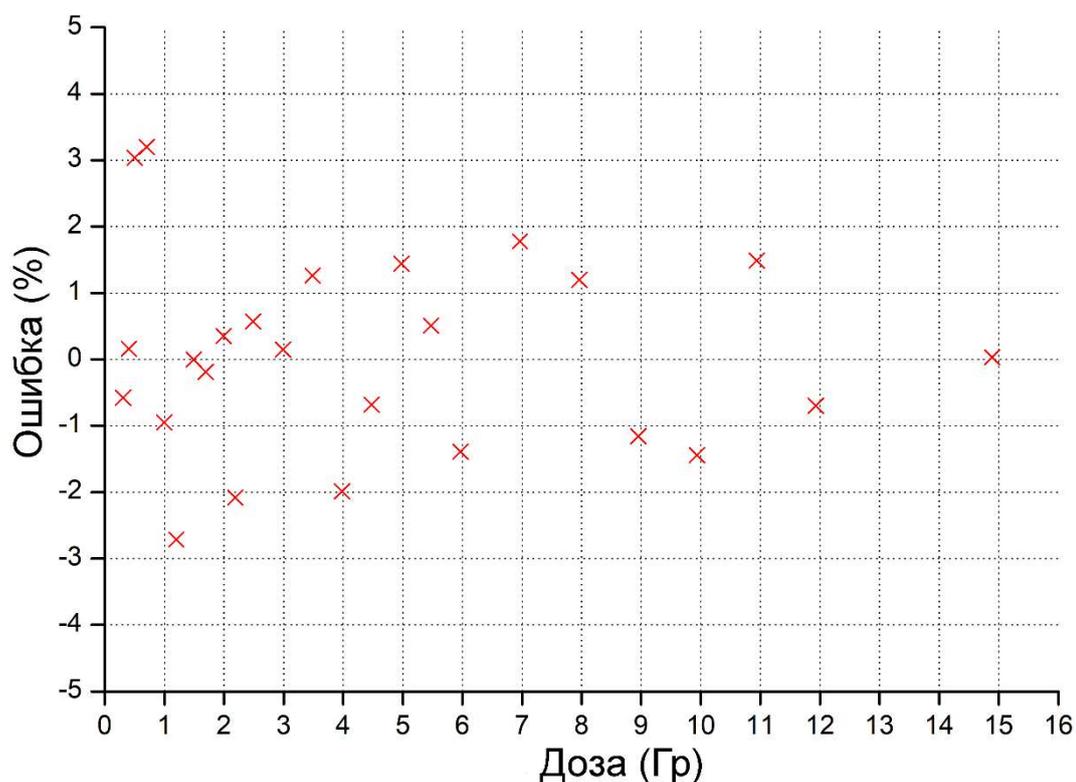


Рисунок 2.16 – Относительные ошибки пересчета оптической плотности в дозу

Рассчитанные дозовые матрицы имеют вид (2.7):

$$\left\{ \begin{array}{ccccccc} D_{11} & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & D_{1j} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & D_{i_1 j_1} & \dots & D_{i_1 j_2} & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & D_{i_2 j_1} & \dots & D_{i_2 j_2} & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ D_{i_1} & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & D_{ij} \end{array} \right\} \quad (2.7)$$

где i_1, i_2 – номера строк, а j_1, j_2 – номера столбцов, ограничивающих область интереса, в которой производится расчет средней дозы и однородности дозы.

Для графического представления дозовых матриц использовались цветковые карты (Рис. 2.17), которые в диапазоне от синего до красного цветов, включая промежуточные цвета, демонстрируют распределение дозы.

Таблица 2.4 – Таблица калибровочных значений для радиохромных пленок в диапазоне доз от 0,0 до 3,0 Гр.

Доза (Гр)	PV_{ij}	OD_{ij}	D_{ij} (Гр)	δD_{ij} (%)
0,000	45395	0,000	0,000	0,0
0,109	42599	0,027	0,133	22,6
0,204	41012	0,044	0,241	18,8
0,308	40118	0,054	0,304	-0,6

0,410	38714	0,069	0,408	0,2
0,507	37316	0,085	0,520	3,0
0,707	35057	0,112	0,725	3,2
1,006	32670	0,143	0,991	-1,0
1,206	31360	0,161	1,167	-2,7
1,506	29328	0,190	1,497	0,0
1,706	28327	0,205	1,693	-0,2
2,007	26967	0,226	2,003	0,4
2,205	26408	0,235	2,147	-2,1
2,505	25181	0,256	2,505	0,6
3,007	23785	0,281	2,994	0,2

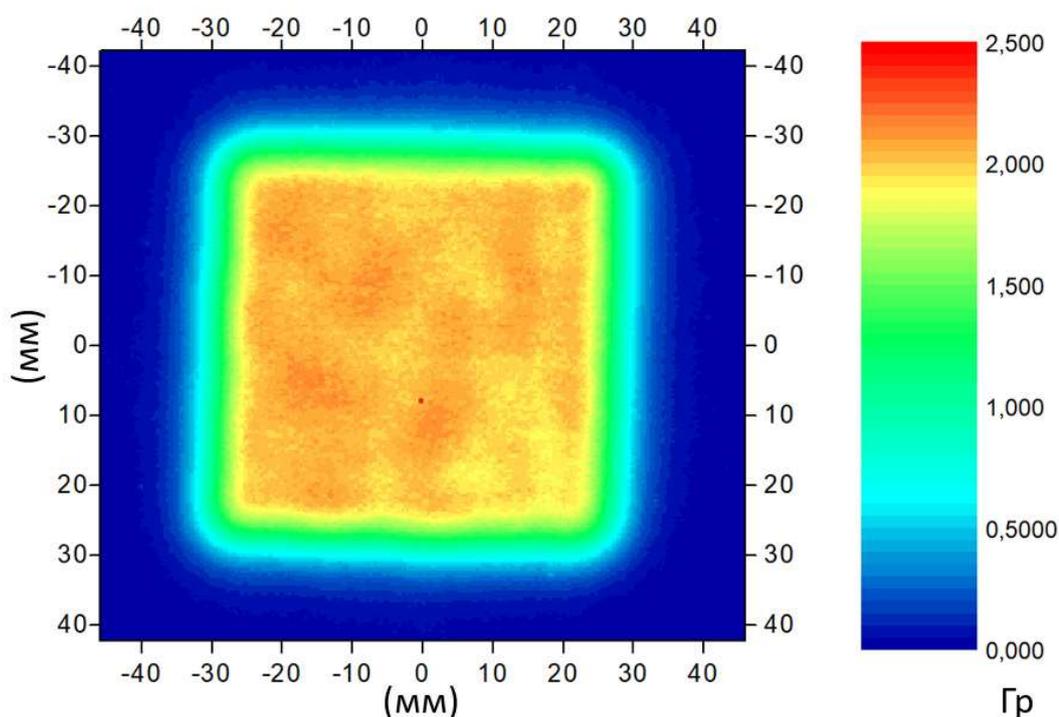


Рисунок 2.17 – Цветовая карта распределения поглощенной дозы в неподвижной мишени, построенная в диапазоне доз от 0,0 до 2,5 Гр. Синие области соответствуют наименьшей дозе, красные – наибольшей. Координаты пространственного распределения дозы представлены в миллиметрах

Глава 3. Результаты исследования

3.1. Модель движения мишени

Для моделирования движения мишени был разработан динамический фантом и модель движения, учитывающая случайные флуктуации параметров. Классический подход к моделированию движения опухоли основан на использовании гармонических функций (Рис. 3.1). Такой подход часто

используется в коммерческих динамических фантомах. Его недостаток заключается в том, что можно задавать величину только амплитуды и периода движения.

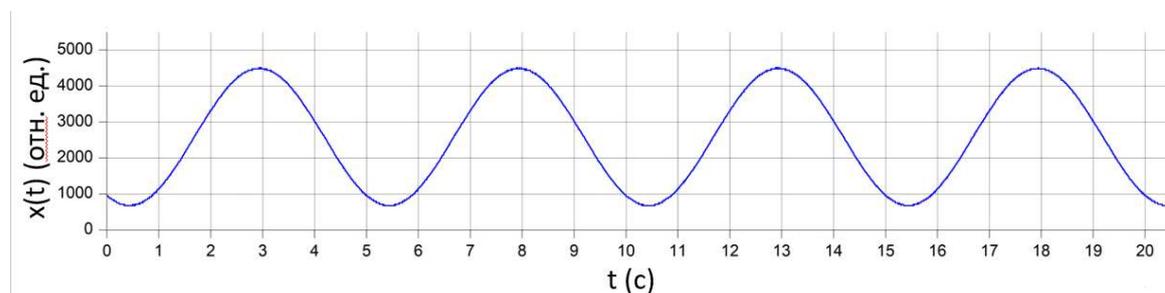


Рисунок 3.1 – График движения мишени фантома при использовании стандартной синусоидальной модели

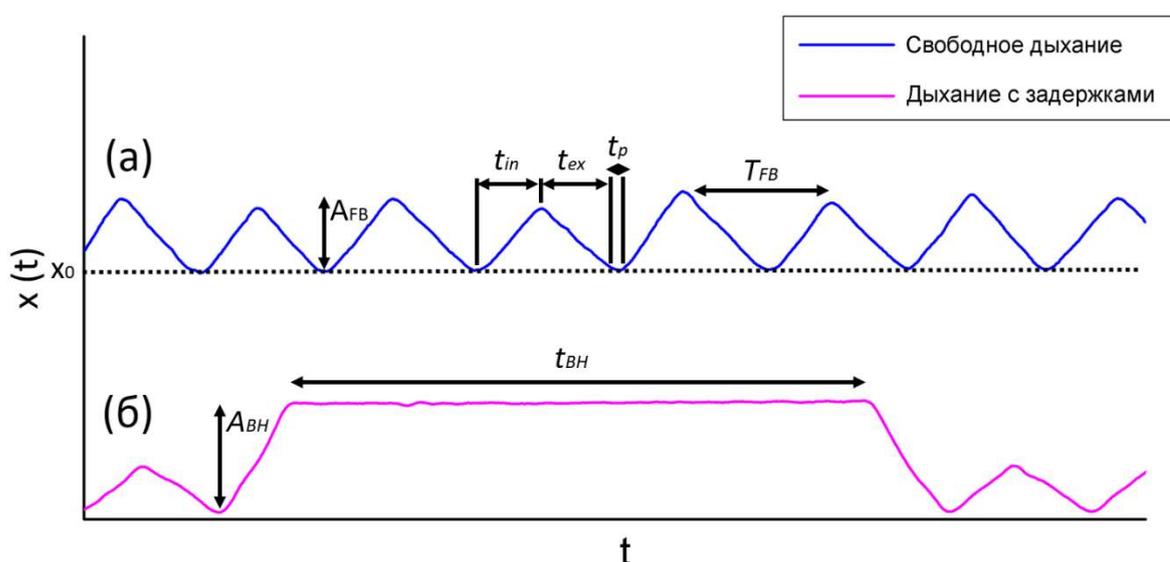


Рисунок 3.2 – Графики движения мишени динамического фантома для новых моделей (а) свободного дыхания и (б) дыхания с задержками на глубоком вдохе

Помимо гармонических моделей, в текущей работе был разработан новый подход, позволяющий задавать параметры дыхания, такие как длительность вдоха, длительность выдоха, длительность паузы дыхания и амплитуда независимо друг от друга. Новый подход также позволяет моделировать не только свободное дыхание, но и дыхание с задержками на глубоком вдохе (Рис. 3.2). Уравнение движения для модели свободного дыхания описывается функцией вида (3.1):

$$x_{FB}(t) = \begin{cases} (x_0 \pm \Delta x_0) + \frac{A_{FB} \pm \Delta A_{FB}}{t_{in} \pm \Delta t_{in}} (t - nT_{FB}), & \text{если } nT_{FB} < t < (nT_{FB} + t_{in}) \\ (x_0 \pm \Delta x_0) + (A_{FB} \pm \Delta A_{FB}) - \frac{A_{FB} \pm \Delta A_{FB}}{t_{ex} \pm \Delta t_{ex}} (t - nT_{FB}), & \text{если } (nT_{FB} + t_{in}) < t < (nT_{FB} + t_{in} + t_{ex}) \\ x_0 \pm \Delta x_0, & \text{если } (nT_{FB} + t_{in} + t_{ex}) < t < (nT_{FB} + t_{in} + t_{ex} + t_p) \end{cases} \quad (3.1)$$

Уравнение движения для модели дыхания с задержками на глубоком вдохе описывается функцией вида (3.2):

$$x_{DIBH}(t) = \begin{cases} x_{FB}(t), & \text{если } mT_{BH} < t < (mT_{BH} + t_{FB}) \\ (x_0 \pm \Delta x_0) + \frac{A_{BH} \pm \Delta A_{BH}}{t_{in} \pm \Delta t_{in}} (t - mT_{BH}), & \text{если } (mT_{BH} + t_{FB}) < t < (mT_{BH} + t_{FB} + t_{in}) \\ (x_0 \pm \Delta x_0) + (A_{BH} \pm \Delta A_{BH}), & \text{если } (mT_{BH} + t_{FB} + t_{in}) < t < (mT_{BH} + t_{FB} + t_{in} + t_{BH}) \\ (x_0 \pm \Delta x_0) + (A_{BH} \pm \Delta A_{BH}) - \frac{A_{BH} \pm \Delta A_{BH}}{t_{ex} \pm \Delta t_{ex}} (t - mT_{BH}), & \text{если } (mT_{BH} + t_{FB} + t_{in} + t_{BH}) < t < (mT_{BH} + t_{FB} + t_{in} + t_{BH} + t_{ex}) \end{cases} \quad (3.2)$$

где x_0 – начальное положение мишени; t_{in} , t_{ex} , t_p – длительности вдоха, выдоха и паузы дыхания, T_{FB} , T_{BH} – длительность цикла движения, A_{FB} , A_{BH} – амплитуда, Δx_0 , Δt_{in} , Δt_{ex} , Δt_p , Δt_{FB} , Δt_{BH} , ΔA_{FB} , ΔA_{BH} – случайные флуктуации, n , m – номера текущего цикла движения.

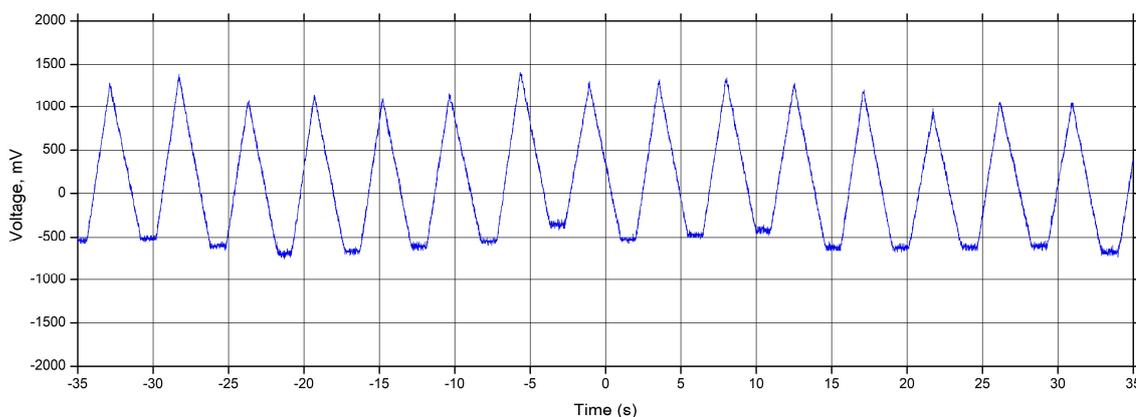


Рисунок 3.3 – График движения мишени фантома при использовании модели свободного дыхания, учитывающей случайные нерегулярности движения

В дополнение к этому, в модели могут задаваться случайные флуктуации всех параметров движения (Рис. 3.4), что позволяет моделировать нерегулярности движения (Рис. 3.3) [95], характерные для реальной опухоли [96].

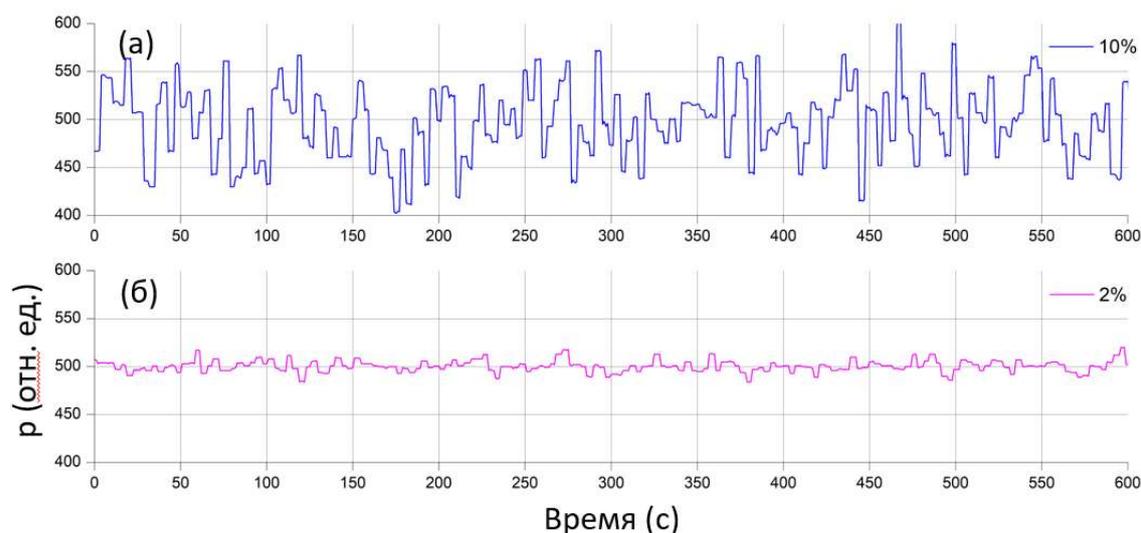


Рисунок 3.4 – Графики случайных флуктуаций во времени параметра движения p при стандартных отклонениях (б) 2% и (а) 10%

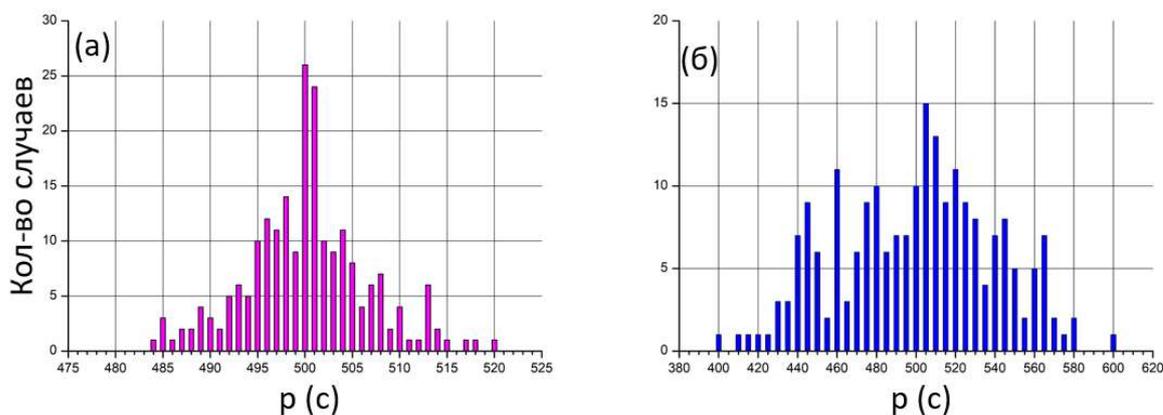


Рисунок 3.5 – Диаграммы статистических распределений случайных флуктуаций параметра движения p при свободном дыхании при стандартном отклонении (а) 2% и (б) 10%

Величина флуктуаций Δp параметров имеют Гауссово распределение (Рис. 3.5) и рассчитывались по формуле (3.3):

$$\Delta p = \frac{1}{2\pi p_{SD}^2} \exp\left(-\frac{ran^2}{2p_{SD}^2}\right) \quad (3.3)$$

где p – параметр движения, p_{SD} – заданное стандартное отклонение параметра движения, ran – число, сформированное генератором случайных чисел.

Уравнения (3.1), (3.2) и (3.3) были использованы в реализации программного кода алгоритма управления динамическим фантомом в среде LabWindows CVI на языке ANSI C (Рис. 3.6).

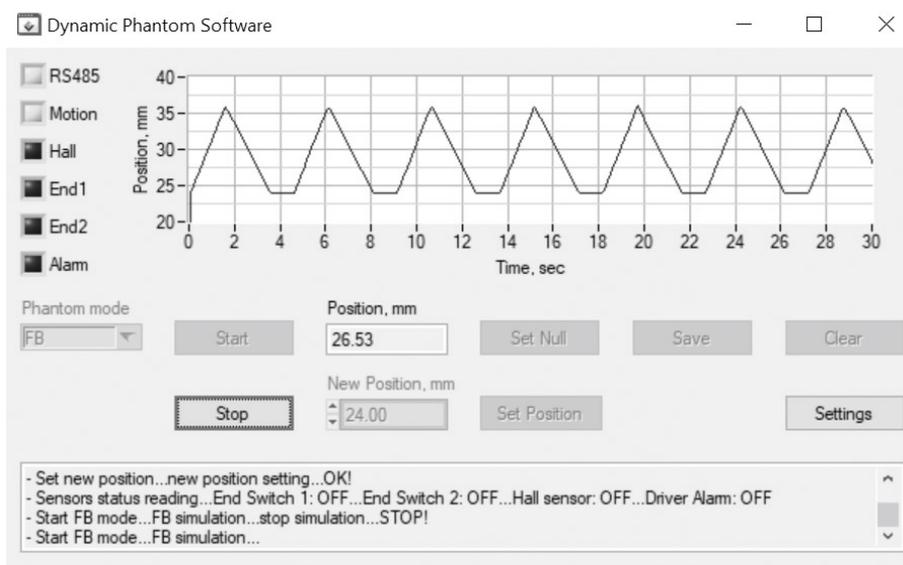


Рисунок 3.6 – Внешний вид программного обеспечения динамического фантома в процессе моделирования движения в режиме свободного дыхания

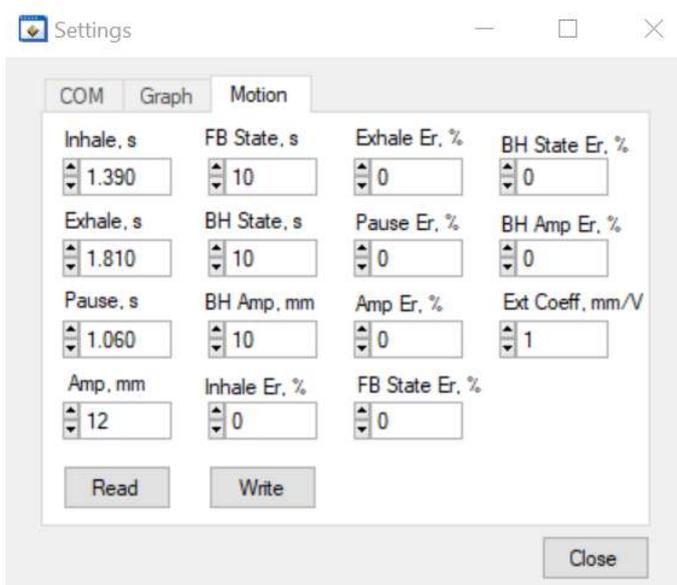


Рисунок 3.7 – Окно настройки параметров движения мишени динамического фантома

Параметры движения мишени (Табл. 3.1) задаются независимо друг от друга и перекрывают необходимые диапазоны. Выбор диапазонов параметров построен на основе данных о движении опухоли, индуцированного дыханием [11].

Таблица 3.1 – Диапазоны настройки параметров движения

Параметр	Описание параметра	Диапазон	Единица измерения
Inhale	Длительность фазы вдоха	0,5-5,0	сек

Exhale	Длительность фазы выдоха	0,5-5,0	сек
Pause	Длительность фазы паузы дыхания	0,1-4,0	сек
Amplitude	Амплитуда вдоха и выдоха	1-25	мм
FB state	Длительность состояния свободного дыхания	10-60	сек
BH state	Длительность задержки дыхания после глубокого вдоха	10-60	сек
BH amplitude	Амплитуда глубокого вдоха	1-50	мм
Inhale error	Среднеквадратичное отклонение длительности фазы вдоха	0-20	%
Exhale error	Среднеквадратичное отклонение длительности фазы выдоха	0-20	%
Pause error	Среднеквадратичное отклонение длительности фазы паузы	0-20	%
Amplitude error	Среднеквадратичное отклонение амплитуды вдоха и выдоха	0-20	%
FB state error	Среднеквадратичное отклонение состояния свободного дыхания	0-20	%
BH state error	Среднеквадратичное отклонение задержки дыхания после глубокого вдоха	0-20	%
BH amplitude error	Среднеквадратичное отклонение амплитуды глубокого вдоха	0-20	%
External coeff	Коэффициент пропорциональности для внешнего сигнала синхронизации	1-25	мм/В

Разработанный фантом (Рис. 3.8) позволяет моделировать движение мишени в водной среде вдоль одного направления. Точность позиционирования мишени составляет 0,1 мм. Другие характеристики фантома показаны в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Основные характеристики динамического фантома

Параметр	Величина	Единица измерения
Размер контейнера	20×20×20	см
Размер мишени	Не более 10×10×10	см
Материал контейнера	Оргстекло	-
Материал мишени	PLA-пластик с 10%-ым заполнением	-
Толщина стенки контейнера	5	мм

Масса	Не более 7	кг
Шаг позиционирования	0.01	мм
Точность позиционирования	Не хуже ± 0.1	мм
Управление	ПК (RS485)	-
Дозиметрия	ЕВТЗ; PinPoint 31022	-

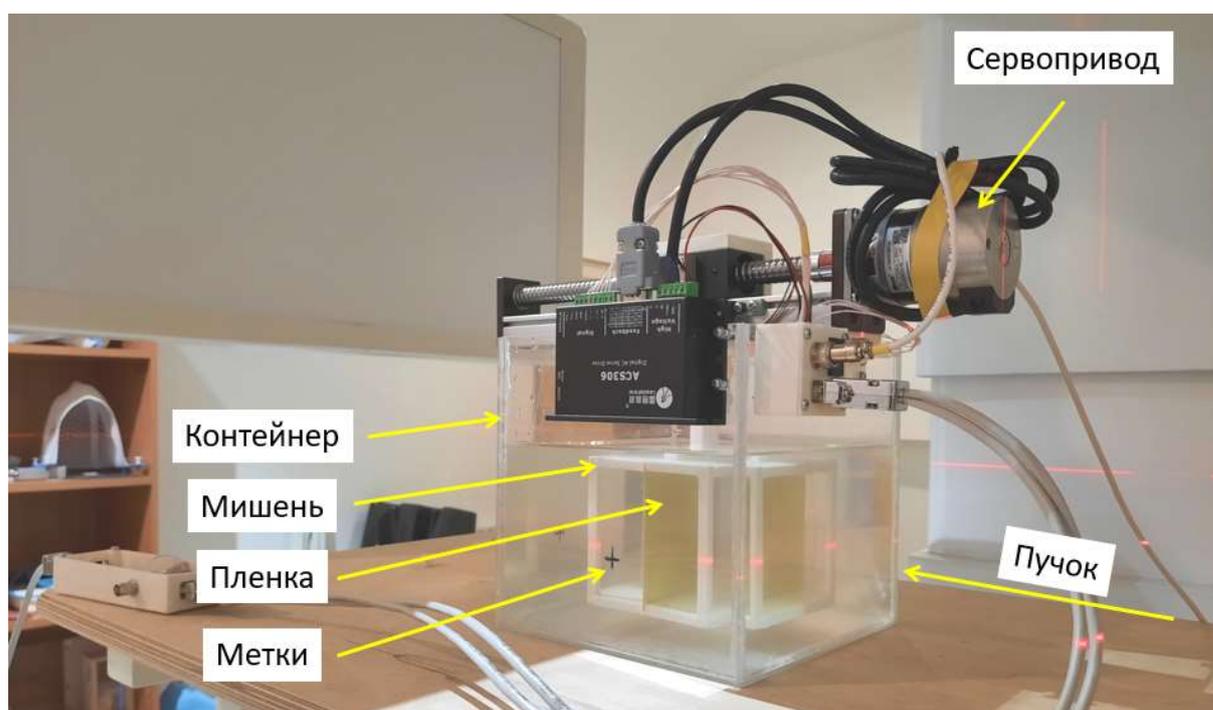


Рисунок 3.8 – Внешний вид динамического фантома с указанием основных функциональных элементов и направления подвода пучка протонов

В мишени фантома предусмотрены слоты для установки радиохромных пленок (Рис. 3.8), которые использовались для измерения распределения поглощенной дозы в мишени. Управление фантомом осуществляется с помощью программного обеспечения на персональном компьютере. Для адаптации динамического фантома к системе оптического мониторинга на верхнюю часть сервопривода также устанавливалась отражающая пластина размером 30 см × 20 см, которая повторяла движение мишени (Рис. 3.9).



Рисунок 3.9 – Процесс облучения динамического фантома и мониторинга движения его мишени с помощью оптической системы.

3.2. Система оптического мониторинга

Данная система использует неионизирующее (инфракрасное) излучение для отслеживания движения опухоли по движению поверхности грудной клетки пациента в реальном времени (Рис. 3.10). Данная система (PRS) отслеживает движение подвижной поверхности и формирует сигнал, пропорциональный ее относительному смещению. Система состоит из массива инфракрасных светоизлучающих диодов, PIN-фотодиода, объектива, электроники для сбора и обработки данных, а также лазерного указателя для позиционирования относительно пациента. Светодиодная матрица излучает конусообразный инфракрасный пучок с длиной волны 940 нм, который отражается от поверхности. Дыхательное движение поверхности приводит к изменению расстояния между датчиком и поверхностью, что приводит к

увеличению или уменьшению потока отраженного излучения. PIN-фотодиод в сочетании с электроникой измеряет интегральный поток отраженного излучения от чувствительной области (A_s), которое фокусируется объективом. Выходной сигнал, пропорциональный обратному квадрату расстояния (D), представляет собой сигнал движения $U_{out}(D)$ в реальном времени.

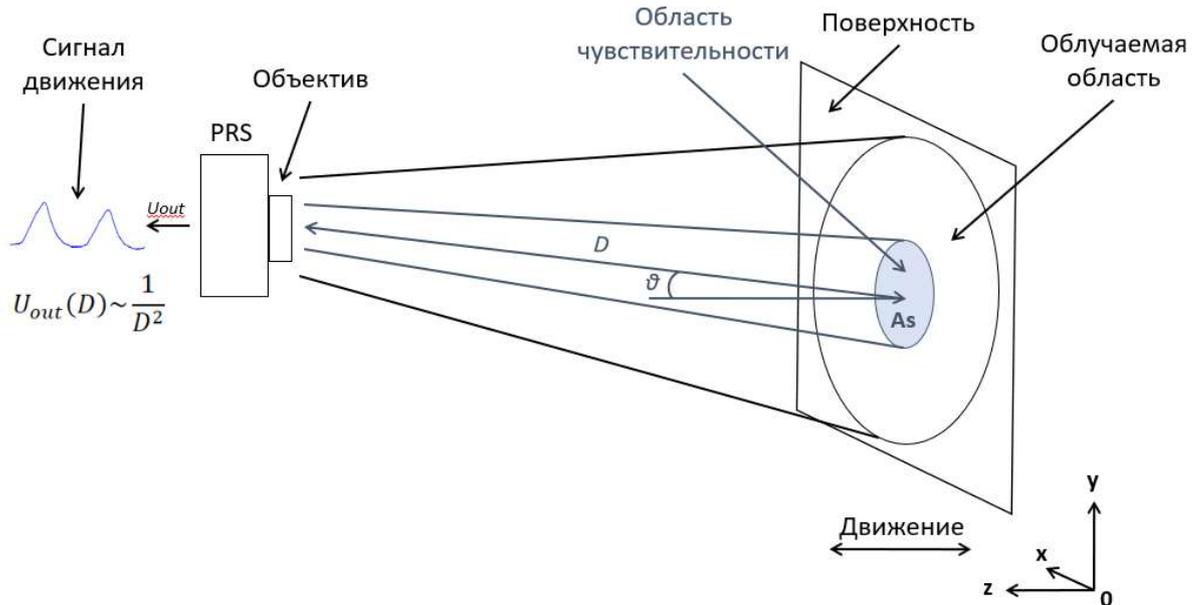


Рисунок 3.10 – Принцип детектирования движения поверхности, который заложен в основу разработанной оптической системы мониторинга

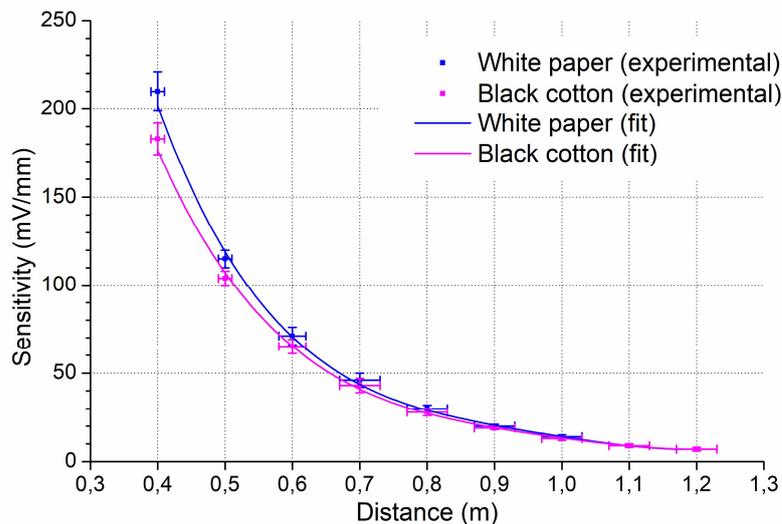


Рисунок 3.11 – Зависимость чувствительности от расстояния между оптической системой и отражающей поверхностью

Для данной системы были измерены ряд физических параметров. Чувствительность была определена по формуле (3.4):

$$S = \frac{\Delta U_{out}}{\Delta D} \quad (3.4)$$

где S – чувствительность в мВ/мм, ΔU_{out} – изменение выходного сигнала в мВ, ΔD – смещение поверхности в мм.

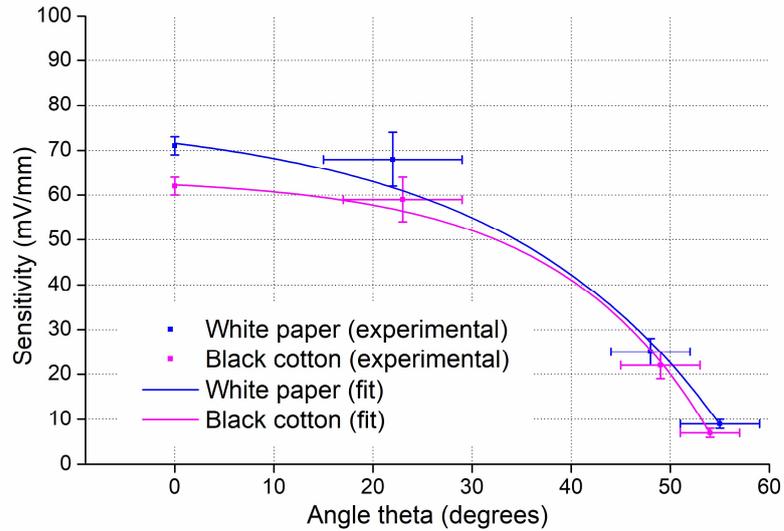


Рисунок 3.12 – Зависимость чувствительности от угла наклона к отражающей поверхности

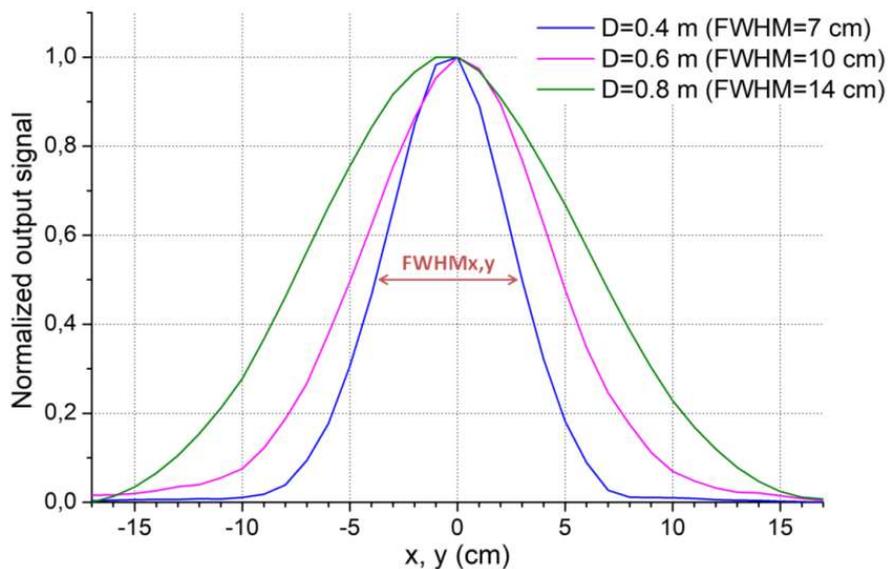


Рисунок 3.13 – Пространственное распределение чувствительности, демонстрирующее размеры области чувствительности оптической системы

Чувствительность оптической системы при увеличении расстояния до пациента от 0,4 до 1,2 м снижалась от 210 ± 11 мВ/мм до 7 ± 1 мВ/мм (среднее \pm стандартное отклонение) (Рис. 3.11). В требуемом диапазоне расстояний 0,4-0,7 м чувствительность была не менее 46 ± 4 мВ/мм. Наибольшая чувствительность наблюдалась при перпендикулярном направлении к поверхности грудной клетки. Когда угол наклона увеличивался от 0° до 60° при фиксированном расстоянии, чувствительность уменьшалась с 71 ± 2 мВ/мм до 9 ± 1 мВ/мм (Рис. 3.12). Не наблюдалось статистически значимой разницы ($p \approx 0,02$) при работе на различные отражающей поверхности (белая бумага и черная ткань). Размер области чувствительности в диапазоне расстояний 0,4-0,8 м составил 7-14 см (Рис. 3.13).

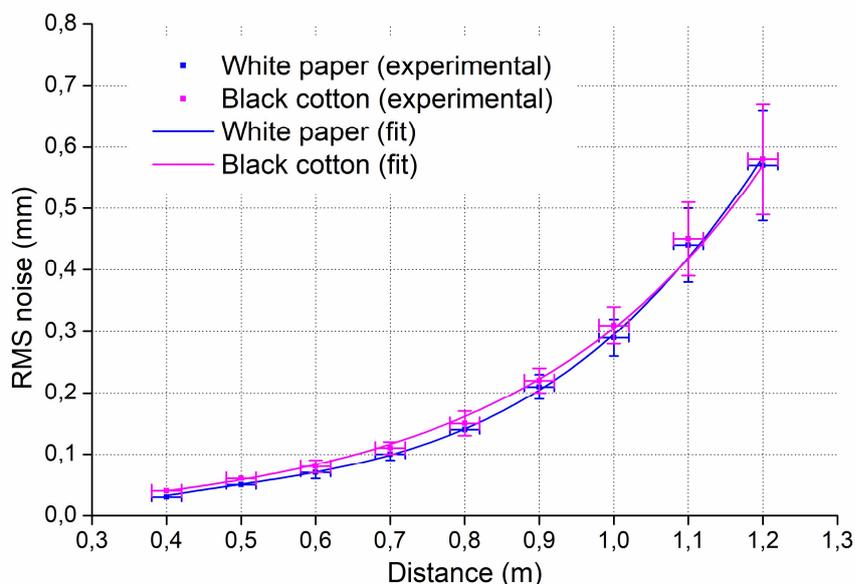


Рисунок 3.14 – Зависимость шума выходного сигнала от расстояния между оптической системой и отражающей поверхностью

Шум входного сигнала (N_{RMS}) был определен по формуле (3.5):

$$N_{RMS}(D) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (U_i - U_m)^2}{n}} \quad (3.5)$$

где U_i – мгновенное значение выходного сигнала, U_m – среднее значение выходного сигнала, n – количество мгновенных значений, которое было использовано для расчета среднего значения. Шум выходного сигнала в

диапазоне расстояний от 0,4 до 1,2 м увеличивался с 0,03 мм до $0,6 \pm 0,1$ мм (Рис. 3.14).

Величина соотношения сигнал-шум (SNR) для оптической системы была определена по формуле (3.6):

$$SNR(D) = 20 \log_{10} \left(\frac{U_{RMS}(D)}{N_{RMS}(D)} \right) \quad (3.6)$$

Величина SNR количественно показывает качество сигнала дыхания при текущем расстоянии между оптической системой и поверхностью грудной клетки пациента. Величина SNR (Рис. 3.15) при смещении поверхности в 10 мм в диапазоне расстояний 0,4-1,2 м составила 40-15 дБ.

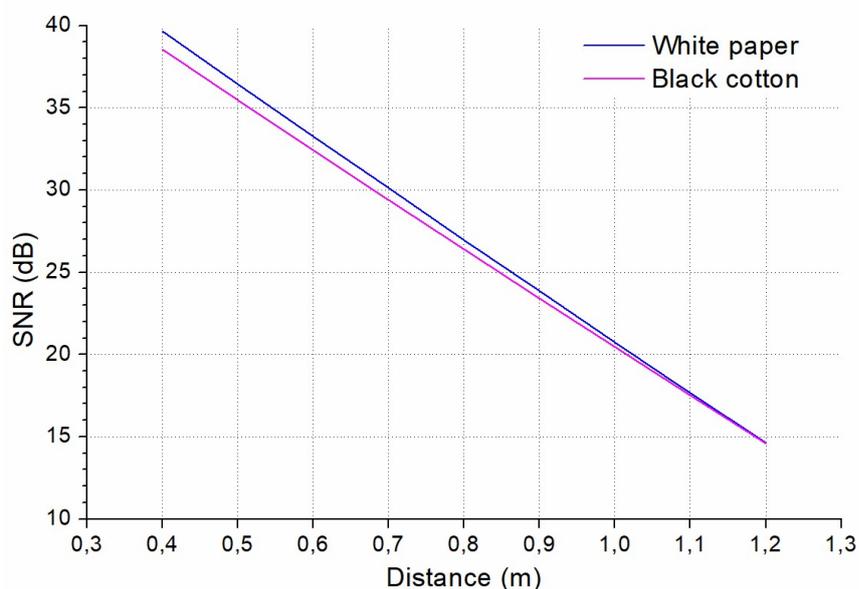


Рисунок 3.15 – Зависимость соотношения сигнал-шум от расстояния до отражающей поверхности

Величина абсолютной нелинейности выходного сигнала (ANL) была определена по формуле (3.7):

$$ANL = \left| \frac{U_{lin} - U_{exp}}{S(D)} \right| \quad (3.7)$$

где U_{lin} – значение сигнала в случае линеаризованной характеристики, U_{exp} – значение сигнала в случае экспериментальной характеристики. Величина ANL количественно показывает отклонение реальной передаточной характеристики датчика от линейной. Нелинейность ANL_{RMS} была

максимальной при наименьшем рабочем расстоянии 0,4 м и составила $0,09 \pm 0,02$ мм (среднее \pm стандартное отклонение) (Рис. 3.16).

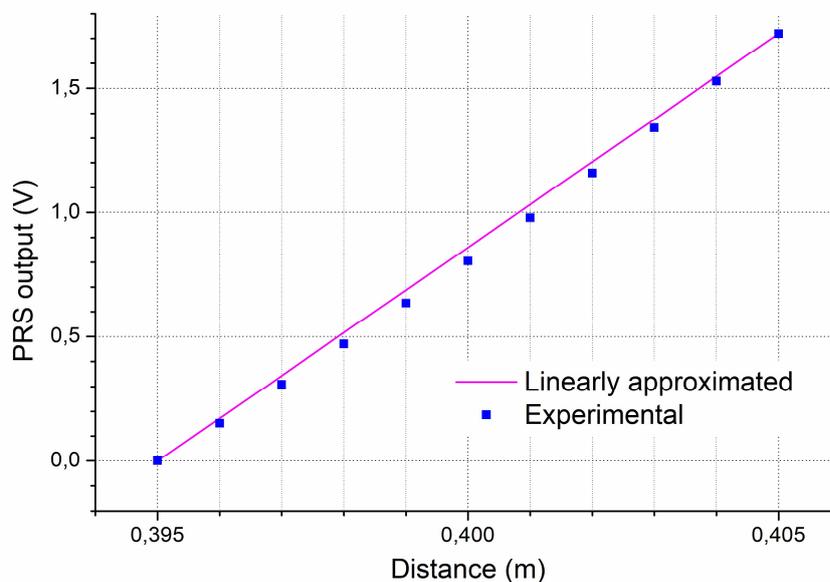


Рисунок 3.16 – Передаточная характеристика оптической системы при рабочем расстоянии 0,4 м

Величина временной задержки, вносимой системой между актуальным движением и изменением выходного сигнала (τ) была определена по формуле (3.8):

$$\tau = t_2 - t_1 \quad (3.8)$$

где t_1 – момент времени, в который произошло изменение положения поверхности грудной клетки в пространстве, t_2 – момент времени, в которой произошло соответствующее изменение выходного сигнала датчика. Величина τ количественно показывает скорость реакции (Рис. 3.17) оптической системы мониторинга на изменение положения отражающей поверхности и определяет ее временное разрешение. Временная задержка между актуальным движением поверхности и изменением выходного сигнала составила $1,2 \pm 0,2$ мс. Также были получены сигналы дыхания на добровольце при различных расстояниях между оптической системой и грудной клеткой (Рис. 3.18).

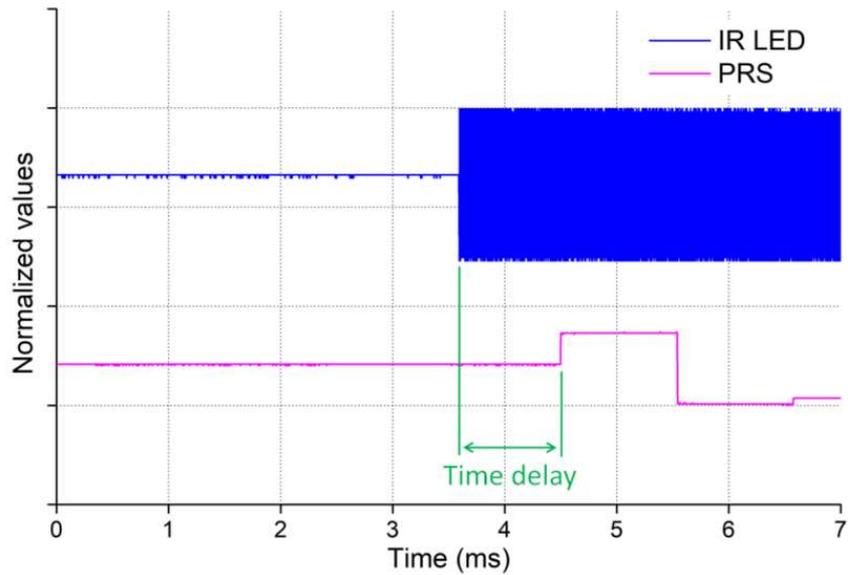


Рисунок 3.17 – Принцип измерения временной задержки, вносимой оптической системой

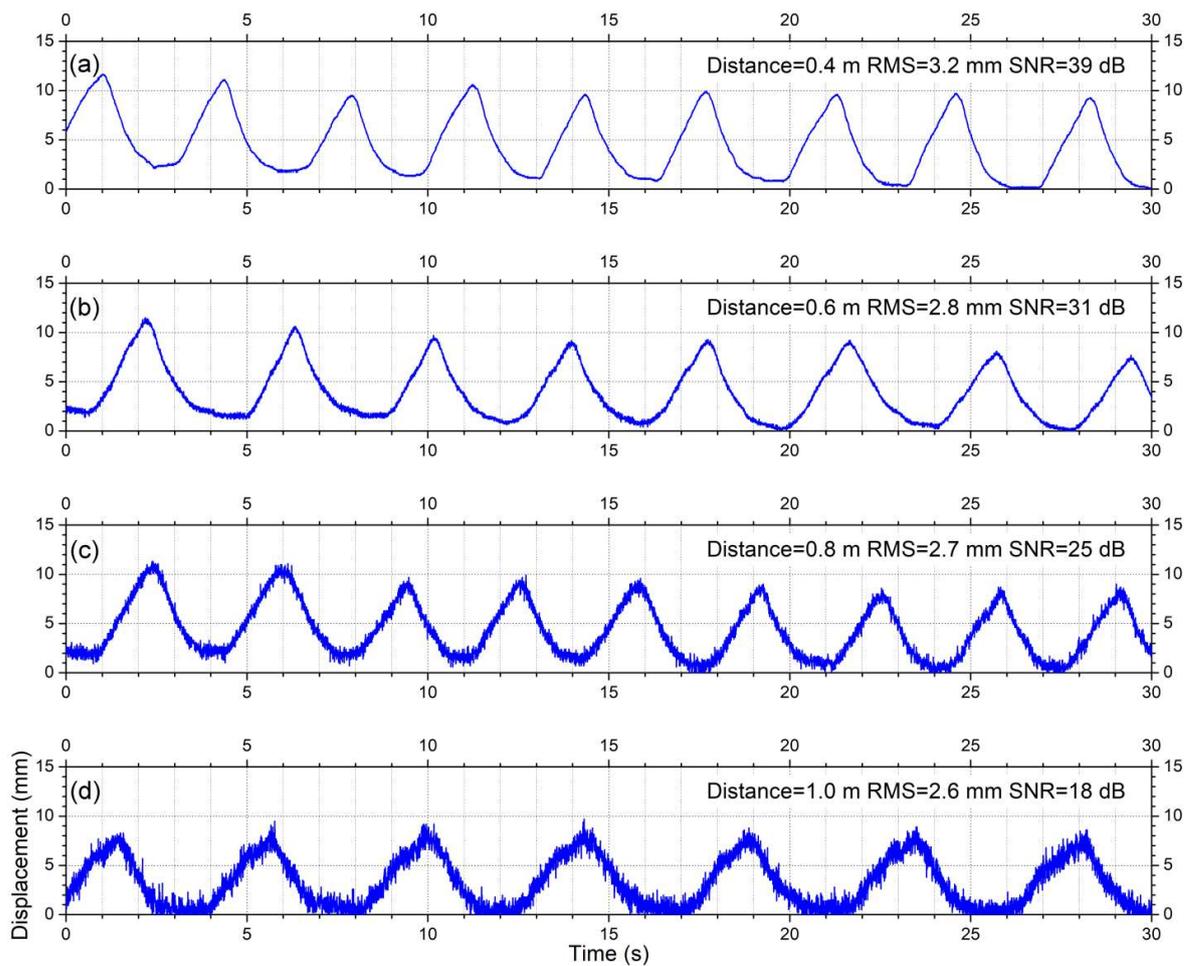


Рисунок 3.18 – Графики сигналов дыхания, полученные с помощью оптической системы при различных расстояниях



Рисунок 3.19 – Процесс мониторинга дыхания добровольца с помощью оптической системы

3.3. Система биоимпедансного мониторинга

Биоимпедансный мониторинг основан на измерении в реальном времени биоимпеданса – электрического импеданса биологического объекта, который в данном случае измерялся в области грудной клетки пациента (Рис. 2.20). В настоящее время не существует подобных биоимпедансных коммерческих или экспериментальных систем, которые используются в лучевой терапии. Данный метод отслеживания можно считать недооценённым. Потенциально он может обеспечить более высокую точность отслеживания фазы движения опухоли по сравнению с широко распространёнными оптическими системами, поскольку изменение биоимпеданса при дыхании ассоциировано с движением внутренних органов, а не с движением поверхности грудной клетки [99]. При вдохе происходит заполнение легких воздухом, из-за чего происходит их расширение и смещение прилегающих органов, поэтому увеличивается длина токопроводящих путей между измерительными электродами, что приводит к увеличению биоимпеданса. Соотношение между биоимпедансом и степенью

заполнения легких воздухом может быть приблизительно описано линейной функцией [100]. Поскольку движение опухоли происходит из-за вентиляции воздуха в легких и смещения других органов, то изменение биоимпеданса может также коррелировать с движением опухоли.

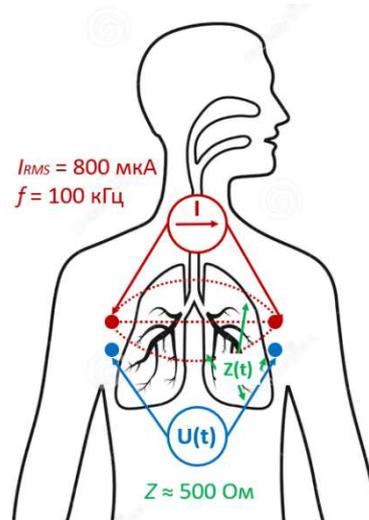


Рисунок 3.20 – Принцип измерения биоимпеданса грудной клетки. I – источник переменного тока, $U(t)$ – изменение разности потенциалов во времени, которые пропорциональны изменению импеданса $Z(t)$

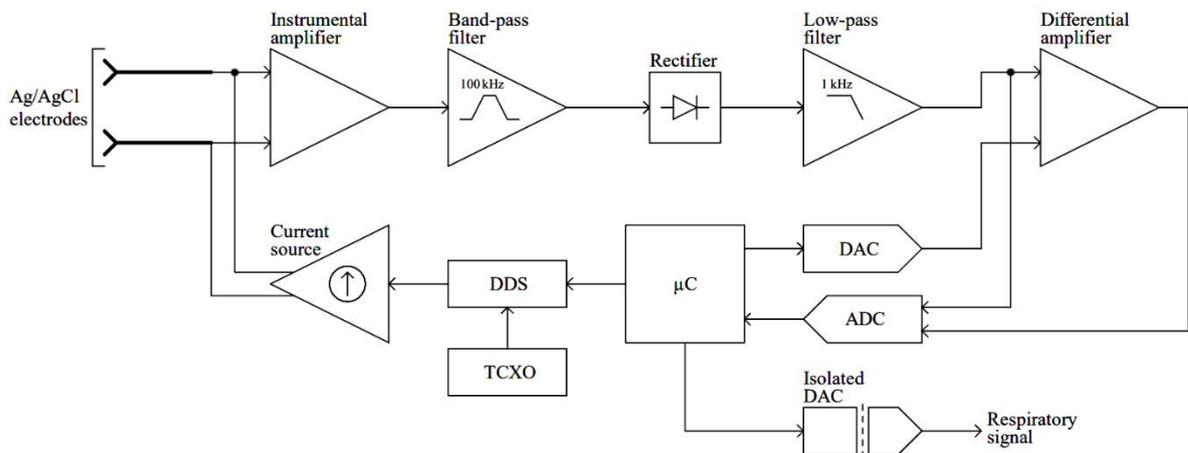


Рисунок 3.21 – Принципиальная схема разработанной биоимпедансной системы мониторинга

Принцип работы биоимпедансной системы показан на схеме, представленной на рисунке 3.21. Источник тока вырабатывает переменный ток со среднеквадратичным значением 800 мкА и частотой 100 кГц. Ток подается в грудную клетку пациента через Ag/AgCl-электроды. Амплитуда и частота вводимого тока задаются прямым цифровым синтезатором (DDS),

тактируемым кристаллическим генератором с температурной компенсацией (ТСХО). Микроконтроллер (μC) управляет синтезатором через последовательный периферийный интерфейс (SPI). Разность потенциалов между электродами, создаваемая инжектируемым током, усиливается инструментальным усилителем с высокоомными входами. Затем сигнал проходит через полосовой фильтр с центральной частотой 100 кГц и выпрямляется. Выпрямленный сигнал фильтруется фильтром нижних частот 4-го порядка с частотой среза 1 кГц. Отфильтрованный сигнал подается на первый вход дифференциального усилителя. На второй вход дифференциального усилителя подается постоянное напряжение, формируемое цифро-аналоговым преобразователем (ЦАП). Аналого-цифровой преобразователь (АЦП) оцифровывает выход дифференциального усилителя с частотой дискретизации 1 кГц. АЦП также оцифровывает первый вход дифференциального усилителя для автоматической установки необходимого смещения дифференциального усилителя. Выходной сигнал с дифференциального усилителя обрабатывается микроконтроллером. На выходе респираторного сигнала через изолированный цифро-аналоговый преобразователь формируется напряжение в диапазоне от 0 до 3 В. Обмен данными между микроконтроллером и АЦП/ЦАП осуществляется по интерфейсу SPI. Кроме того, питание БРС осуществляется от встроенного аккумулятора (на рис. 3.21 не показан), что обеспечивает электробезопасность пациента и минимизирует внутренние шумы и электромагнитные помехи, которые могут воздействовать на чувствительные аналоговые схемы.

Для биоимпедансной системы также были выполнены измерения его физических характеристик. Соотношение сигнал-шум (SNR) сигнала дыхания был определен по формуле (3.9):

$$SNR = \frac{U_{RMS}}{N_{RMS}} \quad (3.9)$$

где U_{RMS} – среднеквадратичное значение сигнала дыхания, N_{RMS} – среднеквадратичное значение сигнала шума. Среднеквадратичное значение сигнала дыхания было рассчитано по формуле (3.10):

$$U_{RMS} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (U_i - U_m)^2}{n}} \quad (3.10)$$

где U_i – мгновенное значение выходного сигнала, U_m – среднее значение выходного сигнала, n – количество мгновенных значений, которое было использовано для расчета среднего значения.

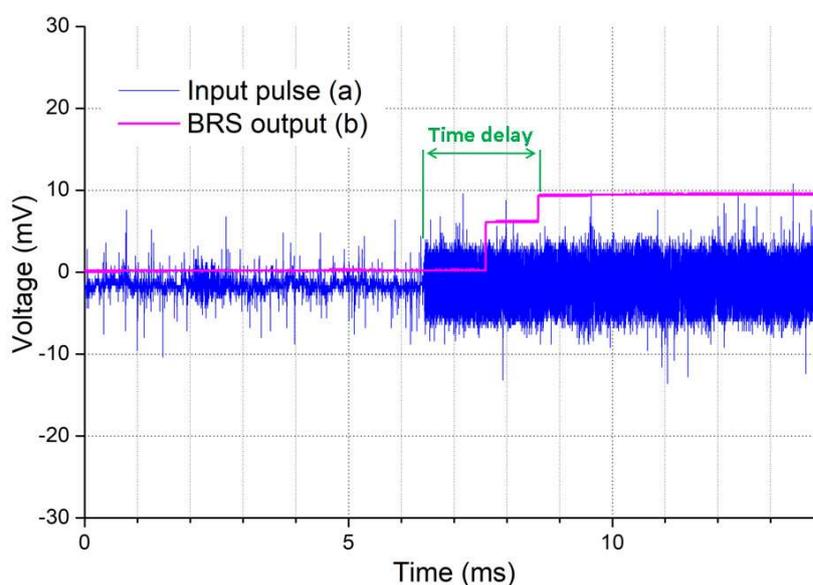


Рисунок 3.22 – Принцип измерения временной задержки, вносимой биоимпедансной системой

Шум выходного сигнала разработанной биоимпедансной системы составил $0,15 \pm 0,03$ Ом (среднее \pm стандартное отклонение) и 0,4 Ом (диапазон). Временная задержка, вносимая между актуальным изменением биоимпеданса и изменением выходного сигнала, составила $2,1 \pm 0,3$ мс. В наихудшем случае величина SNR сигнала дыхания, полученного на добровольце, составила $9,6 \pm 0,2$, а характерное изменение биоимпеданса грудной клетки при дыхании составило 1,4 Ом (среднеквадратичное значение).

Для измерения временной задержки (Рис. 3.22) между фактическим изменением импеданса и сигналом дыхания на электроды датчика подавался прямоугольный импульс напряжения (а), генерируемый генератором сигналов

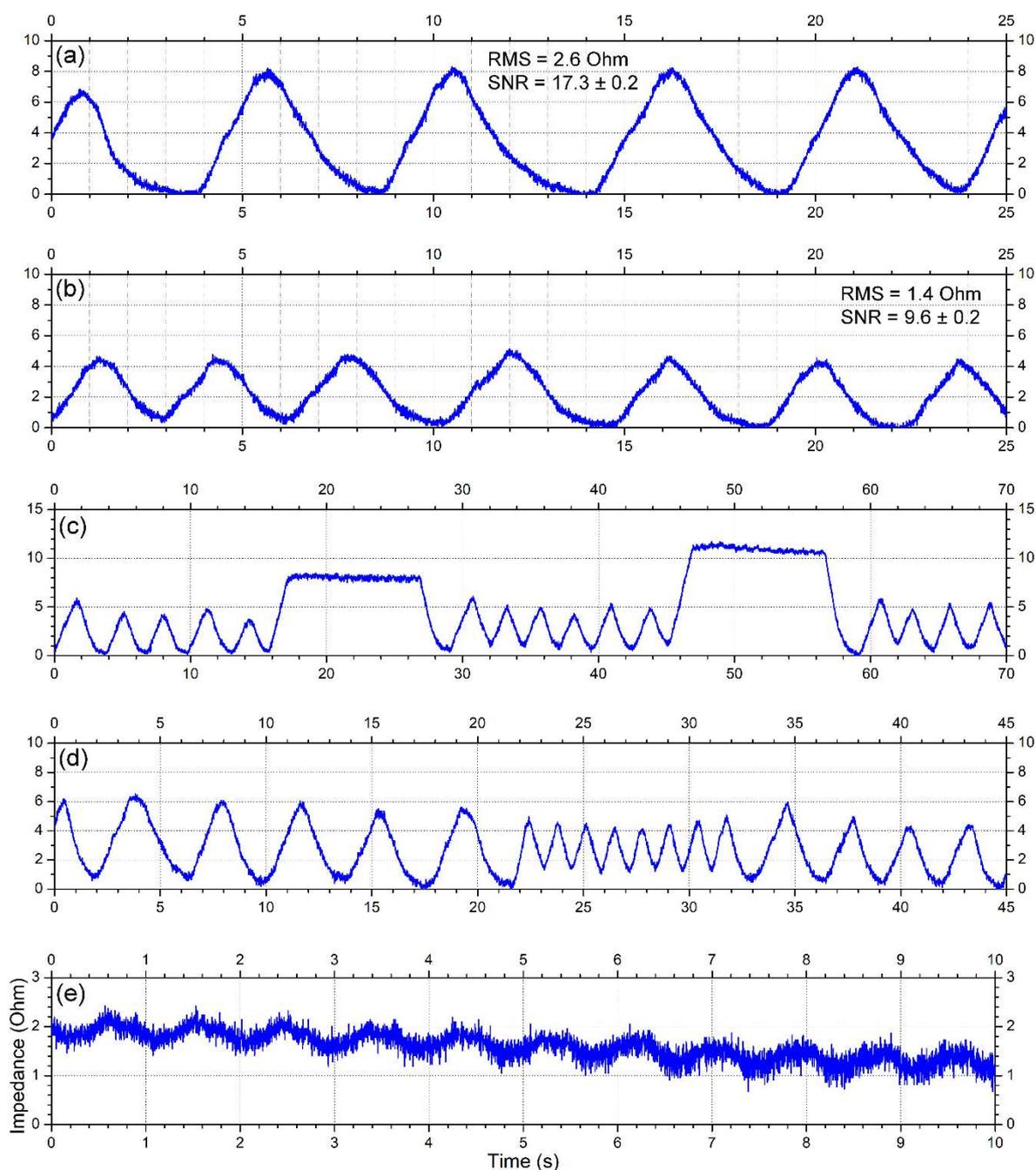


Рисунок 3.23 – Графики сигналов дыхания, полученные с помощью биоимпедансной системы на добровольце: (а) брюшное дыхание, (б) грудное дыхание, (с) дыхание с задержками, (д) дыхание с нерегулярностями, (е) сердцебиение

Импульс имел амплитудную модуляцию с несущей частотой 100 кГц, частотой повторения 1 Гц и пиковым значением 10 мВ. Этот сигнал имитировал изменение разности потенциалов на входе системы, возникающее при изменении импеданса тела. Временная задержка рассчитывалась путем

измерения разницы во времени между нарастанием импульса напряжения (а) и выходным сигналом (б) с помощью цифрового осциллографа.

Температурный дрейф инжектируемого тока, его частоты и выходного сигнала измерялся в течение 30 минут после включения питания при короткозамкнутых входных щупах при температуре окружающей среды 27°C. Температурный дрейф выходного сигнала составил 0,23 Ом за 30 минут. Сигналы дыхания и сердцебиения были получены с помощью данной системы на добровольце и показаны на рисунке 3.23.

3.4. Программное обеспечение для анализа распределений дозы

Для анализа дозовых распределений было разработано программное обеспечение (Рис. 3.24) в среде LabWindows CVI на языке ANSI C.

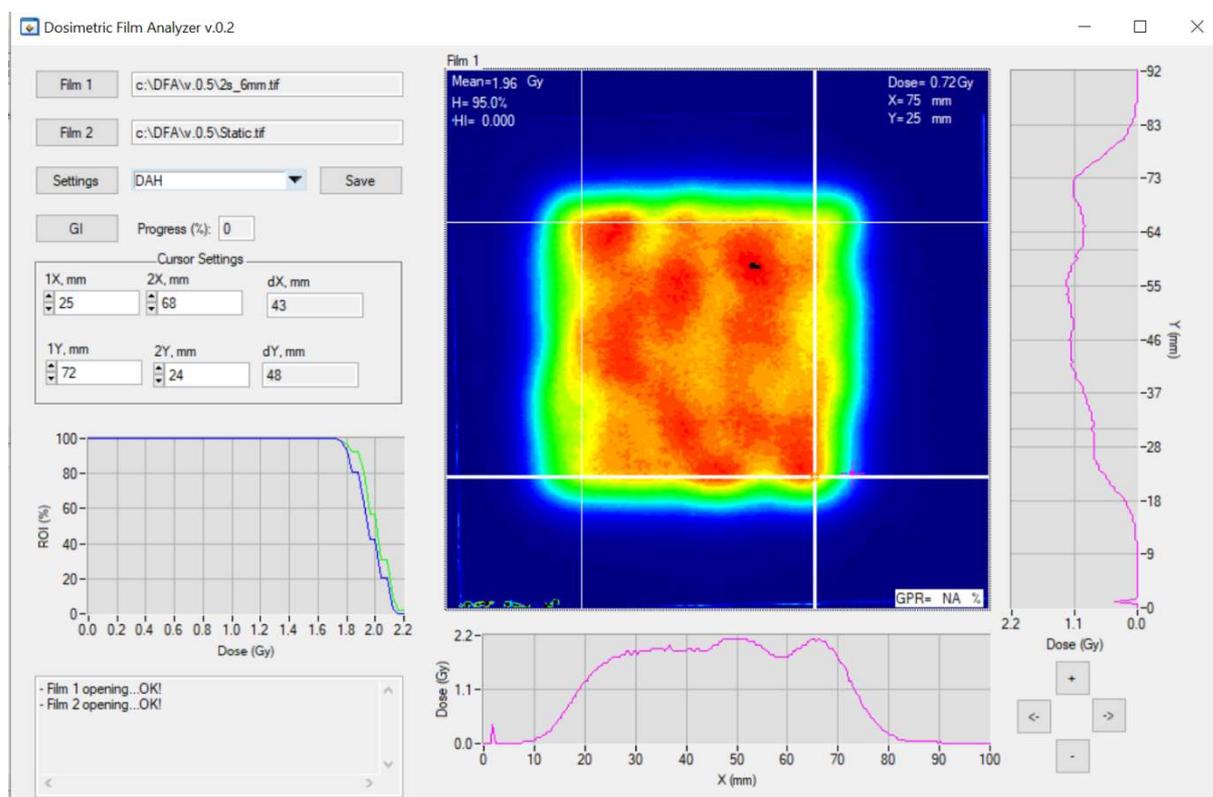


Рисунок 3.24 – Внешний вид окна разработанного программного обеспечения для анализа характеристик дозовых распределений

Для пересчета изображения отсканированной пленки в дозовое распределение сначала производится пересчет цветового значения пикселя (PV_{ij}) с координатами ($i; j$) в оптическую плотность (OD_{ij}) по формуле (3.11):

$$OD_{ij} = \log_{10} \left(\frac{PV_0}{PV_{ij}} \right) \quad (3.11)$$

где i – номер строки, j – номер столбца, PV_0 – усредненное цветовое значение пикселей необлученной пленки. Затем производится пересчет оптической плотности пикселя OD_{ij} в дозу D_{ij} производится по формуле (3.12) с учетом калибровки:

$$D_{ij}(OD_{ij}) = 79,75902 \cdot OD_{ij}^3 - 7,95479 \cdot OD_{ij}^2 + 6,79399 \cdot OD_{ij} - 0,04996 \quad (3.12)$$

Средняя доза D_m и однородность дозы H на участке дозового распределения рассчитывалась по формулам (3.13) и (3.14), соответственно:

$$D_m = \frac{\sum_{i=i_1, j=j_1}^{i_2, j_2} D_{ij}}{(i_2 - i_1)(j_2 - j_1)} \quad (3.13)$$

$$H = 100\% - \frac{\sqrt{\frac{\sum_{i=i_1, j=j_1}^{i_2, j_2} (D_{ij} - D_m)^2}{(i_2 - i_1)(j_2 - j_1)}}}{D_m} \cdot 100\% \quad (3.14)$$

где i_1, i_2, j_1, j_2 – номера строк и столбцов, ограничивающих область интереса. Неопределенность значений дозы оценивается по формуле (3.15):

$$\delta D = \sqrt{(\delta D_{ran})^2 + (\delta D_{cal})^2 + (\delta D_{noise})^2} \quad (3.15)$$

где δD_{ran} – случайная ошибка, δD_{cal} – ошибка калибровки, δD_{noise} – шум изображения пленки. Разработанное программное обеспечение также имеет возможность выполнять расчет гамма-индекса при сравнении двух дозовых распределений: запланированного и измеренного в мишени. При анализе дозовых распределений три области интереса (ROI1, ROI2 и ROI3) выбирались с помощью курсоров, как показано на рисунке 3.25.

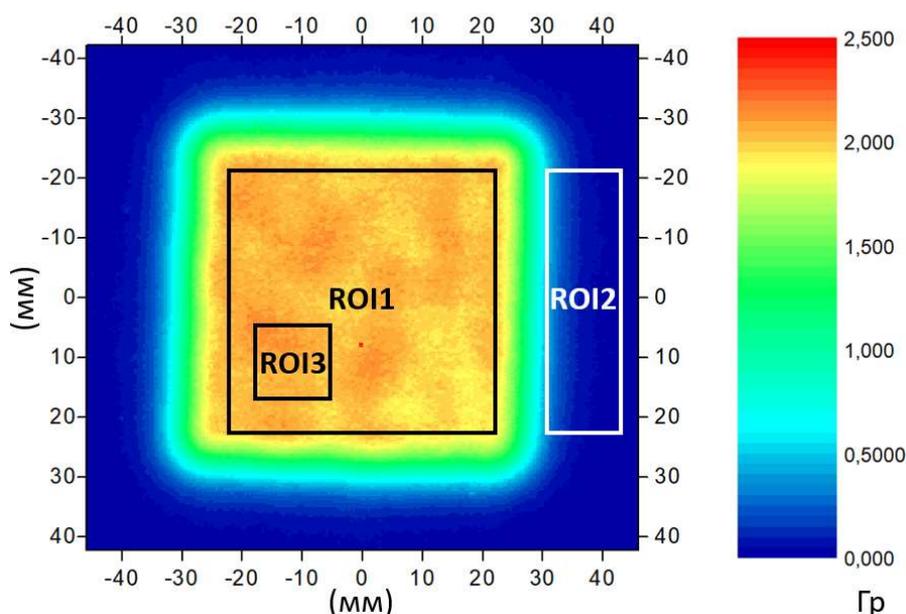


Рисунок 3.25 – Выбор трех областей интереса, которые использовались для расчетов дозиметрических характеристик

3.5. Зависимость однородности дозы от параметров движения

С помощью радиохромных пленок были получены дозовые распределения в неподвижной и движущейся мишени фантома при облучении без применения методов компенсации движения. Были построены цветные кадры распределения дозы в диапазоне доз от 0,0 до 2,5 Гр. Синему цвету соответствует минимальные дозы диапазона, а красному – максимальные. Распределение дозы в неподвижной мишени (Рис. 3.26) имеет ровные границы и равномерное поле.

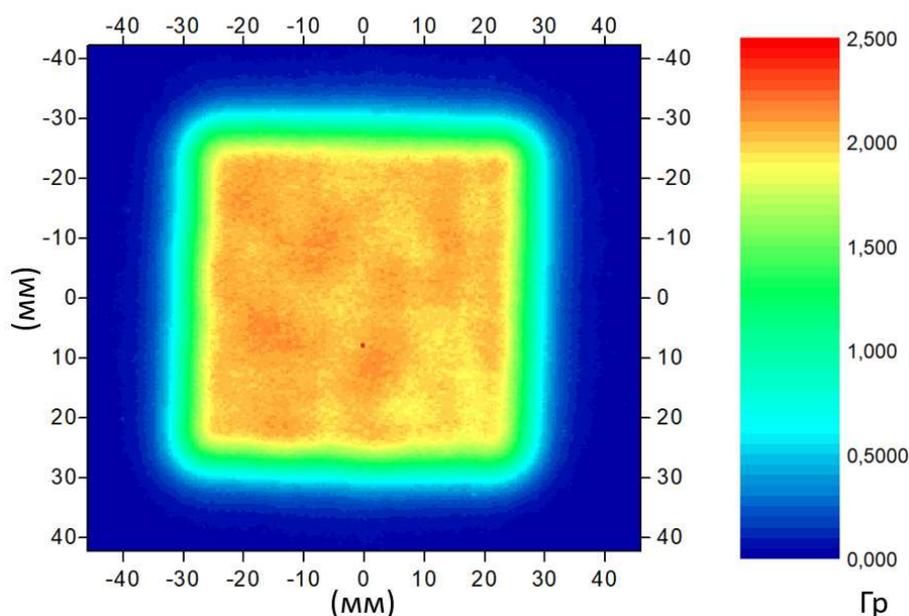


Рисунок 3.26 – Распределение поглощенной дозы в неподвижной мишени

Распределение дозы в движущейся мишени с амплитудой 2 мм (Рис. 3.27) похоже на распределение в неподвижной мишени и не имеет существенных искажений. В противоположность этому, распределения дозы в движущейся мишени с амплитудами 6 мм (Рис. 3.28), 12 мм (Рис. 3.29) и 20 мм (Рис. 3.30) в значительной мере искажены. Наблюдаются ярко выраженные области передозировки и недостаточной дозировки (красные и зеленые области, соответственно), а также размытие дозы вдоль траектории движения, которая показана желтой стрелкой (Рис. 3.27). Визуально искажения увеличиваются по мере увеличения амплитуды движения от 2 до 20 мм. Также наблюдается размытие дозы вдоль траектории движения.

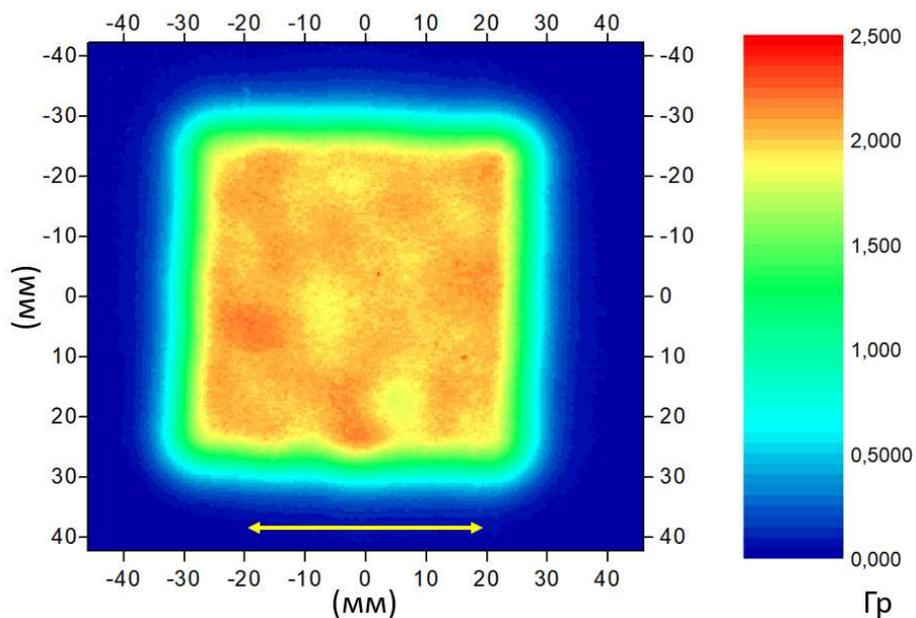


Рисунок 3.27 – Распределение поглощенной дозы в движущейся мишени с амплитудой 2 мм

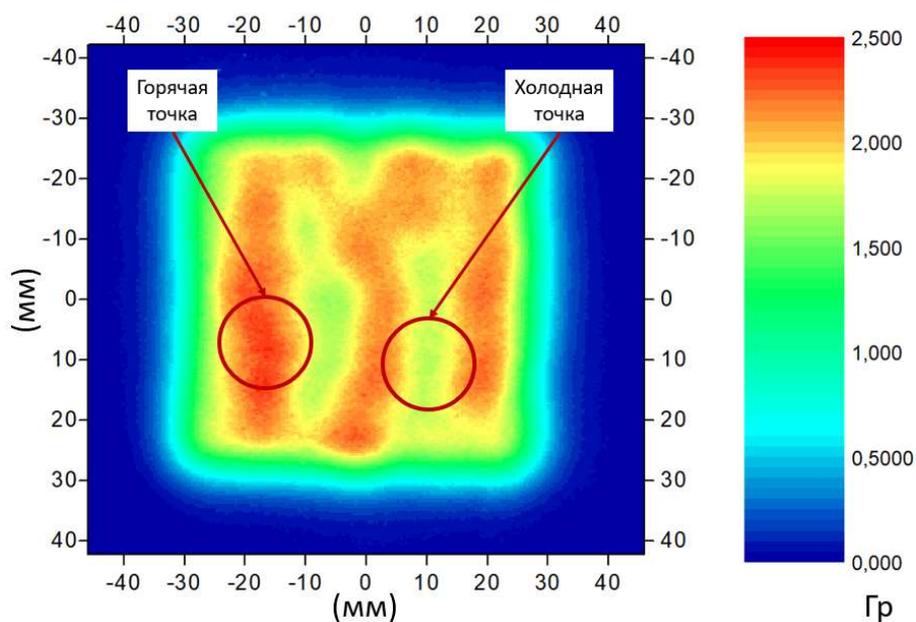


Рисунок 3.28 – Распределение поглощенной дозы в движущейся мишени с амплитудой 6 мм

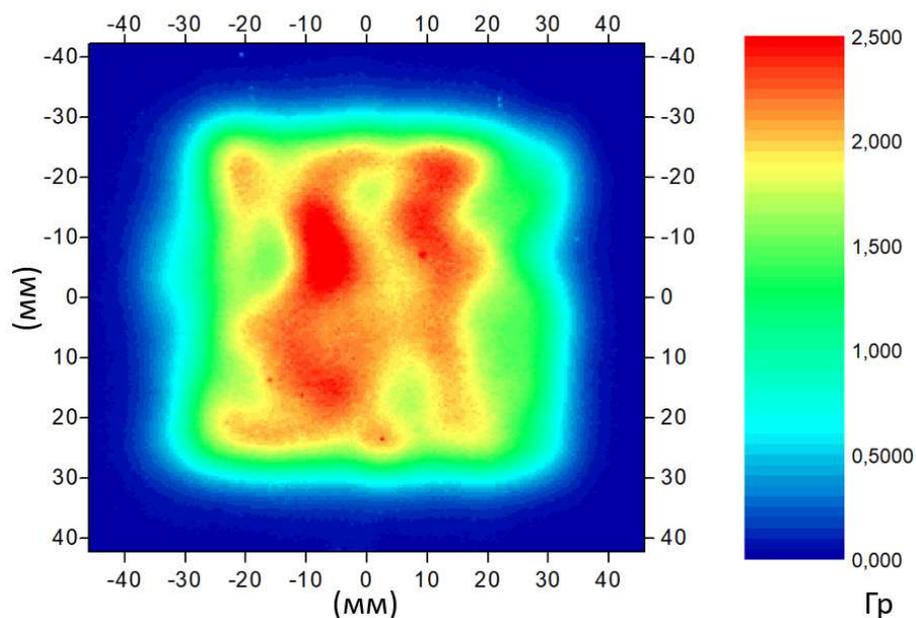


Рисунок 3.29 – Распределение поглощенной дозы в движущейся мишени с амплитудой 12 мм

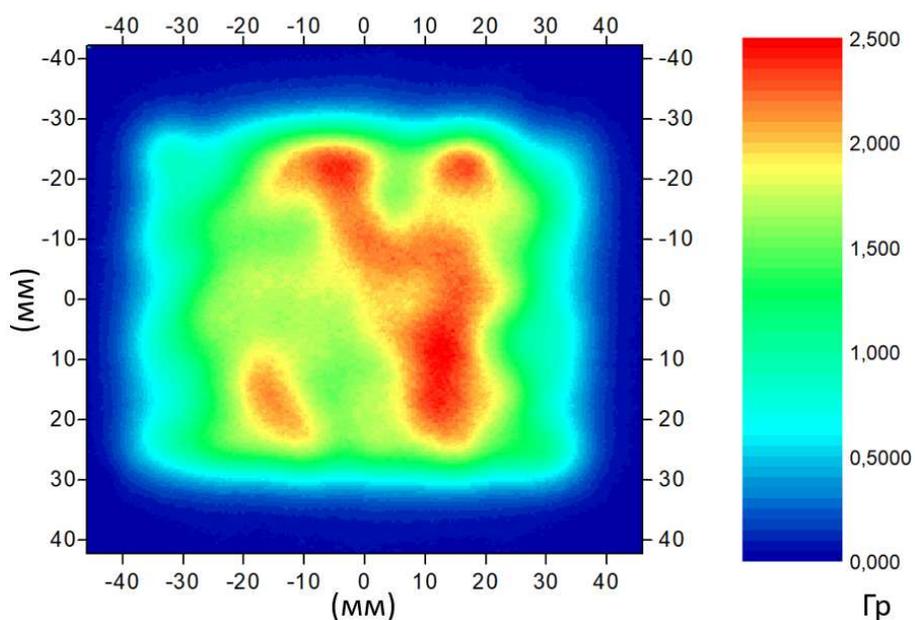


Рисунок 3.30 – Распределение поглощенной дозы в движущейся мишени с амплитудой 20 мм

Искажения из-за движения приводят к снижению однородности поглощенной дозы в движущейся мишени в среднем на $\approx 12\%$ по сравнению с неподвижной мишенью в диапазоне движения до от 0 до 20 мм (Рис. 3.31).

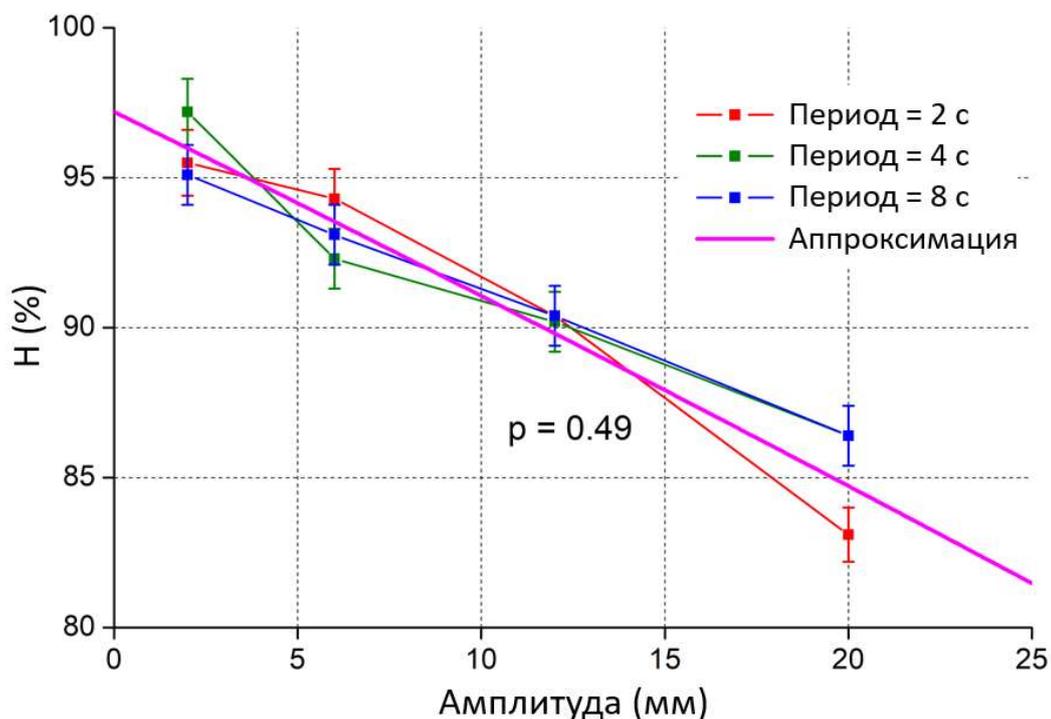


Рисунок 3.31 – Зависимость однородности распределения дозы в движущейся мишени от амплитуды движения

Амплитуда является доминирующим фактором, влияющим на однородность дозы ($p < 0,001$), в то время как вариации периода не привели к статистически значимой разнице в однородности ($p = 0,49$). При постоянных периоде и амплитуде локальная доза в разных сеансах облучения различалась на 14%. Этот эффект может быть обусловлен различиями в начальной фазе облучения, которая в текущем исследовании была случайной в каждом сеансе облучения. Поэтому можно ожидать, что если начальная фаза была одинаковой для каждого сеанса облучения, а амплитуда и период также постоянны, то распределение «горячих» и «холодных» точек будет тоже одинаковым каждый раз и локальная доза не будет меняться.

Варьирование длительности движения в диапазоне 2-8 с не привело к статистически значимой разнице ни в одной из используемых метрик ($p \approx 0,19-0,94$), за исключением дозы в ROI3. Напротив, изменение амплитуды приводило к значимым статистическим различиям в дозе ROI2, однородности и GPR ($p < 0,001$).

Таблица 3.3 – Количественные характеристики дозовых распределений в движущейся мишени

T (с)	A (мм)	D_{ROI1} (Гр)	D_{ROI2} (Гр)	D_{ROI3} (Гр)	H_{ROI1} (%)	GPR (%)
2	2	1.95±0.07	0.19±0.02	1.95±0.07	96.9±0.2	93±2
	6	2.01±0.07	0.25±0.02	2.06±0.08	95.6±0.3	91±3
	12	1.98±0.07	0.40±0.03	2.30±0.09	90.6±0.8	84±5
	20	1.97±0.07	0.57±0.05	2.42±0.09	85.2±1.8	42±10
4	2	2.01±0.07	0.19±0.02	2.02±0.07	97.0±0.2	97±2
	6	1.99±0.07	0.25±0.02	1.79±0.07	92.2±0.3	93±3
	12	2.01±0.07	0.42±0.04	1.97±0.07	90.4±0.8	82±5
	20	1.91±0.07	0.54±0.05	1.62±0.06	88.0±1.8	50±10
8	2	1.98±0.07	0.22±0.02	2.08±0.08	95.7±0.2	95±2
	6	1.96±0.07	0.28±0.02	2.10±0.08	93.2±0.3	86±3
	12	2.02±0.07	0.32±0.03	2.29±0.08	90.6±0.8	83±5
	20	1.92±0.07	0.50±0.04	2.41±0.09	89.0±1.8	61±10

Доза ROI2 увеличивалась примерно в два-три раза при увеличении амплитуды от 2 мм до 20 мм для всех периодов движения из-за эффекта размытия (Табл. 3.3). В то же время существенных различий в дозе ROI1, обусловленных вариацией амплитуды движения мишени, не наблюдалось ($p \approx 0,20$). Для всех случаев доза облучения ROI1 в среднем составила $1,98 \pm 0,08$ Гр. С другой стороны, доза облучения ROI3 существенно различалась как при разных периодах ($p < 0,001$), так и при разных амплитудах ($p \approx 0,04$). Например, даже при постоянных периоде и амплитуде движения мишени (4 с и 12 мм соответственно) доза облучения ROI3 в разных фракциях различалась до 14%. Однородность дозы и GPR снизились в среднем до $\approx 87\%$ и $\approx 50\%$, соответственно, с увеличением амплитуды до 20 мм.

Зависимость однородности дозы от амплитуды хорошо описывается квадратичной моделью вида (3.16):

$$H(A) = 0,00101A^2 - 0,60335A + 97,19582 \quad (3.16)$$

где H – однородность дозы, A – амплитуда движения. Расхождение между экспериментальными данными и аппроксимированными не превышала 3%. Полученный в текущем исследовании экспериментальный результат подтверждает выводы исследования [38]. В этом исследовании с помощью четырехмерного (с учетом движения опухоли) численного моделирования на основе данных компьютерной томографии реальных пациентов с раком легкого было показано, что зависимость однородности дозы от амплитуды хорошо описывается линейно-квадратичной моделью. Несмотря на то, что эксперименте, проведенном в рамках данной диссертационной работы, использовалась упрощенная геометрия по сравнению с анатомией реальных пациентов, квадратичная зависимость была подтверждена.

В работе [15] экспериментально исследовали эффекты движения в зависимости от амплитуды при перпендикулярном движении с использованием радиохромных пленок. Однородность составила $\approx 89\%$ и $\approx 79\%$ при смещении 16 мм и 30 мм, соответственно, в то время как в нашем исследовании однородность составила $\approx 88\%$ и $\approx 80\%$, соответственно, при аналогичном движении. Наш результат очень похож на результат исследования [15], несмотря на разницу в системах доставки пучка (точечное сканирование против растрового), размерах поля облучения ($50 \text{ мм}^2 \times 50 \text{ мм}^2$ против $110 \text{ мм}^2 \times 110 \text{ мм}^2$) и размерах пучка ($\approx 3,5 \text{ мм}$ против $\approx 8 \text{ мм}$). Сходство результатов можно объяснить аналогичной схемой движения и методикой измерения дозы и анализа данных, а также идентичной зависимостью между размером поля и размером пучка (примерно 2). Напротив, наш результат отличается от результатов, полученных в работе [41], в которой экспериментально исследовали эффекты движения с использованием динамического фантома и получили величину гамма-индекса 90,5% для

амплитуды движения 14 мм. В нашем исследовании при той же амплитуде движения гамма-индекс составил $\approx 81\%$. Разница в результатах может быть обусловлена прежде всего различием в размерах используемого пучка. В исследовании [41] поле облучения было примерно таким же, как и у нас, хотя и имело другую форму, но размер пучка был в несколько раз больше, чем в нашей системе доставки пучка ($\approx 11,0$ мм против $\approx 3,5$ мм).

Настоящее исследование имеет определенные ограничения. Для моделирования движения мишени использовались упрощенная геометрия и модели движения. Эффекты движения могут зависеть от расположения опухоли, однако использованный водный фантом не позволяет моделировать различные расположения мишени, в отличие от антропоморфных фантомов [42], геометрия которых аналогична геометрии реального пациента. Кроме того, движения были регулярными, в то время как паттерны дыхания реальных пациентов часто характеризуются нерегулярностью по периоду и амплитуде. Это обстоятельство может повлиять на результаты, поскольку небольшие вариации периода могут привести к большим изменениям локальной дозы. Использовался только один объем мишени 125 см^3 , однако реальный размер опухоли варьирует от десятков до сотен см^3 и может влиять на эффекты движения [38]. Взаимосвязь между размером мишени и амплитудой движения может быть также важна для при оценке эффектов движения. В наших измерениях невозможно разделить эффекты «горячих» и «холодных» точек и размытия, поскольку при перпендикулярном движении оба эффекта проявляются одновременно. Поэтому вклад эффекта «горячих» и «холодных» точек оценивался по неоднородности, а эффекта размытия – по увеличению дозы за пределами облучаемого объема. Для отдельного рассмотрения этих эффектов более целесообразным представляется четырехмерное моделирование.

Кроме того, комбинированное влияние всех трех эффектов движения в данной работе не рассматривалось. В рассчитанный план облучения были включены пучки с энергией от 100 МэВ до 133 МэВ, что обеспечивало размер

пучка $\sigma \approx 3,5$ мм. Однако размер σ пучка, выводимый из синхротрона, варьируется в диапазоне 1,9-4,9 мм для диапазона энергий 70-230 МэВ, что может приводить к вариациям степени влияния эффекта движения в зависимости от глубины залегания опухоли. Распределение дозы измерялось только в одном тонком центральном срезе облучаемого объема. В то же время искажения могут быть по всему объему мишени и могут отличаться для разных изоэнергетических срезов. Например, доза в высокоэнергетическом срезе доставляется практически полностью в пике Брэгга за несколько периодов движения. Напротив, доза в низкоэнергетическом срезе суммируется за десятки периодов. Поэтому можно ожидать, что низкоэнергетические срезы менее подвержены эффектам движения, чем высокоэнергетические.

3.6. Синхронизация ускорителя с движением опухоли

Компенсация движения опухоли на клинических установках на основе синхротрона (Рис. 3.32) представляет собой довольно сложную задачу, поскольку процесс ускорения частиц в синхротроне является многоступенчатым. Он начинается с предварительного ускорения в инжекторе, который является линейным высоковольтным ускорителем с перезарядкой. Инжектор формирует пучок с энергией порядка 1 МэВ, который поступает в вакуумную камеру кольца синхротрона через впускной канал. Далее пучок попадает в магнитное поле, которое генерируется 16-ю магнитами основного поля, расположенными вдоль вакуумной камеры и формирующими так называемую магнитную дорожку. Частицы начинают двигаться по приблизительно круговой траектории в вакуумном кольце, многократно проходя ускоряющий промежуток ускоряющей станции и приобретая за каждый проход небольшую порцию энергии. Для того, чтобы пучок удерживался на фиксированной орбите, магнитное поле в кольце должно увеличиваться пропорционально импульсу частицы. Когда частицы достигают заданной энергии ускорения, нарастание магнитного поля прекращается, и оно остается постоянным, чтобы удерживать ускоренные частицы в кольце до того момента, как начнется процесс их вывод.

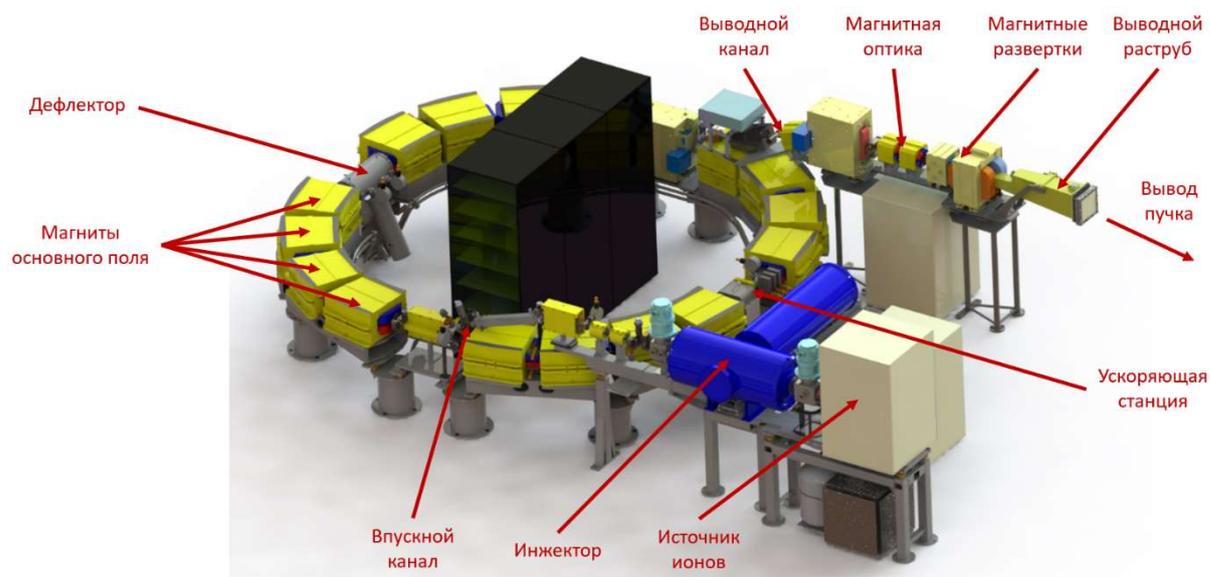


Рисунок 3.32 – Внешний вид протонного синхротрона комплекса протонной терапии «Прометеус» с указанием основных функциональных элементов

Классический подход синхронизации работы ускорителя с движением опухоли представлен на рисунке. Отслеживание движения производится в реальном времени. Выбирается фаза движения опухоли, в которой она наиболее неподвижна, и с помощью алгоритма обработки сигнала движения в этот момент производится формирование импульса разрешения на вывод пучка. Синхротрон является ускорителем импульсного типа и за каждый цикл его работы можно получить ограниченное количество частиц в пучке. Цикл работы синхротрона показан через изменение магнитного поля в кольце, удерживающего частицы в процессе ускорения. В классическом подходе синхротрон ускоряет частицы и удерживает их на орбите, ожидая прихода импульса разрешения на вывод. Как только такой импульс приходит – начинается облучение. При этом возможно 3 ситуации (Рис. 3.33): (а) при которой разрешение пришло раньше, чем произошло ускорение, (в) при которой не хватило ускоренных частиц, чтобы производить облучение на протяжении всего импульса разрешения и (б) при которой облучение происходило на протяжении всего времени разрешения. Данный подход имеет ряд существенных недостатков. Во-первых, при длительном удержании ускоренных частиц на орбите потери интенсивности пучка составляют

примерно 5% в секунду, что приводит к потере около 50% частиц в пучке при удержании в течение 10 секунд (это примерно два цикла дыхания). Во-вторых, облучение может происходить не на протяжении всего разрешенного времени, что удлиняет сеанс лечения из-за ситуаций (а) и (в), в частности. В-третьих, синхротрон большую часть времени находится в процессе удержания частиц на орбите, требующего поддержания постоянного магнитного поля, что приводит к перегреву магнитной системы (особенно на высоких энергиях пучка) и возможной остановке лечения.

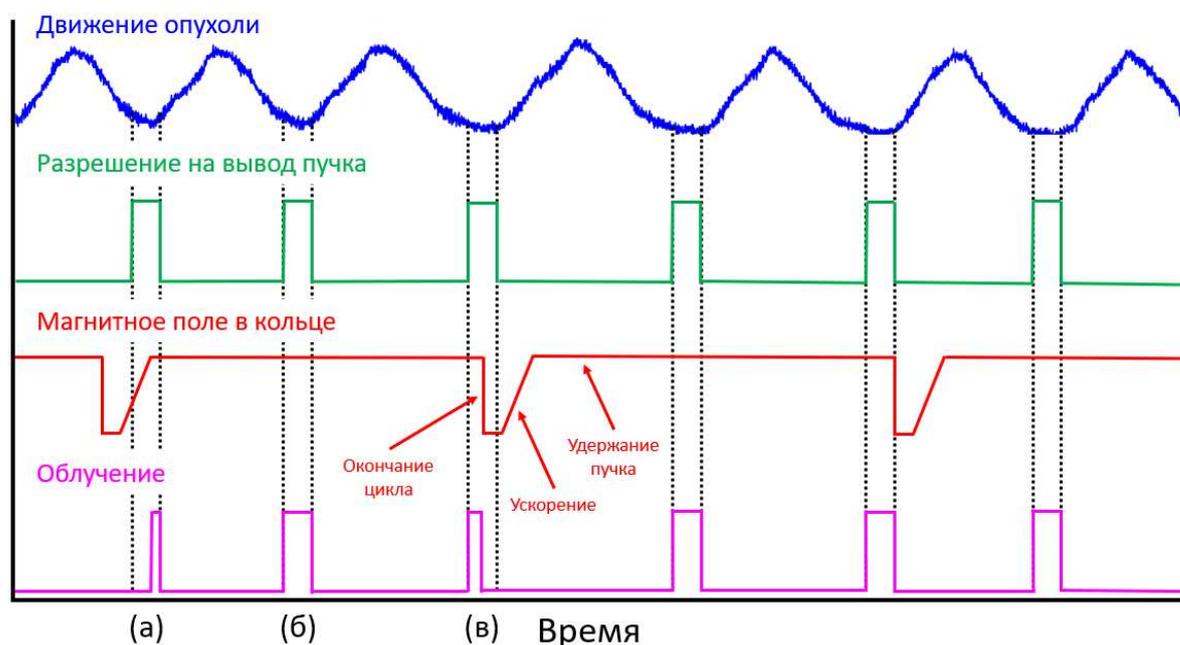


Рисунок 3.33 – Временная диаграмма, показывающая классический режим облучения движущейся опухоли на синхротроне

Новый режим (Рис. 3.34) позволяет преодолеть эти ограничения. Его главное отличие заключается в том, что помимо разрешения на вывод пучка производится управление и его инъекцией в кольцо. При достаточно регулярном цикле движения опухоли возможно предсказать момент, в который необходимо произвести инъекцию, чтобы к предполагаемому моменту разрешения на вывод пучок был уже ускорен и готов к выводу. Новый подход позволяет выводить пучок сразу после его ускорения, причем при каждом импульсе разрешения пучок будет выводиться гарантированного на протяжении всего разрешения.

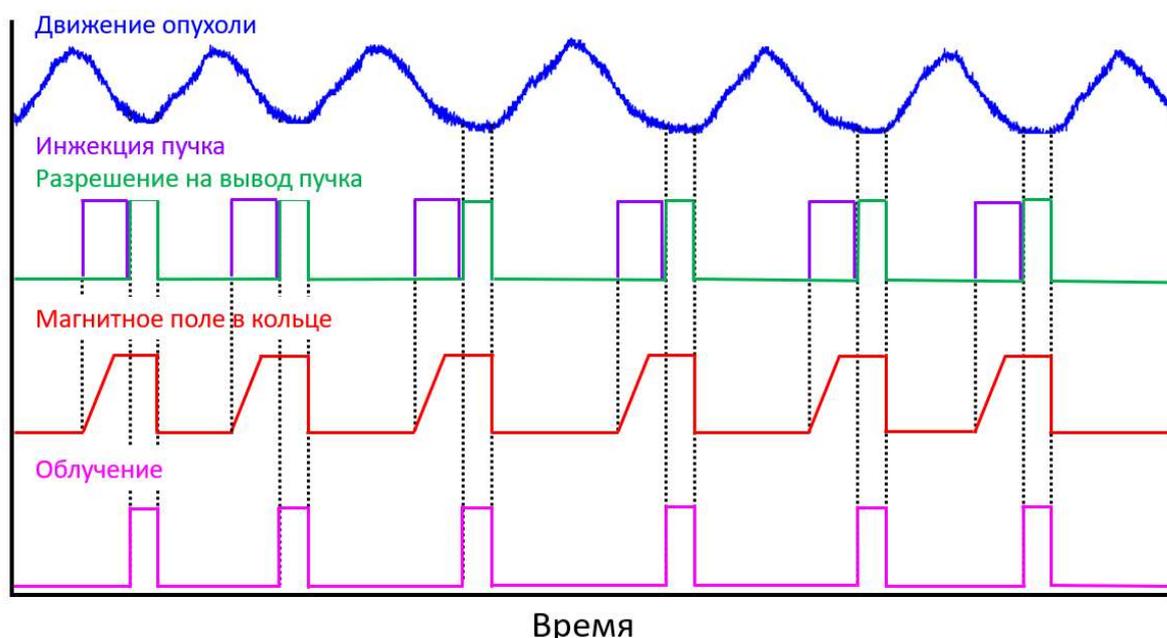


Рисунок 3.34 – Временная диаграмма, показывающая новый режим облучения движущейся опухоли на синхротроне

Кроме того, магнитная система большую часть времени находится в режиме ожидания, удерживая поле инъекции (около 1 кГц), что исключает перегрев системы. Главным параметром, который должен учитываться в ходе применения разработанного метода компенсации, является остаточное смещение опухоли (RM) в пределах окна облучения. Выбор ширины окна облучения должен производиться индивидуально для каждого пациента исходя из характера движения опухоли. Ширина окна должна быть оптимальной: с одной стороны его длительность должна быть как можно больше, чтобы минимизировать время лечения, с другой стороны, остаточное смещение опухоли в пределах окна не должно превышать величину утвержденного критерия амплитуды.

Для формирования запуска инъекции и разрешения на вывод пучка из ускорителя используется алгоритм анализа сигнала движения в реальном времени (Рис. 3.35). Данный алгоритм заключается в обнаружении максимумов сигнала исходя из соотношения (3.17):

$$U_i = U_{max}, \text{ если } \begin{cases} \frac{\Delta U_{i-1}}{\Delta t} > 0 \text{ и } \frac{\Delta U_{i+1}}{\Delta t} < 0 \\ U_i \approx \bar{U}_{max} \pm \Delta U_{max} \\ \frac{\Delta U_i}{\Delta t} \rightarrow 0 \end{cases} \quad (3.17)$$

где U_i – мгновенное значение сигнала, $\frac{\Delta U_i}{\Delta t}$ – производная сигнала, U_{max} – значение максимума сигнала.

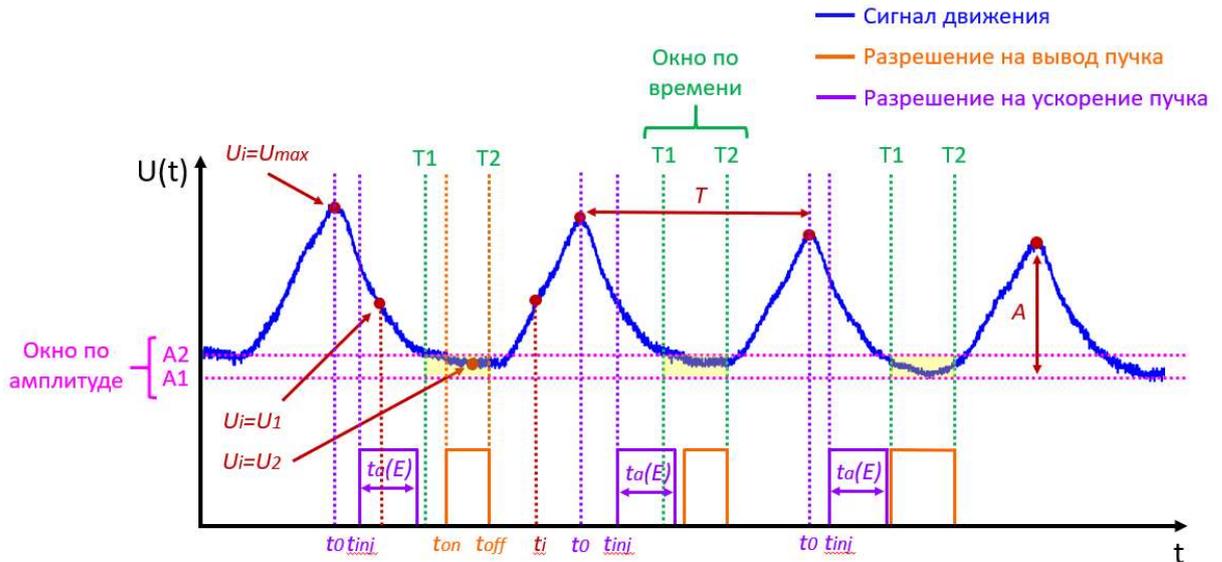


Рисунок 3.35 – Принцип анализа сигнала движения в реальном времени
 Максимумы сигнала используются как опорные значения для вычисления периода T и амплитуды A сигнала, на основании которых затем рассчитывается ширина окна по времени и по амплитуде по формулам (3.18 и 3.19):

$$A1, A2 = \frac{1}{100\%} \cdot \frac{(A_1 + A_2 + \dots + A_n) \cdot G_{A1, A2}}{n} \quad (3.18)$$

$$T1, T2 = \frac{1}{100\%} \cdot \frac{(T_1 + T_2 + \dots + T_n) \cdot G_{T1, T2}}{n} \quad (3.19)$$

где $A1$ и $A2$ – границы окна по амплитуде, $T1$ и $T2$ – границы окна по времени, n – количество измерений периода и амплитуды сигнала, $G_{A1, A2}$ и $G_{T1, T2}$ – коэффициенты, которые задаются на этапе планирования и определяют

границы окон по амплитуде и времени. Также рассчитывается момент времени инъекции t_{inj} частиц в кольцо синхротрона по формуле (3.20):

$$t_{inj} = T1 - t_a(E) \quad (3.20)$$

где $t_a(E)$ – время ускорения частиц до заданной энергии, зависящее от величины этой энергии E . Также в ходе анализа сигнала оцениваются флуктуации амплитуды и периода сигнала по формулам (3.21 и 3.22):

$$T_{SD} = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^n (T_j - \bar{T})^2}{n - 1}} \quad (3.21)$$

$$A_{SD} = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^n (A_j - \bar{A})^2}{n - 1}} \quad (3.22)$$

где \bar{T} – среднее значение периода сигнала, \bar{A} – среднее значение амплитуды сигнала, T_{SD} – стандартное отклонение величины периода сигнала, A_{SD} – стандартное отклонение величины амплитуды сигнала. Формирование импульса разрешения на выпуск пучка производится тогда, когда мгновенное значение сигнала попадает в пересечение окон по времени и амплитуде, выделенное на рисунке 3.35 желтым цветом, и удовлетворяет условию (3.23):

$$t_i = t_{on}, \text{ если } \begin{cases} A1 \leq U_i \leq A2 \\ T1 \leq t_i \leq T2 \end{cases} \quad (3.23)$$

где t_{on} – момент времени вывода пучка. Остановка вывода пучка происходит при выходе мгновенного сигнала за пределы области пересечения окон, когда удовлетворяется условие (3.24):

$$t_i = t_{off}, \text{ если } \begin{cases} U_i \notin [A1; A2] \\ t_i \notin [T1; T2] \end{cases} \quad (3.24)$$

Использование разработанного метода позволяет в полной мере компенсировать эффекты искажения распределения дозы, вызванного движением. Метод позволил получить дозовое распределение (Рис. 3.39, табл. 3.4, 3.5 и 3.6), близкое к дозовому распределению в неподвижной мишени

(Рис. 3.37) и компенсировать эффекты движения (Рис. 3.38). При этом время облучения целевого объема 125 см^3 увеличилось всего лишь на 25% по сравнению с облучением на свободном дыхании (Рис. 3.36). Использование же других распространенных методов, таких как МС и ЗД, увеличивало время облучения более чем на 120%. Таким образом, разработанный метод компенсации движения опухоли является наиболее оптимальным как с точки зрения оптимизации поглощенной дозы, так и с точки зрения минимизации времени облучения.

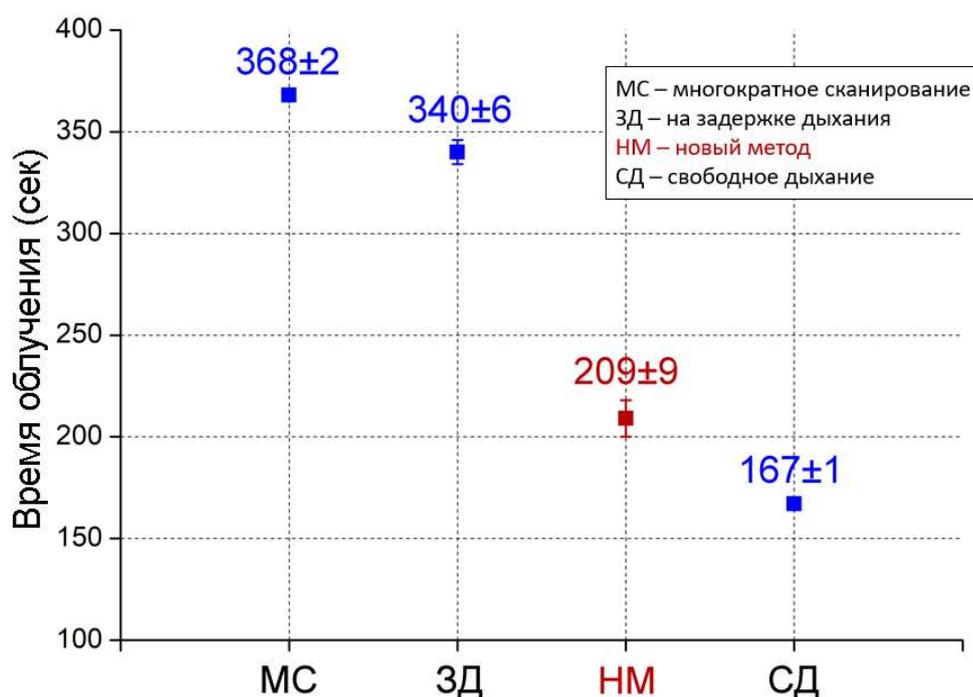


Рисунок 3.36 – Время облучения движущейся мишени с объемом 125 см^3 с различными методами компенсации движения

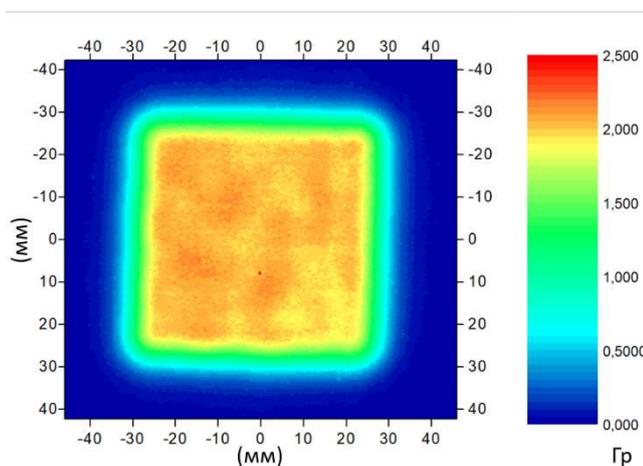


Рисунок 3.37 – Распределение поглощенной дозы в неподвижной мишени

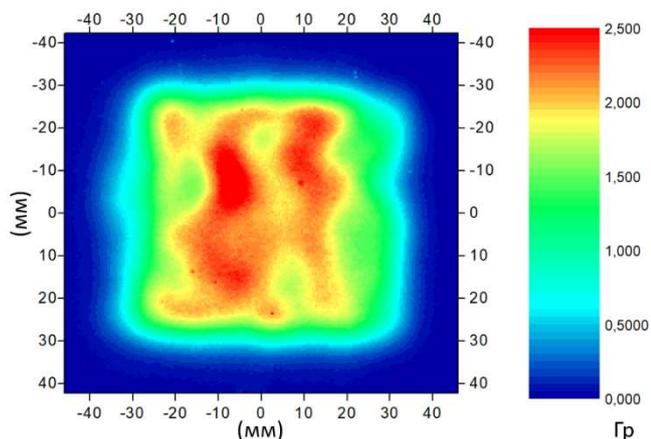


Рисунок 3.38 – Распределение поглощенной дозы в движущейся мишени с амплитудой 12 мм, облученной без применения каких-либо методов компенсации движения

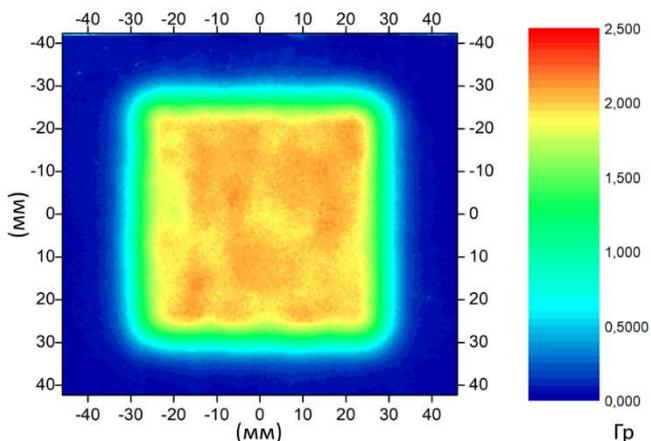


Рисунок 3.39 – Распределение поглощенной дозы в движущейся мишени с амплитудой 12 мм, облученной с применением разработанного метода компенсации движения

Таблица 3.4 – Величины длительности окна облучения и остаточное движение в пределах окна облучения при различной ширине окна разрешения

Ширина окна	Длительность (с)	RM (мм)	
		RMS	Диапазон
A0-A5; T50-T70	0,42±0,04	0,30±0,07	0,5±0,2
A0-A10; T45-T75	0,73±0,04	0,44±0,10	0,8±0,2

A0-A20; T40-T80	1,13±0,04	0,69±0,05	1,3±0,2
A0-A30; T35-T85	1,50±0,04	1,05±0,07	2,0±0,2
A0-A40; T30-T90	1,89±0,03	1,45±0,04	2,5±0,2
A0-A50; T25-T95	2,36±0,08	1,84±0,07	3,1±0,1

Таблица 3.5 – Дозиметрические характеристики распределений дозы и время облучения, полученные при различной ширине окна облучения

Ширина окна	D _{ROI1} (Гр)	D _{ROI2} (Гр)	H (%)	GPR (%)	Время (с)
Неподвижная	2,01±0,06	0,27±0,03	97,5±0,2	NA	155±2
A0-A5; T50-T70	1,96±0,07	0,25±0,02	97,9±0,1	98±2	324±5
A0-A10; T45-T75	1,96±0,06	0,26±0,02	97,7±0,3	97±1	236±5
A0-A20; T40-T80	2,00±0,06	0,32±0,03	97,4±0,3	98±2	209±9
A0-A30; T35-T85	1,95±0,07	0,39±0,03	96,1±0,3	93±2	184±9
A0-A40; T30-T90	1,99±0,07	0,42±0,03	96,9±0,3	91±2	193±9
A0-A50; T25-T95	1,96±0,07	0,48±0,03	96,9±0,3	83±2	203±9

Таблица 3.6 – Дозиметрические характеристики распределений дозы и время облучения, полученные при одной и той же ширине окна облучения, но при различной величине случайных флуктуаций параметров движения

Флуктуации (%)	D _{ROI1} (Гр)	D _{ROI2} (Гр)	H (%)	γ (%)	Время (s)
0	2,00±0,06	0,32±0,03	97,4±0,3	98±2	209±9
5	1,94±0,06	0,29±0,02	97,0±0,3	90±1	203±2
10	1,97±0,06	0,28±0,02	97,3±0,4	95±3	208±7
20	1,96±0,07	0,27±0,02	96,8±0,4	89±2	218±10
30	1,98±0,07	0,28±0,01	96,7±0,1	93±4	238±8

3.7. Критерий применимости метода компенсации движения

Для выработки критерия применимости разработанного метода использовался анализ гамма-индекса. Такой анализ позволяет количественно установить степень соответствия между запланированным и реальным (измеренным) дозовым распределением. Параметр GPR , который показывает в процентном соотношении количество точек $N_{\gamma(\vec{r}_R) \leq 1}$, удовлетворяющих критерию 3%/3мм относительно общего количества точек N дозового распределения, рассчитывался по формуле (3.25 и 3.26):

$$GPR = 100\% \cdot \frac{N_{\gamma(\vec{r}_R) \leq 1}}{N} \geq 95\% \quad (3.25)$$

$$\text{где } \gamma(\vec{r}_R) = \min \left\{ \sqrt{\frac{\Delta r^2(\vec{r}_R, \vec{r}_E)}{\delta r^2} + \frac{\Delta D^2(\vec{r}_R, \vec{r}_E)}{\delta D^2}} \right\} \forall \{\vec{r}_E\} \quad (3.26)$$

где \vec{r}_R – радиус-вектор опорного пикселя, \vec{r}_E – радиус-вектор оцениваемого пикселя, Δr – расстояние между опорным и оцениваемым пикселями, ΔD – разница доз между опорным и оцениваемым пикселем. Критерий 3%/3мм означает, что в пределах радиуса 3 мм вокруг опорной точки существует хотя бы одна точка оцениваемого дозового распределения, доза в которой не отличается от дозы в опорной точке более чем на 3%. Измеренное дозовое распределение в мишени соответствует запланированному, если более 95% всех точек удовлетворяют критерию 3%/3мм, общепринятому в лучевой терапии. Параметр GPR был более 95%, когда амплитуда движения не превышала 4 мм (Рис. 3.40):

$$\text{если } RM \leq 4 \text{ мм, то } GPR \geq 95\%$$

Это означает, что если остаточное смещение опухоли внутри окна облучения составляет менее 4 мм, то полученное дозовое распределение будет соответствовать запланированному. Полученный критерий применимости метода компенсации получился аналогичен критерию, который применяется в госпитале Университета Хоккайдо в Японии [51].

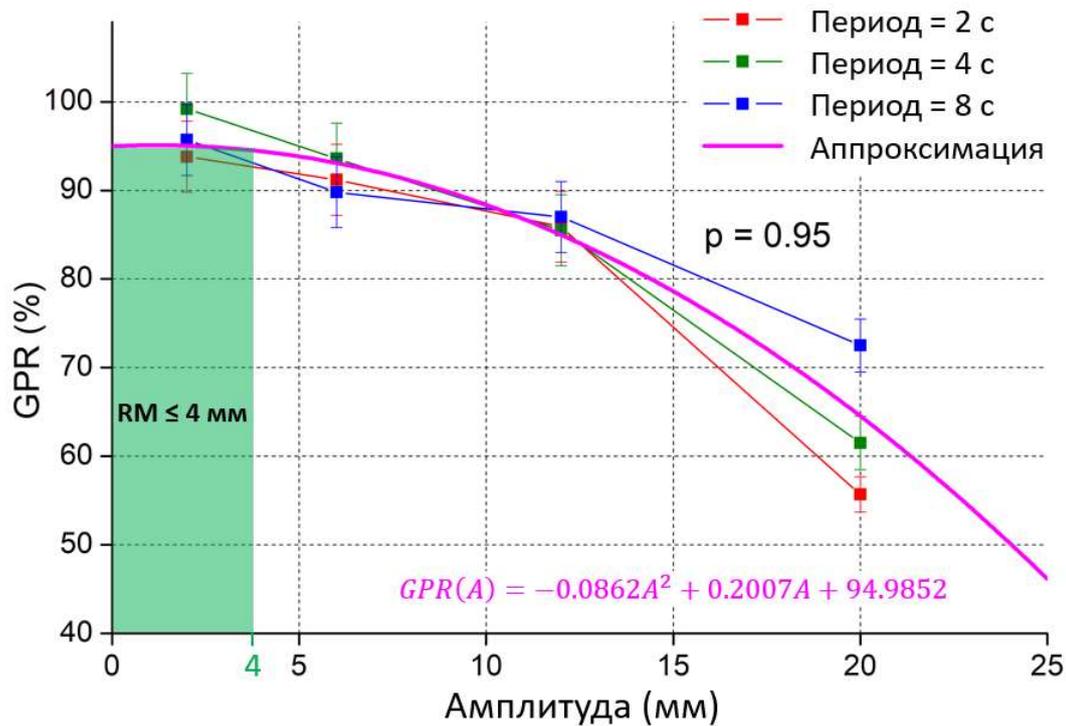


Рисунок 3.40 – Зависимость гамма-индекса (GPR) распределения поглощенной дозы в движущейся мишени от амплитуды движения.

Заключение

Реализована основная цель работы – разработан новый метод компенсации движения опухолей в протонной терапии сканирующим пучком и исследована его эффективность. Метод позволяет повысить эффективность протонной терапии при лечении рака легких, молочной железы и печени.

Результаты работы в настоящее время внедряются в клиническую практику МРНЦ имени А.Ф. Цыба, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия), MGH (Бостон, Массачусетс, США), McLaren Hospital (Флинт, Мичиган, США) и P-Cure Clinical and Research Center (Шилат, Израиль), в которых клинические установки построены на аналогичном протонном синхротроне.

Разработанное автором диссертации измерительное оборудование и программное обеспечение включено в комплекс протонной терапии «Прометеус», который серийно производится на территории Российской Федерации компанией АО ПРОТОМ.

Основные результаты и выводы диссертационной работы:

1. Разработанная модель движения мишени и метод измерения пространственного распределения поглощенной дозы в ней может быть основой для процедуры доклинического контроля качества ПТ движущихся опухолей.
2. Разработаны системы отслеживания в реальном времени движения опухоли, использующие воздействие неионизирующего излучения на пациента и обеспечивающие высокое временное (<2 мс) и пространственное (сигнал/шум >10) разрешение, что повысит точность облучения и улучшит оптимизацию распределения поглощенной дозы.
3. Квадратичная модель была предложена для описания зависимости коэффициента однородности пространственного распределения поглощенной дозы в движущейся мишени от амплитуды ее движения с точностью в пределах 3%.
4. Разработан режим синхронизации процесса инъекции и ускорения частиц в синхротроне с движением опухоли, обеспечивающий оптимизацию распределения поглощенной дозы в движущейся мишени и устойчивый к случайным флуктуациям параметров движения мишени вплоть до 30%.
5. Разработанный метод компенсации движения обеспечивает коэффициент однородности поглощенной дозы $97,4 \pm 0,3\%$ и гамма-индекс $97 \pm 2\%$ в движущейся мишени, что позволит минимизировать воздействие на здоровые ткани и снизить вероятность отдаленных последствий действия ионизирующего излучения. При этом длительность облучения увеличивается всего лишь на 25% по сравнению с другими методами, которые увеличивают ее на 120%.

Список сокращений

ПТ	Протонная терапия
ФТ	Фотонная терапия
4D-КТ	(Англ. Four-dimensional – 4D) Четырехмерная компьютерная томография
КТ	Компьютерная томография
КЛКТ	Конусно-лучевая компьютерная томография
МРТ	Магнитно-резонансная томография
GPR	(Англ. Gamma passing rate) гамма-индекс
SNR	(Англ. Signal-to-noise) соотношение сигнал-шум
RM	(Англ. Residual motion) остаточное движение
ИК	Инфракрасный
СВЧ	Сверхвысокочастотный
УИ	Ультразвуковое излучение
ЗД	Задержка дыхания
МС	Множественное сканирование
СД	Свободное дыхание

Список литературы

1. Bortfeld, T. MO-A-T-6B-01: Proton beam radiotherapy - the state of the art / T. Bortfeld, H. Paganetti, H. Kooy // *Med. Phys.* – 2005. – Vol. 32. – № 6. – P. 2048–2049. – DOI: 10.1118/1.1999671.
2. Furukawa, T. Design study of a raster scanning system for moving target irradiation in heavy-ion radiotherapy / T. Furukawa, T. Inaniwa, S. Sato [et al] // *Med. Phys.* – 2007. – Vol. 34. – № 3. – P. 1085–1097. – DOI: 10.1118/1.2558213.
3. Gillin, M.T. Commissioning of the discrete spot scanning proton beam delivery system at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Proton Therapy Center, Houston / M.T. Gillin, N. Sahoo, M. Bues [et al] // *Med. Phys.* – 2009. – Vol. 37. – № 1. – P. 154–163. – DOI: 10.1118/1.3259742.
4. Nuyts, S. Proton Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Early Clinical Experience and Current Challenges / S. Nuyts, H. Bollen, S.P. Ng [et al] // *Cancers.* – 2022. – Vol. 14. – № 11. – P. 2587. – DOI: 10.3390/cancers14112587.
5. Brooks, E.D. Proton therapy for non-small cell lung cancer: the road ahead / E.D. Brooks, M.S. Ning, V. Verma [et al] // *Transl Lung Cancer Res.* – 2019. – Vol. 8. – № S2. – P. S202-S212. – DOI: 10.21037/tlcr.2019.07.08.
6. Mutter, R.W. Proton Therapy for Breast Cancer: A Consensus Statement From the Particle Therapy Cooperative Group Breast Cancer Subcommittee / R.W. Mutter, J.I. Choi, R.B. Jimenez [et al] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2021. – Vol. 111. – № 2. – P. 337-359. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.05.110.
7. Mondlane, G. Comparative study of the calculated risk of radiation-induced cancer after photon- and proton-beam based radiosurgery of liver metastases / G. Mondlane, M. Gubanski, P.A. Lind [et al] // *Phys Med.* – 2017. – Vol. 42. – P. 263-270. – DOI: 10.1016/j.ejmp.2017.03.019.
8. Chi, A. Comparison of particle beam therapy and stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer: A systematic review

- and hypothesis-generating meta-analysis / A. Chi, H. Chen, S. Wen [et al] // *Radiother. Oncol.* – 2017. – Vol. 123. – № 3. – P. 346-354. – DOI: 10.1016/j.radonc.2017.05.007.
9. Mondal, D. Proton versus Photon Breath-Hold Radiation for Left-Sided Breast Cancer after Breast-Conserving Surgery: A Dosimetric Comparison / D. Mondal, S.R. Jhawar, R. Millevoi [et al] // *Int. J. Part. Ther.* – 2020. – Vol. 7. – № 3. – P. 24-33. – DOI: 10.14338/ijpt-20-00026.1.
 10. Kubiak, T. Particle therapy of moving targets - the strategies for tumour motion monitoring and moving targets irradiation / T. Kubiak // *Br. J. Radiol.* – 2016. – Vol. 89. – № 1066. – P. 20150275. – DOI: 10.1259/bjr.20150275.
 11. Wang, N. Evaluation and comparison of New 4DCT based strategies for proton treatment planning for lung tumors / N. Wang, B. Patyal, A. Ghebremedhin, D. Bush // *Radiat Oncol.* – 2013. – Vol. 8. – № 1. – DOI: 10.1186/1748-717X-8-73.
 12. Thomas, M. A study to investigate the influence of cardiac motion on the robustness of pencil beam scanning proton plans in oesophageal cancer / M. Thomas, G. Defraene, M. Levis [et al] // *Phys Imaging Radiat Oncol.* – 2020. – Vol. 16. – P. 50-53. – DOI: 10.1016/j.phro.2020.09.003.
 13. Smolders, A. Inter- and intrafractional 4D dose accumulation for evaluating NTCP robustness in lung cancer / A. Smolders, A.C. Hengeveld, S. Both [et al] // *Radiother Oncol.* – 2023. – Vol. 182. – P. 109488. – DOI: 10.1016/j.radonc.2023.109488.
 14. Shan, J. Intensity-modulated proton therapy (IMPT) interplay effect evaluation of asymmetric breathing with simultaneous uncertainty considerations in patients with non-small cell lung cancer / J. Shan, Y. Yang, S.E. Schild [et al] // *Med Phys.* – 2020. – Vol. 47. – № 11. – P. 5428-5440. – DOI: 10.1002/mp.14491.
 15. Bert, C. Quantification of interplay effects of scanned particle beams and moving targets / C. Bert, S.O. Grozinger, E. Rietzel // *Phys Med Biol.* – 2008. – Vol. 53. – № 9. – P. 2253-2265. – DOI: 10.1088/0031-9155/53/9/003.

16. Li, H. AAPM Task Group Report 290: Respiratory motion management for particle therapy / H. Li, L. Dong, C. Bert [et al.] // *Med Phys.* – 2022. – Vol. 49. – № 4. – DOI: 10.1002/mp.15470.
17. Engwall, E. Effectiveness of different rescanning techniques for scanned proton radiotherapy in lung cancer patients / E. Engwall, L. Glimelius, E. Hynning // *Phys. Med. Biol.* – 2018. – Vol. 63. – № 9. – P. 095006. – DOI: 10.1088/1361-6560/aabb7b.
18. Aznar, M.C. ESTRO-ACROP guideline: Recommendations on implementation of breath-hold techniques in radiotherapy / M.C. Aznar, P. Carrasco De Fez, S. Corradini [et al.] // *Radiother Oncol.* – 2023. – Vol. 185. – P. 109734. – DOI: 10.1016/j.radonc.2023.109734.
19. Gelover, E. Clinical implementation of respiratory-gated spot-scanning proton therapy: An efficiency analysis of active motion management / E. Gelover, A.J. Deisher, M.G. Herman [et al.] // *Med Phys.* – 2019. – Vol. 20. – № 5. – P. 99-108. – DOI: 10.1002/acm2.12584.
20. Bert, C. Dosimetric precision of an ion beam tracking system / C. Bert, A. Gemmel, N. Saito [et al.] // *Radiat Oncol.* – 2010. – Vol. 5. – № 1. – DOI: 10.1186/1748-717x-5-61.
21. Keall, P.J. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76 / P.J. Keall, G.S. Mageras, J.M. Balter [et al.] // *Med Phys.* – 2006. – Vol. 33. – № 10. – P. 3874-3900. – DOI: 10.1118/1.2349696.
22. Mori, S. Magnitude of Residual Internal Anatomy Motion on Heavy Charged Particle Dose Distribution in Respiratory Gated Lung Therapy / S. Mori, H. Asakura, S. Kandatsu [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2008. – Vol. 71. – № 2. – P. 587-594. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.02.024.
23. Pryanichnikov, A. Some results of the clinical use of the proton therapy complex “Prometheus” / A.A. Pryanichnikov, V.V. Sokunov, A.E. Shemyakov // *Phys Part Nucl Lett.* – 2018. – Vol. 15. – № 7. – P. 981-985. – DOI: 10.1134/S1547477118070592.

24. Borca, V. Dosimetric characterization and use of GAFCHROMIC EBT3 film for IMRT dose verification / V.C. Borca, M. Pasquino, G. Russo [et al] // Journal of Applied Clinical Medical Physics. – 2013. – Vol. 14. – №. 2. – P. 158-171. – DOI: 10.1120/jacmp.v14i2.4111.
25. Hussein, M. Challenges in calculation of the gamma index in radiotherapy - Towards good practice / M. Hussein, C.H. Clark, A. Nisbet // Phys Med. – 2017. – Vol. 36. – P. 1-11. – DOI: 10.1016/j.ejmp.2017.03.001.
26. Boria, A.J. Interplay effect of target motion and pencil-beam scanning in proton therapy for pediatric patients / A.J. Boria, J. Uh, F. Pirlepesov [et al] // Int J Part Ther. – 2018. – Vol. 5. – №. 2. – P. 1-10. – DOI: 10.14338/IJPT-17-00030.1.
27. Leroy, R. Proton Therapy in Children: A Systematic Review of Clinical Effectiveness in 15 Pediatric Cancers / R. Leroy, N. Benahmed, F. Hulstaert [et al] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2016. – Vol. 95. – №. 1. – P. 267-278. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.025.
28. Интернет-ресурс PTCOG <https://ptcog.site/>
29. Chernyaev A.P. Proton Accelerators for Radiation Therapy / A.P. Chernyaev, G.I. Klenov, A.Y. Bushmanov [et al] // Medical Radiology and radiation safety. – 2019. – №. 2. – P. 11-22.
30. Hashimoto, S. Effect of a Device-Free Compressed Shell Fixation Method on Hepatic Respiratory Movement: Analysis for Respiratory Amplitude of the Liver and Internal Motions of a Fiducial Marker / S. Hashimoto, M. Katsurada, R. Muramatsu [et al] // Pract Radiat Oncol. – 2019. – Vol. 9. – №. 2. – P. 149-155. – DOI: 10.1016/j.prro.2018.10.001.
31. Navarro-Martin, A. Comparative analysis of thermoplastic masks versus vacuum cushions in stereotactic body radiotherapy / A. Navarro-Martin, J. Cacicedo, O. Leaman [et al] // Radiat Oncol. – 2015. – №. 10. – P. 176. – DOI: 10.1186/s13014-015-0484-7.
32. Ouyang, Z. Analysis of cardiac motion without respiratory motion for cardiac stereotactic body radiation therapy / Z. Ouyang, P. Schoenhagen, O. Wazni O

- [et al] // J Appl Clin Med Phys. – 2020. – Vol. 21. – №. 10. – P. 48-55. – DOI: 10.1002/acm2.13002.
- 33.Meijers, A. Evaluation of interplay and organ motion effects by means of 4D dose reconstruction and accumulation / A. Meijers, A.C. Knopf, A.P. Crijs [et al] // Radiother Oncol. – 2020. – Vol. 150. – №. 2. – P. 268-274. – DOI: 10.1016/j.radonc.2020.07.055.
- 34.Lee, E. Measurement-based study on characterizing symmetric and asymmetric respiratory motion interplay effect on target dose distribution in the proton pencil beam scanning. / E. Lee, D. Perry, J. Speth [et al] // J Appl Clin Med Phys. – 2020. – Vol. 21. – №. 4. – P. 59-67. – DOI: 10.1002/acm2.12846.
- 35.Kardar, L. Evaluation and mitigation of the interplay effects of intensity modulated proton therapy for lung cancer in a clinical setting / L. Kardar, Y. Li, X Li [et al] // Pract Radiat Oncol. – 2014. – Vol. 4. – №. 6. – P. 259-268. – DOI: 10.1016/j.prro.2014.06.010.
- 36.Dolde, K. 4DMRI-based investigation on the interplay effect for pencil beam scanning proton therapy of pancreatic cancer patients / K. Dolde, Y. Zhang, N. Chaudhri [et al] // Radiat Oncol. – 2019. – Vol. 14. – №. 1. – DOI: 10.1186/s13014-019-1231-2.
- 37.Shirato, H. Speed and amplitude of lung tumor motion precisely detected in four-dimensional setup and in real-time tumor-tracking radiotherapy / H. Shirato, K. Suzuki, G.C. Sharp [et al] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2006. – Vol. 64. – №. 4. – P. 1229-1236. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.11.016.
- 38.Protik, A. The impact of breathing amplitude on dose homogeneity in intensity modulated proton therapy / A. Protik, M. van Herk, M. Witte, J.J. Sonke // Phys Imaging Radiat Oncol. – 2017. – Vol. 3. – P. 11-16. – DOI: 10.1016/j.phro.2017.07.004.
- 39.Lambert, J. Intrafractional motion during proton beam scanning / J. Lambert, N. Suchowerska, D.R. McKenzie, M. Jackson // Phys Med Biol. – 2005. – Vol. 50. – №. 20. – P. 4853-4862. – DOI: 10.1088/0031-9155/50/20/008.

40. Trnkova, P. Clinical implementations of 4D pencil beam scanned particle therapy: Report on the 4D treatment planning workshop 2016 and 2017 / P. Trnková, B. Knäusl, O. Actis [et al] // *Phys Med.* – 2018. – Vol. 54. – P. 121-130. – DOI: 10.1016/j.ejmp.2018.10.002.
41. Grewal, H.S. Dosimetric study of the interplay effect using three-dimensional motion phantom in proton pencil beam scanning treatment of moving thoracic tumours / H.S. Grewal, S. Ahmad S, H. Jin H [et al] // *J Radiother Pract.* – 2023. – Vol. 22. – №. 11. – DOI: 10.1017/s1460396921000479.
42. Colvill, E. Anthropomorphic phantom for deformable lung and liver CT and MR imaging for radiotherapy / E. Colvill, M. Krieger, P. Bosshard [et al] // *Phys Med Biol.* – 2020. – Vol. 65. – №. 7. – P. 07NT02. – DOI: 10.1088/1361-6560/ab7508.
43. Bertholet, J. Real-time intrafraction motion monitoring in external beam radiotherapy / J. Bertholet, A. Knopf, B. Eiben [et al] // *Physics in Medicine and Biology.* – 2019. – Vol. 64. – №. 15. – DOI: 10.1088/1361-6560/ab2ba8.
44. Heinz, C. Technical evaluation of different respiratory monitoring systems used for 4D CT acquisition under free breathing / C. Heinz, M. Reiner, C. Belka [et al] // *J Appl Clin Med Phys.* – 2015. – Vol. 16. – №. 2. – P. 334-349. – DOI: 10.1120/jacmp.v16i2.4917.
45. Li, W.Z. Estimating intrafraction tumor motion during fiducial-based liver stereotactic radiotherapy via an iterative closest point (ICP) algorithm / W.Z. Li, Z.W. Liang, Y. Cao Y [et al] // *Radiat Oncol.* – 2019. – Vol. 14. – №. 1. – P. 185. – DOI: 10.1186/s13014-019-1401-2.
46. Smolders, A. Inter- and intrafractional 4D dose accumulation for evaluating Δ NTCP robustness in lung cancer / A. Smolders, A.C. Hengeveld, S. Both [et al] // *Radiother Oncol.* – 2023. – Vol. 182. – P. 109488. – DOI: 10.1016/j.radonc.2023.109488.
47. Shan, J. Intensity-modulated proton therapy (IMPT) interplay effect evaluation of asymmetric breathing with simultaneous uncertainty considerations in patients with non-small cell lung cancer / J. Shan, Y. Yang,

- S.E. Schild [et al] // *Med Phys.* – 2020. – Vol. 47. – №. 11. – P. 5428-5440. – DOI: 10.1002/mp.14491.
- 48.Reidel, C.A. Experimental comparison of fiducial markers used in proton therapy: Study of different imaging modalities and proton fluence perturbations measured with CMOS pixel sensors / C.A. Reidel, F. Horst, C. Schuy [et al] // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – DOI: 10.3389/fonc.2022.830080.
- 49.Johnson, R.P. Review of medical radiography and tomography with proton beams / R.P. Johnson // *Rep. Prog. Phys.* – 2018. – Vol. 81. – №. 1. – P. 016701. – DOI: 10.1088/1361-6633/aa8b1d.
- 50.Paolani, G. A novel tool for assessing the correlation of internal/external markers during SGRT guided stereotactic ablative radiotherapy treatments / G. Paolani, S. Strolin, M. Santoro [et al] // *Phys Med.* – 2021. – №. 92. – P. 40-51. – DOI: 10.1016/j.ejmp.2021.10.021.
- 51.Park, S. Simultaneous tumor and surrogate motion tracking with dynamic MRI for radiation therapy planning / S. Park, R. Farah, S.M. Shea [et al] // *Phys Med Biol.* – 2018. – Vol. 63. – №. 2. – P. 025015. – DOI: 10.1088/1361-6560/aaa20b.
- 52.Sawant, A. Management of three-dimensional intrafraction motion through real-time DMLC tracking / A. Sawant, R. Venkat, V. Srivastava [et al] // *Med Phys.* – 2008. – Vol. 35. – №. 5. – P. 2050-2061. – DOI: 10.1118/1.2905355.
- 53.Wiersma, R.D. Technical Note: High temporal resolution characterization of gating response time / R.D. Wiersma, B.P. McCabe, A.H. Belcher [et al] // *Med Phys.* – 2016. – Vol. 43. – №. 6. – P. 2802-2806. – DOI: 10.1118/1.4948500.
- 54.Chen, L. Accuracy of real-time respiratory motion tracking and time delay of gating radiotherapy based on optical surface imaging technique / L. Chen, S. Bai, G. Li [et al] // *Radiat Oncol.* – 2020. – Vol. 15. – №. 1. – DOI: 10.1186/s13014-020-01611-6.

55. Bert, C. A phantom evaluation of a stereo-vision surface imaging system for radiotherapy patient setup / C. Bert, K.G. Metheany, K. Doppke, G.T.Y. Chen // *Med Phys.* – 2005. – Vol. 32. – №. 9. – P. 2753-2762. – DOI: 10.1118/1.1984263.
56. Schöffel, P.J. Accuracy of a commercial optical 3D surface imaging system for realignment of patients for radiotherapy of the thorax / P.J. Schöffel, W. Harms, G. Sroka-Perez [et al] // *Phys Med Biol.* – 2007. – Vol. 52. – №. 13. – P. 3949-3963. – DOI: 10.1088/0031-9155/52/13/019.
57. Mizuno, H. Commissioning of a respiratory gating system involving a pressure sensor in carbon-ion scanning radiotherapy / H. Mizuno, O. Saito, M. Tajiri [et al] // *J Appl Clin Med Phys.* – 2019. – Vol. 20. – №. 1. – P. 37-42. – DOI: 10.1002/acm2.12463.
58. Otani Y. A comparison of the respiratory signals acquired by different respiratory monitoring systems used in respiratory gated radiotherapy / Y. Otani, I. Fukuda, N. Tsukamoto [et al] // *Med Phys.* – 2010. – Vol. 37. – №. 12. – P. 6178-6186. – DOI: 10.1118/1.3512798.
59. Fattori, G. Monitoring of breathing motion in image-guided PBS proton therapy: comparative analysis of optical and electromagnetic technologies / G. Fattori, S. Safai, P.F. Carmona [et al] // *Radiat Oncol.* – 2017. – Vol. 12. – №. 1. – P. 63. – DOI: 10.1186/s13014-017-0797.
60. Delombaerde, L. Spirometer-guided breath-hold breast VMAT verified with portal images and surface tracking / L. Delombaerde, S. Petillion, C. Weltens, T. Depuydt // *Radiother Oncol.* – 2021. – Vol. 157. – P. 78-84. – DOI: 10.1016/j.radonc.2021.01.016.
61. Farzaneh, M. Design and construction of a laser-based respiratory gating system for implementation of deep inspiration breathe hold technique in radiotherapy clinics / M. Farzaneh, S. Nasser, M. Momennezhad, R. Salek // *J Med Signals Sens.* – 2018. – Vol. 8. – №. 4. – P. 253-262. – DOI: 10.4103/jmss.JMSS_35_18.

62. Oh, Y. Design and evaluation of a MEMS magnetic field sensor-based respiratory monitoring and training system for radiotherapy / Y. Oh, Y.J. Jung, S.H. Choi, D.W. Kim // *Sensors*. – 2018. – Vol. 18. – №. 9. – DOI: 10.3390/s18092742.
63. Sadeghi, P. Capacitive monitoring system for real-time respiratory motion monitoring during radiation therapy / P. Sadeghi, K. Moran, J.L. Robar // *J Appl Clin Med Phys*. – 2020. – Vol. 21. – №. 9. – P. 16-24. – DOI: 10.1002/acm2.12958.
64. Kohli, K. Prototype development of an electrical impedance based simultaneous respiratory and cardiac monitoring system for gated radiotherapy / K. Kohli, J. Liu, D. Schellenberg [et al] // *Biomed Eng Online*. – 2014. – Vol. 13. – №. 1. – P. 144. – DOI: 10.1186/1475-925X-13-144.
65. Lee, H. A proof of concept treatment planning study of gated proton radiotherapy for cardiac soft tissue sarcoma / H. Lee, J. Pursley, H.M. Lu [et al] // *Phys Imaging Radiat Oncol*. – 2021. – №. 19. – P. 78-84. – DOI: 10.1016/j.phro.2021.06.001.
66. Nakajima, K. Clinical outcomes of image-guided proton therapy for histologically confirmed stage I non-small cell lung cancer / K. Nakajima, H. Iwata, H. Ogino [et al] // *Radiat Oncol*. – 2018. – Vol. 13. – №. 1. – DOI: 10.1186/s13014-018-1144-5.
67. Seco, J. Breathing interplay effects during proton beam scanning: simulation and statistical analysis / J. Seco, D. Robertson, A. Trofimov, H. Paganetti // *Physics in Medicine and Biology*. – 2009. – Vol. 54. – №. 14. – P. 283-294. – DOI: 10.1088/0031-9155/54/14/N01.
68. Rana, S. Investigating volumetric repainting to mitigate interplay effect on 4D robustly optimized lung cancer plans in pencil beam scanning proton therapy / S. Rana, A.B. Rosenfeld // *J Appl Clin Med Phys*. – 2021. – Vol. 22. – №. 3. – P. 107-118. – DOI: 10.1002/acm2.13183.
69. Schatti, A. Experimental verification of motion mitigation of discrete proton spot scanning by re-scanning / A Schatti, M. Zakova, D. Meer, A.J. Lomax //

- Physics in Medicine and Biology. – 2013. – Vol. 58. – №. 23. – P. 8555-8572. – DOI: 10.1088/0031-9155/58/23/8555.
70. Bernatowicz, K. Comparative study of layered and volumetric rescanning for different scanning speeds of proton beam in liver patients / K. Bernatowicz, A.J. Lomax, A. Knopf // Physics in Medicine and Biology. – 2013. – Vol. 58. – №. 22. – P. 7905-7920. – DOI: 10.1088/0031-9155/58/22/7905.
71. Mori, S. Amplitude-based gated phase-controlled rescanning in carbon-ion scanning beam treatment planning under irregular breathing conditions using lung and liver 4DCTs / S. Mori, T. Inaniwa, T. Furukawa [et al] // Journal of Radiation Research. – 2014. – Vol. 55. – №. 5. – P. 948-958. – DOI: 10.1093/jrr/rru032.
72. Zenklusen, S.M. A study on repainting strategies for treating moderately moving targets with proton pencil beam scanning at the new Gantry 2 at PSI / S.M. Zenklusen, E. Pedroni, D. Meer // Physics in Medicine and Biology. – 2010. – Vol. 55. – №. 17. – P. 5103-5121. – DOI: 10.1088/0031-9155/55/17/014.
73. Zhang, Y. An evaluation of rescanning technique for liver tumour treatments using a commercial PBS proton therapy system / Y. Zhang, I. Huth, M. Wegner, [et al] // Radiotherapy and Oncology. – 2016. – Vol. 121. – №. 2. – P. 281-287. – DOI: 10.1016/j.radonc.2016.09.011.
74. Bert, C. Motion in radiotherapy: particle therapy / C. Bert, M. Durante // Physics in Medicine and Biology. – 2011. – Vol. 56. – №. 16. – P. 113-144. – DOI: 10.1088/0031-9155/56/16/R01.
75. Ebner, D.K. Respiration-gated fast-rescanning carbon-ion radiotherapy / D.K. Ebner, H. Tsuji, S. Yasuda [et al] // Jpn J Clin Oncol. – 2017. – Vol. 47. – №. 1. P. 80-83. – DOI: 10.1093/jjco/hyw144.
76. Aznar, M.C. ESTRO-ACROP guideline: Recommendations on implementation of breath-hold techniques in radiotherapy / M.C. Aznar, P. Carrasco, S. Corradini S [et al] // Radiother Oncol. – 2023. – Vol. 185. – №. 109734. – DOI: 10.1016/j.radonc.2023.109734.

77. Han, Y. Current status of proton therapy techniques for lung cancer / Y. Han // *Radiat Oncol J.* – 2019. – Vol. 37. – №. 4. – P. 232-248. – DOI: 10.3857/roj.2019.00633.
78. Gorgisyan, J. Feasibility of Pencil Beam Scanned Intensity Modulated Proton Therapy in Breath-hold for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer / J. Gorgisyan, P.M. Rosenschold, R. Perrin // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* – 2017. – Vol. 99. – №. 5. – P. 1121-1128. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.08.023.
79. Brock, J. The use of the Active Breathing Coordinator throughout radical non-small-cell lung cancer (NSCLC) radiotherapy / J. Brock, H.A. McNair, N. Panakis N [et al] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2011. – Vol. 81. – №. 2. – P. 369-375. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.038.
80. Josipovic, M. Deep inspiration breath hold in locally advanced lung cancer radiotherapy: validation of intrafractional geometric uncertainties in the INHALE trial / M. Josipovic, M.C. Aznar, J.B. Thomsen [et al] // *Br J Radiol.* – 2019. – Vol. 92. – №. 1104. – P. 20190569. – DOI: 10.1259/bjr.20190569.
81. Mittauer, K.E. Monitoring ABC-assisted deep inspiration breath hold for left-sided breast radiotherapy with an optical tracking system / K.E. Mittauer, R. Deraniyagala, J.G. Li [et al] // *Med Phys.* – 2015. – Vol. 42. – №. 1. – P. 134-143. – DOI: 10.1118/1.4903511.
82. Cilla, S. Reproducibility and stability of spirometer-guided deep inspiration breath-hold in left-breast treatments using an optical surface monitoring system / S. Cilla, C. Romano, M. Craus [et al] // *J Appl Clin Med Phys.* – 2023. – Vol. 24. – №. 6. – P. 13922. – DOI: 10.1002/acm2.13922.
83. Rydhög S.J. Target position uncertainty during visually guided deep-inspiration breath-hold radiotherapy in locally advanced lung cancer / S.J. Rydhög, S. Riisgaard de Blanck, M. Josipovic [et al] // *Radiother Oncol.* – 2017. – Vol. 123. – №. 1. – P. 78-84. – DOI: 10.1016/j.radonc.2017.02.003.
84. Lu, L. Intra- and inter-fractional liver and lung tumor motions treated with SBRT under active breathing control / L. Lu, C. Diaconu, T. Djemil [et al] //

- J Appl Clin Med Phys. – 2018. – Vol. 19. – №. 1. – P. 39-45. – DOI: 10.1002/acm2.12220.
- 85.Otter, L.A. Reproducibility of the lung anatomy under active breathing coordinator control: Dosimetric consequences for scanned proton treatments / L.A. Otter, E. Kaza, R.G. Kierkels [et al] // Med Phys. – 2018. – Vol. 45. – №. 12. – P. 5525-5534. – DOI: 10.1002/mp.13195.
- 86.Lee, D. Audiovisual biofeedback guided breath-hold improves lung tumor position reproducibility and volume consistency / D. Lee, P.B. Greer, C. Lapuz [et al] // Adv Radiat Oncol. – 2017. – Vol. 2. – №. 3. – P. 354-362. – DOI: 10.1016/j.adro.2017.03.002.
- 87.Josipovic, M. Geometric uncertainties in voluntary deep inspiration breath hold radiotherapy for locally advanced lung cancer / M. Josipovic, G.F. Persson, J. Dueck [et al] // Radiother Oncol. – 2016. – Vol. 118. – №. 3. – P. 510-514. – DOI: 10.1016/j.radonc.2015.11.004.
- 88.Miyamoto, N. Dynamic gating window technique for the reduction of dosimetric error in respiratory-gated spot-scanning particle therapy: An initial phantom study using patient tumor trajectory data / N. Miyamoto, K. Yokokawa, S. Takao [et al] // J Appl Clin Med Phys. 2020;21(4):13-21. doi:10.1002/acm2.12832.
- 89.Gelover, E. Clinical implementation of respiratory-gated spot-scanning proton therapy: An efficiency analysis of active motion management / E. Gelover, A.J. Deisher, M.G. Herman [et al] // J Appl Clin Med Phys. – 2019. – Vol. 20. – №. 5. – P. 99-108. – DOI: 10.1002/acm2.12584.
- 90.Pakela, J.M. Management of motion and anatomical variations in charged particle therapy: Past, present, and into the future / J.M. Pakela, A. Knopf, L. Dong [et al] // Front Oncol. – 2022. – Vol. 12. – P. 806153. – DOI: 10.3389/fonc.2022.806153.
- 91.Bert, C. 4D treatment planning for scanned ion beams / C. Bert, E. Rietzel // Radiat Oncol. – 2007. – Vol. 2. – №. 1. – P. 24. – DOI: 10.1186/1748-717X-2-24.

92. Rana, S. Small spot size versus large spot size: Effect on plan quality for lung cancer in pencil beam scanning proton therapy / S. Rana, A.B. Rosenfeld // *J Appl Clin Med Phys.* – 2022. – Vol. 23. – №. 2. – P. 13512. – DOI: 10.1002/acm2.13512.
93. Yoshimura, T. Analysis of treatment process time for real-time-image gated-spot-scanning proton-beam therapy (RGPT) system / T. Yoshimura, S. Shimizu, T. Hashimoto [et al] // *J Appl Clin Med Phys.* – 2020. – Vol. 21. – №. 2. – P. 38-49. – DOI: 10.1002/acm2.12804.
94. Chang, C. Three-dimensional gamma criterion for patient-specific quality assurance of spot scanning proton beams / C. Chang, K.L. Poole, A.V. Teran [et al] // *Journal of Applied Clinical Medical Physics.* – 2015. – Vol. 16. – №. 5. – P. 381-388. – DOI: 10.1120/jacmp.v16i5.5683.
95. Steinsberger, T. Extension of RBE-weighted 4D particle dose calculation for non-periodic motion / T. Steinsberger, C. Allige., M. Donetti [et al] // *Physica Medica.* – 2021. – №. 91. – P. 62-72. – DOI: 10.1016/j.ejmp.2021.10.009.
96. Pan, C.H. The irregular breathing effect on target volume and coverage for lung stereotactic body radiotherapy / C.H. Pan, A.C. Shiau, K.C. Li [et al] // *J Appl Clin Med Phys.* – 2019. – Vol. 20. – №. 7. – P. 109-120. – DOI: 10.1002/acm2.12663.
97. Gordon, K. Proton therapy with a fixed beamline for skull-base chordomas and chondrosarcomas: outcomes and toxicity / K. Gordon, I. Gulidov, S. Koryakin [et al] // *Radiat Oncol.* – 2021. – Vol. 16. – №. 1. – P. 238. – DOI: 10.1186/s13014-021-01961-9.
98. Savanovic, M. Does irregular breathing impact on respiratory gated radiation therapy of lung stereotactic body radiation therapy treatments? / M. Savanovic, S. Allali, D. Jaros [et al] // *Med Dosim.* – 2022. – Vol. 47. – №. 2. – P. 151-157. – DOI: 10.1016/j.meddos.2022.01.001.
99. Iwasawa, T. Paradoxical motion of the hemidiaphragm in patients with emphysema / T. Iwasawa, Y. Yoshiike, K. Saito [et al] // *J Thorac Imaging.* –

2000. – Vol. 15. – №. 3. – P. 191-195. – DOI: 10.1097/00005382-200007000-00007.

100. Blanco-Almazan, D. Chest Movement and Respiratory Volume both Contribute to Thoracic Bioimpedance during Loaded Breathing / D. Blanco-Almazan, W. Groenendaal, F. Catthoor [et al] // Sci Rep. – 2019. – №. 9. – P. 20232. – DOI: 10.1038/s41598-019-56588-4.

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.

- чл.-корр., д.ф.-м.н. Балакину В.Е., Бажану А.И., д.ф.-м.н. Завестовской И.Н., Шемякову А.Е., к.ф.-м.н. Пряничникову А.А., Луневу П.А., Александрову В.А., всему коллективу Физико-технического центра ФИАН и Dr. med. Schulte R.W. из Loma Linda University за содействие, конструктивные замечания и полезные рекомендации в ходе выполнения исследования 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.

- чл.-корр., д.ф.-м.н. Ширкову Г.Д., д.ф.-м.н., в.н.с. Лебедеву В.М. и к.ф.-м.н. Кузнецову М.А. за потраченное время и труд, а также за высококвалифицированные и объективные замечания, которые позволили выявить недостатки и глубже понять значение выполненной мной работы.

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